

■■■■ **États fébriles et instabilité de l'hémoglobine E.** L'hémoglobinoïse E présente une fréquence maximale dans les régions chaudes de l'Asie du Sud-Est. Asymptomatique à l'état hétérozygote, elle n'entraîne, chez les homozygotes, qu'une anémie microcytaire modérée. Il a, de ce fait, semblé paradoxal que son association avec un allèle β -thalassémique se traduise souvent par le syndrome sévère d'une thalassémie majeure. Le groupe de D.J. Weatherall (Oxford, GB) apporte à ce paradoxe une explication élégante [1]. Les auteurs ont fait l'hypothèse d'une instabilité des hémoglobines contenant la chaîne E accrue par la présence d'oxydants dans la cellule (précipitation de chaînes α à la membrane, élévation de la température). Cette instabilité n'a pas été retrouvée à la température habituelle de 37 °C, mais elle est nette, en revanche, à 41 °C et même à 39 °C. Dans des pays où le paludisme est endémique, tout accès fébrile est donc susceptible, en révélant cette instabilité, de provoquer une crise hémolytique et de contribuer au syndrome thalassémique.

[1. Rees DC, *et al. Blood* 1998; 92: 2141-6.]

■■■■ **Complications cérébrales du paludisme et monoxyde d'azote.** Le rôle du monoxyde d'azote (NO) dans le paludisme cérébral pourrait être double : agent antiparasitaire, ou cause de neurodégénérescence déjà évoquée dans d'autres syndromes cliniquement comparables (accidents vasculaires cérébraux, ou chocs postopératoires) [1]. Une mesure directe du NO *in vivo* est souvent difficile. D'où l'intérêt de deux travaux récents qui ont établi une relation entre la gravité d'un syndrome de paludisme cérébral et des polymorphismes dans le gène de la NO synthase inductible (NOS2).

La première équipe, recherchant des facteurs de protection naturelle contre les formes sévères, a effectué son travail à Lambaréné, au Gabon [2]. Sur une série de 200 patients, les auteurs ont observé une mutation ponctuelle (G \rightarrow C) à la position -969 dans le promoteur de NOS2. Cette mutation, non retrouvée chez des témoins européens, s'accompagnait d'une résistance à la réinfection statistiquement significative ($p=0,022$). Un second travail a été effectué en Gambie par une équipe anglaise d'Oxford [3]. Les auteurs ont étudié, dans une série de 290 cas de paludisme cérébral et chez des sujets témoins, un microsatellite multiallélique situé à 2,5 kb en 5' du gène. La distribution du nombre de répétitions de ce microsatellite (CCTTT) est clairement bimodale, et les formes de paludisme cérébral d'évolution fatale plus fréquentes dans le groupe des allèles courts (<11 répétitions). Cette différence est significative entre les formes d'évolution fatale et celles qui survivent ($p=0,04$), et l'est encore davantage par comparaison aux témoins ($p=0,001$). Ces résultats, qui restent préliminaires, évoquent des facteurs génétiques complexes au locus NOS2, qui contrôleraient la transcription du gène. Ils s'inscrivent dans un problème très actuel, celui des relations entre polymorphismes génétiques, immunitaires parfois mais pouvant aussi, comme dans le cas de la NO synthase, toucher d'autres molécules, et réaction aux maladies infectieuses humaines; cela n'implique évidemment pas que le paludisme [4].

[1. Thiemermann C. *Med Sci* 1995; 11: 1643-51.]

[2. Kun JF, *et al. Lancet* 1998; 351: 265-6.]

[3. Burgner D, *et al. Lancet* 1998; 352: 1193-4.]

[4. Hill AVS. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 593-617.]

**Université Paris VI
Hôtel-Dieu
Institut
Benjamin-Delessert**

**JOURNÉE ANNUELLE
DE NUTRITION
ET DE DIÉTÉTIQUE**

Avant-Programme
39^e Journée Annuelle
de Nutrition
et de Diététique
CNIT – Paris La Défense

VENDREDI 29 JANVIER 1999

Fondateurs :	Henri Bour, Maurice Dérot, Guy Héraud
Président :	Professeur Bernard Guy-Grand
Vice-Présidents :	Professeur Arnaud Basdevant Professeur Bernard Messing Professeur Gérard Slama
Secrétaire Générale :	Marie-France Carrié-Moyal
Membre d'Honneur :	Docteur Michel Rathery

**MATINÉE : LE PLAISIR ALIMENTAIRE
ET SES AVATARS**

1. Besoin, envie et plaisir alimentaires
2. Plaisir et prise alimentaire : aspects physiologiques
3. Plaisir et prise alimentaire : aspects neurobiologiques
4. La pathologie du plaisir alimentaire : le manque, la dépendance et la passion dans les désordres du comportement alimentaire
5. Alcool : plaisir et dépendance
6. Remise du Prix Benjamin-Delessert
Lecture Benjamin Delessert : Axel KAHN

**APRÈS-MIDI : LES ALICAMENTS
Entre aliments et médicaments, où situer
la frontière ?**

7. Ce qui existe : les suppléments diététiques, entre aliments et médicaments
8. Ce qui se profile à court terme : les aliments à effets « santé » (enjeux industriels, enjeux de santé publique)
9. « De tes aliments tu feras ta médecine » : Hippocrate revisité
10. Ce qu'il importe de bien définir : l'utilisation des allégations nutritionnelles

Organisation-Secrétariat :
Claire Bosc
30, rue de Lübeck 75116 Paris
Tél. : 33 1 45 53 41 69
Fax : 33 1 44 05 13 37

■■■■ **La déféripnone, chélateur L1, peut induire des lésions oxydatives de l'ADN.** La surcharge en fer, et ses conséquences à long terme, au niveau cardiaque et hépatique, sont les complications majeures d'un régime transfusionnel prolongé. Le seul chélateur actuellement largement utilisé, la déféroxamine, n'est pas sans inconvénients. Un prix élevé, un mode d'administration parentéral terriblement contraignant, une toxicité certaine rendent de plus en plus impératif le besoin d'un chélateur oral. Plusieurs molécules sont actuellement en cours d'essai [1]. Les essais les plus avancés concernent la déféripnone ou L1 (1,2-diméthyl-3-hydroxypyrid-4-one), utilisée comme traitement alternatif chez plusieurs séries de malades hypertransfusés. Les résultats publiés restent contradictoires: si l'action chélatrice semble à peu près satisfaisante au début du traitement, elle diminue par la suite et des effets secondaires indésirables et toxiques remettent en question la validité du produit. Un travail récent d'un groupe américain de Minneapolis apporte des éléments nouveaux sur la toxicité du L1 au niveau de la cellule hépatique [2]. On sait que le pouvoir cancérogène du fer au niveau du parenchyme hépatique s'exerce par la production de radicaux oxygénés, la finalité d'un chélateur étant la prévention de ce type d'évolution. Les auteurs ont provoqué une surcharge martiale sur une culture de cellules hépatiques HepG2 et étudié l'action de différents chélateurs de spécificité connue sur les lésions oxydatives de l'ADN par H_2O_2 , catalysées par le fer, en mesurant les cassures de l'ADN simple brin. Ils ont constaté que la déferrithiocine était protectrice, la déféroxamine sans effet, sans doute par un déficit de perméabilité cellulaire, mais que le

L1 potentialisait les lésions de l'ADN. Si, au lieu de faire agir successivement chélateur et H_2O_2 , on maintient l'action de L1 en même temps que l'oxydation, cette potentialisation disparaît, ce qui conduit les auteurs à mettre en cause le rapport intracellulaire effectif L1:fer. Une étude de l'oxydation de l'ascorbate par le fer en présence de L1 montre que ce rapport doit être au minimum de 3:1 pour inhiber la formation de radicaux libres. L1 forme avec le fer un ligand bidenté (le ligand formé avec la déféroxamine est hexadenté, avec la déferrithiocine tridenté); à des concentrations insuffisantes, L1 peut faciliter la production de radicaux oxygénés. Il est probable que les doses pharmacologiques utilisées *in vivo* ne réalisent souvent que ces concentrations insuffisantes.

[1. Hershko C, Link G. *Hématologie* 1998; 4: 17-27.]

[2. Cragg L, et al. *Blood* 1998; 92: 632-8.]

■■■■ **Invalidation du gène *Kir6.2* qui code pour une sous-unité du canal potassium sensible à l'ATP.** Les canaux potassium sensibles à l'ATP (K_{ATP}) sont composés de deux sous-unités, *Kir6.2* et *SUR*. Ce sont des canaux dits à rectification entrante, qui s'ouvrent lorsque la concentration d'ATP intracellulaire s'élève [1]. Dans les cellules β pancréatiques, K_{ATP} est impliqué dans le mécanisme de sécrétion de l'insuline. Après les souris transgéniques exprimant un mutant transgénique dominant négatif de la sous-unité *Kir6.2* dans les cellules β pancréatiques (*m/s* 1998, n° 2, p. 224) voici les souris *Kir6.2^{-/-}* [2]. Rappelons que, chez les premières, l'activité du

canal était extrêmement réduite, que la sécrétion d'insuline n'était plus du tout corrélée à la glycémie et que les souriceaux nouveau-nés, comme les enfants atteints d'un défaut du canal (*m/s* 1997, n° 2, p. 276), étaient hypoglycémiques. Plus tard, apparaissait une hyperglycémie rapportée à la réduction importante du nombre des cellules β pancréatiques. Les souris *Kir6.2^{-/-}*, créées par recombinaison homologue, ont, elles aussi, une hypoglycémie transitoire à la naissance mais, contrairement aux souris transgéniques, elles se développent normalement et ont une tolérance au glucose quasi normale. La bonne tolérance au glucose (alors que la sécrétion d'insuline n'est pas stimulée par le glucose) pourrait être expliquée en partie par le fait que l'insuline, dont la sécrétion basale est normale, a un effet sur la glycémie significativement supérieur à la normale. Le nombre de récepteurs de l'insuline est-il augmenté? La grande différence entre les deux modèles animaux provient peut-être de ce que, chez la souris *Kir6.2^{-/-}*, il ne semble pas y avoir d'apoptose des cellules β pancréatiques. Par ailleurs, les canaux K_{ATP} des fibres musculaires pourraient être aussi anormaux, ce qui pourrait rendre compte de l'augmentation de la sensibilité du muscle squelettique à l'insuline. Les réponses au glucose des hormones insulinothropes (incrétines) telles que le GIP (*gastric inhibitory peptide*) et le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) ne seraient-elles pas, elles aussi, augmentées chez les souris *Kir6.2^{-/-}*? Beaucoup de questions pour expliquer la prévention de l'hyperglycémie chez ces souris.

[1. Thuringer D, Cavero I. *Med Sci* 1997; 13: 1049-52.]

[2. Miki T, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10402-6.]

