

# Évolution du dosage de l'HbA<sub>1c</sub>

F.Chevenne<sup>1</sup>, J.M.Hattchouel<sup>1</sup>, M.Fonfrède<sup>2</sup>, J.de Graeve<sup>3</sup>, P.Gillery<sup>4</sup>, E.Burg<sup>1</sup>, M.Deschênes<sup>1</sup>, F.Poisson<sup>1</sup>, N.Thevenet<sup>1</sup>, P.Maisonneuve<sup>1</sup>

1 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) DEDIM/UECMDIV/UCNQ Saint-Denis,

2 Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière Paris, 3 CHU Rangueil Toulouse, 4 CHU AMH Reims.

## 2001

Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique qui fait l'objet, depuis novembre 2001, d'un programme national d'actions de prise en charge et de prévention comportant 5 axes majeurs, parmi lesquels figure l'amélioration de la qualité de la surveillance biologique.

Dans ce contexte, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a procédé à la réévaluation des indications et des performances contenues dans les notices des réactifs de dosage de l'Hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>), en raison de l'évolution au cours des dernières années du suivi du patient diabétique et de la place de ce paramètre dans son suivi biologique.

L'objectif était d'améliorer la qualité des résultats des dosages de l'HbA<sub>1c</sub> rendus au clinicien, afin de faciliter la prise en charge thérapeutique attendue par :

- une réévaluation des indications et des performances des notices des réactifs de dosage de l'HbA<sub>1c</sub>,
- une information aux laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) afin de faciliter leur choix des techniques de dosage ;
- de porter une attention particulière aux résultats contrôles de qualité.

### CONTEXTE : recommandations nationales et internationales

#### 1 Recommandations concernant le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> (sfbc, ngsp/dcct)

- exprimer les résultats exclusivement sous forme d'HbA<sub>1c</sub>,
- utiliser des techniques
  - permettant de rendre un résultat d'HbA<sub>1c</sub>,
  - certifiées par les sociétés internationales de standardisation : (NGSP)
  - ayant des coefficients de variation de répétabilité ≤ 3% et reproductibilité ≤ 5%

#### 2 Recommandations concernant le suivi et la stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 (anaes, afssaps, alfediam, sfe, ngsp/dcct)

- objectifs glycémiques traduits en objectif d'HbA<sub>1c</sub>,
- dosage de l'HbA<sub>1c</sub> tous les 3 à 4 mois,
- valeurs normales situées entre 4 et 6%,
- objectif optimal : valeur HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%,
- HbA<sub>1c</sub> entre 6,6% et 8% sur 2 contrôles successifs : modification de traitement à envisager par le clinicien.
- HbA<sub>1c</sub> > 8% sur 2 contrôles successifs : modification de traitement recommandée.

## 2002

### Réévaluation des indications et des performances des notices des réactifs de dosage de l'HbA<sub>1c</sub> (Afssaps) :

#### 1 Objectifs :

- restreindre l'indication du suivi glycémique du patient diabétique aux seuls -réactifs permettant le dosage de l'HbA<sub>1c</sub>,
- vérifier que les réactifs présentent les performances recommandées en matière de coefficient de variation et de valeurs usuelles à l'aide d'une certification de type NGSP
- améliorer et harmoniser la présentation des notices pour qu'elles indiquent précisément les performances des réactifs au vu des recommandations précitées.

#### 2 Protocole :

- Elaboration d'un cahier des charges dont les principaux items, en conformité avec la directive 98/79/CE et les recommandations précitées, étaient les suivants :
  - l'intitulé (HbA<sub>1c</sub> dosage direct ou algorithme à partir de l'Hb glyquée) et intérêt clinique du dosage (suivi du diabète),
  - l'exactitude (corrélation par rapport à un système de standardisation)
  - la répétabilité (< 3 %),
  - la reproductibilité (< 5 %),
  - les interférences spécifiques à l'HbA<sub>1c</sub> (variant de Hémoglobine, HbA<sub>1c</sub> labile),
  - intervalles de référence (doivent être conformes à la standardisation et aux recommandations),
- Elaboration d'une liste : 36 réactifs retenus pouvant revendiquer le suivi glycémique du diabète à partir d'un total de 59 réactifs commercialisés (dosant soit l'HbA<sub>1</sub>, soit l'Hb glyquée totale ou l'HbA<sub>1c</sub>).
- Envoi d'un courrier d'information aux biologistes.

#### BIBLIOGRAPHIE :

- Gillery P, Bordas-Fonfrède M, Chapelle JP, Drouin P, Hue G, Lévy Marchal C, Périer C, Selam JL, Slama G, Thivolet C, Vialettes B. HbA<sub>1c</sub> : concertation clinico-biologique pour la standardisation des méthodes de dosages. Rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la SFBC. Diabète et Métabolisme (Paris) 1999 ; 25 ; 283-287
- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp C. Approved IFCC reference method for measurement of HbA<sub>1c</sub> in Human Blood. Clin Chem Lab Med 2002 ; 40 ; 78-79
- Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paron R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer HM ; (IFCC Working Group on HbA<sub>1c</sub> Standardization). IFCC reference system for measurement of hemoglobin 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 ; 1666-174
- Little R.R., Rohling C.L., Wiedmeyer H-S, Myers G.L.G.L., Sacks D.B. and Goldstein D.E. for the NGSP Steering Committee. The National Glycohemoglobin Standardisation Program: A five-year progress report. Clinical Chemistry 2001 47:11

## 2003

### Résultats de la réévaluation :

16 réactifs ont une notice répondant à la majorité des items du cahier des charges et 5 ont une notice n'ayant pas satisfait à l'ensemble des critères spécifiques du cahier des charges mais sont certifiés.

Mise en ligne sur le site Internet de l'Afssaps des réactifs répondant aux items du cahier des charges. <http://www.afssaps.sante.fr/>

### Résultats des contrôles de qualité annuels

CNQ HbA<sub>1c</sub>, pourcentage de laboratoires utilisant les réactifs recommandés

Contrôle national de qualité « HbA <sub>1c</sub> » (Nb labos # 2200)			
Année	Oct. 2001	Oct. 2002	Nov. 2003
% Laboratoires	80,5 %	95,6 %	97,3 %

En novembre 2003 : 97,3% des laboratoires utilisent les réactifs de la liste d'août 2003 ou des réactifs standardisés (certification NGSP) mis sur le marché après la réévaluation.

Les autres laboratoires : 2,7%

- 1,1% : pas d'information sur le réactif utilisé.
- 1,6% : utilisation de réactifs autres que ceux recommandés (réactifs en fin de commercialisation ou réactifs marqués CE non standardisés).

CNQ HbA<sub>1c</sub>, pourcentage de laboratoires utilisant des réactifs dosant l'HbA<sub>1</sub> ou l'Hb glyquée totale sans fournir de possibilité de calcul validé du % d'HbA<sub>1c</sub>.

Contrôle national de qualité « HbA <sub>1c</sub> » (Nb labos # 2200)			
Année	Oct. 2001	Oct. 2002	Nov. 2003
% Laboratoires	1,6 %	0,4 %	0,0 %

## 2004

### NGSP ? IFCC ?

IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) a développé un système de standardisation avec :

- une méthode de référence plus spécifique
- des valeurs inférieures de 1 à 2 % aux valeurs du NGSP/DCCT

remise en cause de l'harmonisation des valeurs usuelles et des objectifs thérapeutiques pour le diabète de type 2 : (recommandations ANAES)

Le travail d'un groupe d'experts de l'IFCC et du NGSP a permis de faire la relation entre les deux systèmes de standardisation grâce à une équation, la "gold equation" :

$$\text{NGSP} = (0,915 \times \text{IFCC}) + 2,15$$

Un consensus (janvier), entre l'American Diabetes Association (ADA), l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), l'International Diabetes Federation (IDF) et des représentants de l'IFCC et du NGSP, portant sur les items suivants :

- seuls les valeurs usuelles et les seuils décisionnels NGSP/DCCT, avec lesquels les patients et les médecins sont maintenant familiarisés, continuent d'être utilisés.
- le système de standardisation IFCC peut fournir dorénavant les matériaux et la méthode de référence avec laquelle les industriels devraient se standardiser

Ce consensus permet d'éviter des confusions entre deux systèmes de valeurs auprès des prescripteurs et des patients et ne remet pas en cause les recommandations de l'ANAES en matière de suivi glycémique du patient diabétique.

#### DÉFINITIONS :

- SFBC : Société Française de Biologie Clinique ,
- ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques
- SFE : Société Française d'Endocrinologie
- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- NGSP : National Glycohemoglobin Standardisation Program
- DCCT : Diabete control and complication Trial

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES :

- Standardisation du dosage de l'HbA<sub>1c</sub> : suite et fin( ?) M.Fonfrède, J.P.Chapelle, G.Hue, C.Périer, P.Gillery [www.sfbc.asso.fr](http://www.sfbc.asso.fr)
- Report of the ADA/EASD/IDF Working group of the HbA<sub>1c</sub> Assay London, UK, 20 January 2004 <http://www.easd.org/>