

INTERET DU DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE (HBA1C) EN POSTPARTUM CHEZ LES MERES DES NOUVEAU-NES MACROSOMES

Sihem Chaouachi*, Emira Ben Hamida*, Raja Belhaj**, Ahlem Bezzine*, Béchir Zouari***, Semia BelHaj Ahmed*, Jouda Abdelmoula**, Zahra Marrakchi*

*Service de Néonatalogie Hôpital Charles Nicolle Tunis

**Service de Biochimie Hôpital Charles Nicolle Tunis

***Service d'épidémiologie Faculté de Médecine Tunis

S.Chaouachi, E.Ben Hamida, R.Belhaj, A.Bezzine, B.Zouari, S.BelHaj Ahmed, J.Abdelmoula, Z.Marrakchi

S.Chaouachi, E.Ben Hamida, R.Belhaj, A.Bezzine, B.Zouari, S.BelHaj Ahmed, J.Abdelmoula, Z.Marrakchi

INTERET DU DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE (HBA1C) EN POSTPARTUM CHEZ LES MERES DES NOUVEAU-NES MACROSOMES

POSTPARTUM LEVELS OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN IN MOTHERS OF LARGE BABY: A PROSPECTIVE STUDY

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°09) : 589 - 592

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°09) : 589 - 592

R É S U M É

Prérequis : La naissance d'un nouveau-né macrosome évoque toujours l'existence d'un diabète maternel méconnu ou non dépisté. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) renseigne sur l'équilibre du diabète durant les trois mois précédant son dosage.

But Le but de notre étude était d'identifier l'intérêt du dosage de l'HbA1c en postpartum dans le diagnostic rétrospectif d'un diabète gestationnel méconnu chez les mères des nouveau-nés macrosomes et de déterminer sa valeur seuil.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective qui a consisté en un dosage de l'hémoglobine glyquée dans les trois jours suivant l'accouchement chez 213 femmes réparties en deux groupes : un groupe cas de 100 mères ayant donné naissance à un nouveau-né à terme dont le poids de naissance est ≥ 4000 g et un groupe témoin de 113 mères ayant donné naissance à un nouveau-né à terme dont le poids de naissance est >2500 g et < 4000 g.

Résultats : Le taux d'HbA1c maternel était significativement plus élevé dans le groupe des macrosomes que dans le groupe témoin (moyenne 6.17 ± 0.85 vs 5.17 ± 0.57 $t = 9.78$ $p < 0.001$)

La valeur seuil retrouvée pour laquelle l'HbA1c avait la meilleure sensibilité et spécificité était de 5.85%. Dans le groupe des macrosomes 83.5% des mères avaient une HbA1c ≥ 5.85 vs 7.8% dans le groupe témoin ($p < 0.0001$).

Conclusion : La pratique systématique en postpartum de l'HbA1c permet le diagnostic rétrospectif d'une intolérance au glucose non dépisté ou passé inaperçue chez les mères ayant donné naissance à un nouveau-né macrosome en considérant la valeur seuil de 5.85% retrouvée par l'étude de la courbe ROC.

S U M M A R Y

Background : The delivery of a large baby may indicate that the mother had abnormal glucose tolerance during pregnancy. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) concentration might be expected to identify women who had high blood glucose concentration before delivery.

Aim : The aim of this study was to identify retrospectively, gestational diabetes in mothers of large baby and determine the HbA1c cutoff value.

Method: HbA1c was measured in 216 patients within the first three days of postpartum: 100 had large babies: weighing over than 4000g and 113 had normal-sized babies (control group). We exclude mothers who had preterm, hypotrophy baby, stillborn, and diabetic mothers.

Results: The mean concentration of HbA1c was significantly higher in group with large babies than in group control (6.17 ± 0.85 vs 5.17 ± 0.57 $t = 9.78$ $p < 0.001$).

The value of HbA1c = 5.85%, evaluated by ROC curve, was considered as risk factor of macrosomia and then gestational diabetes. 83.5% of mothers with large babies had HbA1c ≥ 5.85 vs 7.8% of those with normal sized babies ($p < 0.0001$). No other significant differences were found between the two groups in other parameters.

Conclusion: HbA1c level may be of value as a postpartum screen for unrecognized diabetes and may help discriminate between a constitutionally large but otherwise normal newborn and a large infant of a diabetic mother. HbA1c measurements should be obtained in women with large babies, and, if upper than cutoff value found by curve ROC: 5.85%, maternal and fetal surveillance is recommended.

M O T S - C L É S

Attention - Déficit attentionnel - Tests cognitifs.

KEY - WORDS

Attention - Attentionel deficit - Cognitif tests.

La naissance d'un nouveau-né macrosome (ayant un poids de naissance (PN) > 4000g) incite à réfléchir quand à l'origine de cette macrosomie et en particulier l'existence d'un diabète maternel méconnu ou non dépisté, source principale d'excès de poids chez le nouveau-né (1).

D'un autre coté, il est connu qu'au cours du diabète gestationnel, et après l'accouchement on assiste le plus souvent à un retour à la normale des chiffres glycémiques, et de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), l'hémoglobine glyquée (HbA1c), par contre, reste pathologique même après l'accouchement et constitue de ce fait un marqueur rétrospectif de l'équilibre glycémique (1).

La valeur normale d'après les données obtenues au cours du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) est de 4 à 6%. Chez la femme enceinte, les données de l'étude de UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) permettent de fixer cette valeur à un seuil de 6,5% (2)

Le but de notre étude était d'identifier rétrospectivement par le dosage de l'HbA1c un diabète gestationnel méconnu chez les mères des nouveau-nés macrosomes et d'identifier une valeur seuil au dessus de laquelle on pourra affirmer l'intolérance glucidique.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective cas/témoin sur une période de 6 mois (du 01/01/07 au 30/06/07) dans le service de Néonatalogie en collaboration avec le service de Biochimie à l'hôpital Charles Nicolle.

Nous avons procédé au dosage de l'hémoglobine glyquée dans les trois jours suivant l'accouchement chez 213 mères réparties en deux groupes :

Le groupe des « cas » était constitué de 100 mères ayant donné naissance à un nouveau-né à terme dont le poids de naissance (PN) était > 4000g et n'ayant pas eu de dépistage du diabète par une HGPO. Le groupe témoin était constitué de 113 mères ayant donné naissance à un nouveau-né à terme dont le PN était compris entre 2500 et 4000g.

Nous avons exclu de l'étude les mères ayant un diabète antérieur à la grossesse ou ayant eu un diabète gestationnel biologiquement confirmé, les mères de nouveau-nés prématurés et/ou ayant un retard de croissance intra utérin et les mères ayant donné naissance à un mort-né.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée était fait par méthode Immuno-turbidimétrie. Un consentement maternel préalable a été obtenu pour toutes les mères prélevées.

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel SPSS Inc. L'analyse statistique a été basée sur la recherche de facteurs de risque: en étude uni variée la recherche des facteurs de risque a été effectuée en calculant l'Odds ratio, pour cela, nous avons transformé les variables quantitatives en variables qualitatives à deux modalités. Pour la détermination du seuil auquel il faut « couper » la variable quantitative, nous avons établi des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics). Après avoir vérifié que l'aire sous la courbe est significativement > 0,500, nous avons choisi comme seuil la valeur de la variable qui correspond au meilleur couple « sensibilité-spécificité ». Afin

d'identifier les facteurs de risque directement liés à l'événement, nous avons conduit une analyse multi variée en régression logistique qui a permis de calculer pour chaque facteur directement lié à l'événement (qui reste significativement lié $p < 0,05$ en multi variée) un Odds ratio ajusté, faisant ressortir le rôle propre du facteur. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Deux cent seize prélèvements ont été pratiqués durant la période de l'étude : 100 prélèvements dans le groupe cas et 113 dans le groupe témoin.

La grossesse était régulièrement suivie dans les deux groupes. Le nombre moyen de consultations prénatales était de 5.59 dans le groupe cas vs 5.80 dans le groupe témoin.

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant l'âge maternel, la gestité, la parité et le suivi de la grossesse (Tableau I)

Tableau 1 : Caractéristiques maternelles en fonction des groupes

	Groupe cas	Groupe Témoin	p
	(100)	(113)	0.17
Age maternel	31.2+5.6	30.1+5.5	0.63
Gestité	2.24+1.3	2.44+1.8	0.95
Parité	1.96+0.9	2.01+1.1	0.71
Nombre de Consultations Prénatales	5.59+2.3	5.80+2.4	

Le recueil des données sur le déroulement de la grossesse était rétrospectif. La glycémie après ingestion de 50 g de glucose (GP50) était pratiquée dans 21 cas et était pathologique dans 8 cas sur 21 soit 38.1% chez les mères de nouveau-nés macrosomes et dans 2 cas sur 12 soit 16.6% chez les mères de nouveau-nés non macrosomes, la différence était statistiquement significative ($p=0.035$) avec un OR : 2.23, IC [1.03-4.82] (Tableau III). De même, les antécédents de macrosomie fœtale et de mort fœtale in utero étaient significativement (ou presque significativement) plus fréquents dans le groupe des « cas » (p respectifs : 0.01 et 0.05 et OR respectifs : 2.9 et 7.1, tableau II). Enfin l'aspect de nouveau-né de mère diabétique était observé uniquement dans le groupe des « cas » ($p < 0.001$ et OR indéfini, tableau II).

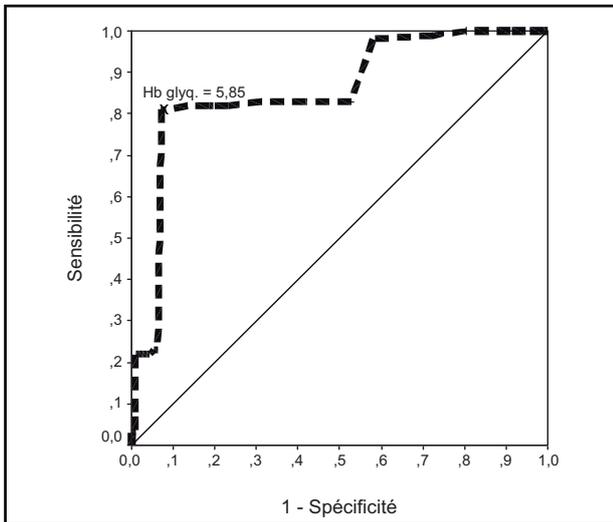
Le taux d'HbA1c était significativement plus élevé dans le groupe des macrosomes que dans le groupe témoin avec une moyenne de 6.17%+ 0.85 dans le groupe cas vs 5.17+ 0.57 dans le groupe témoin ($t = 9.78$ $p < 0.001$)

La valeur seuil retrouvée pour laquelle l'HbA1c avait la meilleure sensibilité (81%) et la meilleure spécificité (92%) était de 5.85%, l'aire sous la courbe ROC était de 0.86 [IC : 0.81-0.91] avec $p < 0.0001$ (figure 1). En considérant cette

Tableau 2: antécédents maternels en fonction des groupes

	Groupe cas (100)		Groupe témoin (113)		p et OR IC 95%
	Effectif	%	Effectif	%	
Antécédents de DG	4	4.0	1	1.7	0.19
Antécédents de MFIU	6	6.0	1	0.9	0.05 OR : 7.1 (IC : 0.8-60.4)
Antécédents de macrosomie	16	16.0	7	6.2	p=0.01 OR : 2.9 (IC : 1.1-7.3)

Figure 1 : courbe ROC de l'HbA1c analysant la sensibilité et la spécificité en fonction des deux groupes



Aire sous la courbe = 0,86 (Intervalle de confiance à 95 % = 0,81-0,91)

valeur seuil, 81.0% des parturientes dans le groupe des macrosomes ont eu une HbA1c ? 5.85% vs 8.0% dans le groupe témoin. (p < 0.001) avec un OR de 48.7, IC [20.9-113.5] (Tableau III).

L'estimation du risque des facteurs directement liés à l'événement par une analyse multi variée en régression logistique (après exclusion du facteur « aspect de nouveau-né de mère diabétique » qui avait une forte colinéarité avec les autres facteurs significatifs en étude uni variée) nous a permis de relever deux facteurs directement liés à la macrosomie et qui étaient l'Hb glyquée ? 5.85%, en effet, les nouveau-nés macrosomes avaient un risque multiplié par 7 d'avoir une Hb

glyquée ? 5.85% avec un OR ajusté = 7.20, IC : [4.62-11.23] et la GP50 pathologique avec un OR ajusté =1.92, IC [1.10-3.34] (Tableau IV).

Tableau 3 : Facteurs prédictifs du diabète en fonction des deux groupes

	Groupe cas (100)		Groupe témoin (113)		p et OR IC 95%
	Effectif	%	Effectif	%	
GP50 pathologique (HGPO normale)	21	21.0	12	10.6	0.03 OR : 2.2 (IC : 1.0-4.8)
Aspect de NNMD	19	19.0	0	0	S (<0.001) OR indéfini
Malformation.	2	2.0	5	4.4	NS
Hypoglycémie	1	1.0	0	0	NS
HbA1c > 5.85	81	81%	9	8%	< 0.001 OR : 48.8 (IC : 20.9-113.6)

Tableau 4 : Résultats de régression logistique

Facteur	p	Or ajusté
HbA1c >= 5.85	< 0,001	7,2 (IC : 4.6-11.2)
ATCD de macrosomie	0.51	1.3 (IC : 0.6-2.4)
ATCD de MFIU	0.11	2.9 (IC : 0.8-11.2)
GP50 pathologique	0.02	1.9 (IC : 1.1-3.3)

DISCUSSION

L' HbA1c est une forme d'hémoglobine ayant subi une glycation caractérisée par la fixation de glucose à l'extrémité N-terminale des chaînes , de l'hémoglobine A. Elle est exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale (2).

Le dosage de l'hémoglobine glyquée, est utilisé depuis des années comme marqueur rétrospectif de l'équilibre glycémique des quatre à six semaines qui précèdent le dosage, chez les patients diabétiques, en complément des dosages glycémiques instantanés réalisés quotidiennement (3).

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'HbA1c pendant la grossesse, et particulièrement au cours du diabète gestationnel. Worth et al (4) ont étudié les variations physiologiques de l'HbA1c au cours de la grossesse normale, ils ont décrit un nadir à 17 SA, un pic à l'accouchement et une baisse à partir du 3ème jour du postpartum.

Tous les auteurs s'accordent sur le fait que le dosage en postpartum immédiat à partir du 3ème jour de l' HbA1c permet le dépistage rétrospectif d'un diabète non détecté ou passé inaperçu (5, 6,7). Dans notre étude, le fait de trouver une différence significative dans le pourcentage de GP50 pathologique et le recours plus élevé à une HGPO, bien que normale, dans le groupe des mères de nouveau-nés macrosomes pourrait témoigner de l'existence d'une intolérance glucidique évoluant à bas bruit comme l'ont évoqué Akin M et al (8).

Certains auteurs ont montré l'existence d'une forte corrélation entre l' HbA1c et les mesures anthropométriques fœtales et néonatales d'une part et entre l'HbA1c et le devenir néonatal en particulier en terme d'hypoglycémie d'autre part (9, 10). Dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant la survenue d'hypoglycémie.

Frisoli (5) a démontré que pendant la grossesse: l'élévation de l'HbA1c sans intolérance glucidique a les mêmes conséquences en termes de macrosomie et de troubles métaboliques et donc suscite la même surveillance.

Kurishita (11) a mis en évidence que l'HbA1c et l'obésité sont deux facteurs indépendants influençant le poids de naissance, en plus l' HbA1c, lorsqu'elle est élevée témoigne d'un diabète de fin de grossesse non détecté. La différence significative de la moyenne de l'HbA1c entre les deux groupes a été retrouvée dans plusieurs études (12,13) et témoignerait d'une intolérance glucidique chez les mères ayant donné naissance à un nouveau-né macrosome.

La valeur seuil de 5.85% de l'HbA1c que nous avons mis en évidence par l'étude de la courbe ROC étudiant la sensibilité et la spécificité pour chaque valeur de l'Hémoglobine glyquée pourrait être intéressante dans la mesure où elle permet une estimation du risque de macrosomie et donc d'un déséquilibre glucidique chez la mère.

CONCLUSION

L'HbA1c est un bon indicateur d'une intolérance au glucose non dépistée ou passée inaperçue chez les mères ayant donné naissance à un nouveau-né macrosome. L'abaissement de la valeur seuil de 6.5% à la valeur de 5.85% retrouvée dans notre étude permettra de mieux dépister le diabète. La pratique systématique de l'HbA1c en postpartum chez les mères de nouveau-nés macrosomes permet une prise en charge néonatale, un suivi maternel prolongé et une prise en charge spécifique au cours des grossesses ultérieures.

RÉFÉRENCES

1. Jialal I, Naicker RS, Moodley J, Van Middelkoop A. Glycohemoglobins in normal and diabetic pregnancy. *Am J Perinatol.* 1985 ; 2 :183-8
2. Gillery P, Bordas-Fonfrède M, Chapelle JP, Drouin P, Hue G. HbA 1c: concertation clinico-biologique pour la standardisation des méthodes de dosage. *Diabetes & Metabolism* : 1999 ; 25 : 283 - 283
3. Papoz L, Favier F, Sanchez A, Clabé A, Caillens H, Boyer MC, Schwager JC. L'HbA 1c peut-elle être utilisée par le praticien pour le dépistage du diabète? *Diabetes & Metabolism* 2002 ; 28 : 72 - 77
4. Worth R, Potter JM, Drury J, Fraser RB, Cullen DR. Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia* 1985; 28 :76-9
5. Frisoli G, Naranjo L, Shehab N. Total glycosylated hemoglobin in mothers of large-for-gestational-age infants: a postpartum test for undetected maternal diabetes? *Biol Neonate.* 1981; 40 :129-35
6. Mansani FE, Caltabiano M, Ceruti M, Condemi V . Postpartum glycosylated hemoglobins (HbA1): an index of glucose control in pregnancy? *Int J Biol Res Pregnancy.* 1982; 3:180-2.
7. Pollak A, Brehm R, Havelec L, Lubec G, Malamitsi-Puchner A, Simbrunner G, Widness JA. Total? *Biol Neonate.* 1981; 40:129-35
8. Akin M, Ceran O, Atay E, Atay Z, Akin F, Akturk Z. Postpartum maternal levels of hemoglobin A 1c and cord C-peptide in macrosomic infants of non- diabetic mothers. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2002; 12: 274-6
9. Mansani FE, Caltabiano M, Ceruti M, Condemi V, Bertocini P. Blood levels of maternal glycosylated hemoglobin(HbA1) in the 3d day of the puerperium and neonatal anthropometric parameters. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 1982; 53:295-9
10. Yatscoff RW, Mehta A, Dean H. Cord blood of maternal glycosylated (glycated): correlation with maternal glycosylated (glycated) hemoglobin and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:861-6
11. Kurishita M, Nakashima K, Kozu H. A retrospective study of glucose metabolism in mothers of large babies. *Diabetes Care.* 1994 Jul; 17: 649-52.
12. Saleh AK, Moussa MA, Hathout H. Postpartum glycated hemoglobin A1c and glucose tolerance test in mothers of large babies. *Int J Gynaecol Obstet.* 1988 Feb; 26 : 5-9.
13. Steel JM, Thomson P, Johnstone F, Smith AF. glycosylated hemoglobin concentrations in mothers of large babies. *BMJ* 1981; 282 : 37-39