

ETUDE DU TAUX D'HEMOGLOBINE GLYCOSYLEE CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE MALNUTRITION PROTEINO ENERGETIQUE.

SIMONDON F. (1), CORNU A. (2), PAPOZ L. (3), DELPEUCH F. (1).

- 1 Laboratoire de nutrition tropicale, centre ORSTOM de Montpellier, 34032 Montpellier cedex, FRANCE;
- 2 Programme épidémiologie de la dénutrition, centre ORSTOM de Brazzaville, BP 181, CONGO;
- 3 U21 INSERM, 94807 villejuif cedex.

La réaction de glycosylation non enzymatique des protéines est de connaissance ancienne puisqu'elle a été décrite par Maillard entre 1912 et 1916 (Figure 1). Bien connue en industrie alimentaire, c'est elle qui est responsable du "brunissement" des aliments. L'importance de l'observation d'un processus similaire dans les milieux biologiques n'est apparue qu'après la découverte des hémoglobines glycosylées et de leur augmentation dans le diabète.

Les hémoglobines glycosylées furent décrites dans les années 50, résultats de travaux portant sur l'hétérogénéité électrophorétique et chromatographique de l'hémoglobine humaine. La mise en évidence d'une augmentation de ces fractions mineures de l'hémoglobine dans le diabète par Huisman et Dosy en 1962, puis par Rahbar en 1968 allait ouvrir la voie à de nombreux travaux, et la nature de ces hémoglobines fut déterminée à la fin des années 60. Au cours de la décennie suivante, les autres fractions mineures de l'hémoglobine seront décrites, les variations du taux d'hémoglobine glycosylée au cours du diabète seront précisées, ainsi qu'au cours des anémies hémolytiques. L'utilisation du taux d'hémoglobine glycosylée comme reflet du contrôle métabolique du diabète au cours des 2 à 3 derniers mois se généralise.

Parallèlement, la réaction de glycosylation est observée avec de nombreuses autres protéines, le degré de glycosylation dépendant de la concentration en glucose et de la demi-vie de la protéine. Il est suggéré que les modifications des protéines induites par la glycosylation pourraient être à l'origine des complications dégénératives observées au cours du diabète (1).

Ce sont donc essentiellement les augmentations de la glycosylation liées aux perturbations métaboliques observées au cours du diabète qui ont été documentées.

L'étude de cette réaction de glycosylation au cours des malnutritions protéino énergétiques (MPE) serait ainsi en miroir des travaux sur le diabète, sous réserve que deux conditions soient satisfaites:

- 1: La glycosylation non enzymatique des protéines doit pouvoir être abaissée lorsque la concentration moyenne en glucose est abaissée;

- 2: La concentration moyenne en glucose doit être

abaissée au cours de la MPE.

Les arguments en faveur de la première condition sont essentiellement qu'il y a une glycosylation basale, en dehors de toute pathologie diabétique. Cette glycosylation est abaissée au cours des insulinomes, et pour l'hémoglobine, au cours des anémies hémolytiques (3). La baisse de la glycosylation observée au cours des grossesses diabétiques, ainsi que le retour à des valeurs normales en cas de bon contrôle métabolique au cours du diabète, vont aussi dans ce sens.

La limite essentielle porte sur la précision des dosages: il est plus facile de révéler une augmentation de 2 à 3 fois la normale, ce qui est observé au cours du diabète, qu'une diminution dans les mêmes proportions.

La malnutrition protéino énergétique s'accompagne t-elle d'une diminution du niveau moyen de la glycémie?

Les travaux concernant le métabolisme du glucose au cours de la MPE n'ont pas été aussi systématiques que ceux portant sur les protéines. Menés essentiellement entre 1955 et le début des années 70 chez des enfants gravement malnutris, souffrant de kwashiorkor ou de marasme, ils n'ont pas conclu de façon univoque: Certains enfants développent des hypoglycémies symptomatiques alors que d'autres en sont préservés (3). Les hypoglycémies seraient souvent incriminées comme cause de décès. Ceci est particulièrement bien observé et documenté dans le domaine de la néonatalogie (4,5).

Au cours des malnutritions moins graves, il a été établi que la baisse de la glycémie était corrélée avec le déficit anthropométrique, et que l'incapacité à maintenir la glycémie au cours du jeûne est observée pour des déficits même modérés (6). L'ensemble de ces travaux objectivent une altération de l'homéostasie glucidique au cours de la MPE, malgré les difficultés d'investigation liées à la très grande labilité de la glycémie.

Les deux conditions nécessaires, décrites ci-dessus, semblant satisfaites, un travail préliminaire sur la relation entre le taux d'hémoglobine glycosylée et la MPE a été mené.

MATERIEL ET METHODES

L'étude a été réalisée au Congo, à Brazzaville, en 1987. La sélection des enfants a été faite en fonction du critère du poids pour la taille (PT): à chaque enfant dont le PT était inférieur à -2 écarts-types (ET) de la moyenne de la population de référence NCHS/OMS, étaient associés 2 enfants témoins, de même âge, dont les PT étaient supérieurs à -2 ET.

Les malnutris ont été recrutés dans le service de Pédiatrie de l'hôpital général de Brazzaville, et dans un centre de récupération nutritionnelle périphérique. Les témoins ont été choisis parmi les enfants venant consulter dans le cadre d'une surveillance régulière de la croissance.

ORSTOM Fonds Documentaire

N°: 31.350 ex 1

Cote: B

19 FEV. 1991

Les enfants appartiennent à la tranche d'âge 12 à 36 mois, qui correspond d'une part aux âges les plus concernés par la MPE, et ceci permet d'autre part d'éviter le problème de la persistance de l'hémoglobine foetale, qui interfère avec le dosage de l'hémoglobine glycosylée.

Un effectif de 30 cas et de 60 témoins a été retenu, de façon à pouvoir mettre en évidence une différence entre les groupes correspondant à 1 ET, pour des risques consentis alpha et beta de 5%. Le dosage de la fraction c de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) a été réalisé à partir de sang veineux total, le délai de conservation des échantillons étant toujours inférieur à une semaine, à 4°C. La technique chromatographique utilisée est celle sur résine échangeuse d'ions, sur microcolonnes (Biorad). Elle a été réalisée en atmosphère à température contrôlée. La comparaison des résultats observés dans les deux groupes a utilisé l'analyse de variance. Les écarts-types des moyennes (etm) sont donnés entre parenthèses.

#### RESULTATS

Un seul enfant souffrait d'un Kwashiorkor. Agé de 23 mois, son taux d'HbA1c était de 2,8%. Ayant un indice PT de 0,66 ET, il n'a pas été incluí dans le groupe des malnutris pour l'analyse. Le dosage de l'hémoglobine glycosylée n'a pas été possible pour 3 témoins. Les effectifs finaux sont donc de 29 enfants malnutris et de 57 témoins.

Les enfants du groupe des malnutris ont un PT moyen de -2,71 ET (etm=0,1), et ceux du groupe témoin un PT moyen de -0,43 ET (etm=0,1). L'appariement sur l'âge entre les deux groupes est bon, puisque l'âge moyen est de 18,1 mois dans les groupes malnutris (etm=0,9) et témoins (etm=0,7).

Le taux moyen d'HbA1c est de 4,6% (etm=0,2) dans le groupe des malnutris, et de 5,3% (etm=0,2) dans le groupe des témoins (Figure 2). La différence entre les moyennes d'HbA1c observées dans les 2 groupes est statistiquement significative ( $p=0,017$ ). L'hypothèse initiale est ainsi vérifiée: le taux d'HbA1c est plus faible dans le groupe des malnutris.

#### DISCUSSION

De nombreux facteurs sont connus, qui influencent le taux d'HbA1c. Les principaux de ces facteurs sont le diabète bien sûr, les hémolyses (avec notamment le paludisme et les drépanocytoses en contexte tropical), les autres hémoglobinopathies et la persistance de l'hémoglobine foetale (1). Dans le cadre de ce travail, ces facteurs n'ont pas été recherchés, et n'ont pas été considérés comme critères de non-inclusion dans l'étude. En effet, pour une première tentative, un objectif minimal a été recherché. La limite d'âge inférieure a été fixée à 12 mois pour éviter le problème de l'hémoglobine foetale. Un protocole de type cas-

témoin a été retenu plutôt que la comparaison à un standard. En effet, il n'y a pas de données de référence à cet âge, et la comparaison à des témoins du même environnement permet d'éviter un biais d'interprétation dû aux facteurs décrits ci-dessus, dans la mesure où ces facteurs sont indépendants de la MPE, ce qu'il est raisonnable de penser. Le principal inconvénient de ne pas les prendre en compte est l'augmentation des variances des distributions d'HbA1c dans les deux groupes, rendant la discrimination moins nette. Les prochaines investigations devront prendre en compte ces facteurs.

L'étude de la glycosylation non enzymatique des protéines au cours de la MPE a porté ici sur l'HbA1c plutôt que sur d'autres protéines glycosylées. Ce choix repose essentiellement sur l'existence de techniques de dosage parfaitement décrites pour l'HbA1c, utilisées en routine, et sur la bonne connaissance des facteurs de variation (cf. supra). Un gain de précision peut ainsi être espéré en contrôlant ces facteurs, mais aussi en utilisant des techniques de dosage plus précises (chromatographie liquide à haute pression). Mais il y a aussi des inconvénients à travailler sur l'HbA1c plutôt que sur d'autres protéines: L'HbA1c est un intégrateur de la concentration moyenne en glucose sur une durée relativement courte (2 mois) par rapport à la genèse de la MPE. De plus, l'homéostasie glucidique privilégie des utilisateurs préférentiels du glucose dont le cerveau et les globules rouges. La glycosylation de l'hémoglobine pourrait ainsi être plus préservée que celle d'autres protéines. Ceci suggère que l'étude de la glycosylation d'autres protéines (fructosamine, albumine, collagène) serait complémentaire de celle de l'HbA1c.

Si les résultats observés au cours de ce travail sont confirmés et précisés, les applications de l'étude de la glycosylation non enzymatique des protéines pourrait s'étendre au marquage biologique de la MPE: possibilité d'améliorer la prédiction d'un risque nutritionnel, en association avec d'autres marqueurs; moyen d'investigation de la physiopathologie de la MPE par l'utilisation de protéines de demi-vie différentes; mesure de référence pour l'utilisation de l'anthropométrie en santé publique.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1- Abraham, E. C. Glycosylated hemoglobins. (Methods of Analysis and Clinical Applications). Marcel Dekker, inc. New York, 1985.
- 2- Panzer S., Kronk G., Lechner K., Bettelheim P., Neumann E., Dudczak R. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. Blood, 1982, 59 (6), pp 1348-1350.
- 3- Kerr D.S., Stevens C.G., Robinson H.M., Picou D.I.M. Hypoglycemia and the regulation of fasting glucose metabolism in malnutrition. In Endocrine Aspects of Malnutrition, The Kroc Foundation, Santa Ynez, 1973, pp 313-341.

- 4- Lubchenco L.O., Bard H. Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics*, 47,1977,5, pp 831-837.
- 5- Jarai I., Mestyan J., Schultz K., Lazar A., Halasz M., Krassy I. Body size and neonatal hypoglycemia in intrauterine growth retardation. *Early human development*, 1977, 1/1, pp 25-38.
- 6- Kerpel-Fronius E., Kaiser E. Hypoglycemia in infantile malnutrition. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1967, 172, pp 119-127.

Fig 1: REACTION DE GLYCOSYLATION NON ENZYMATIQUE DES PROTEINES

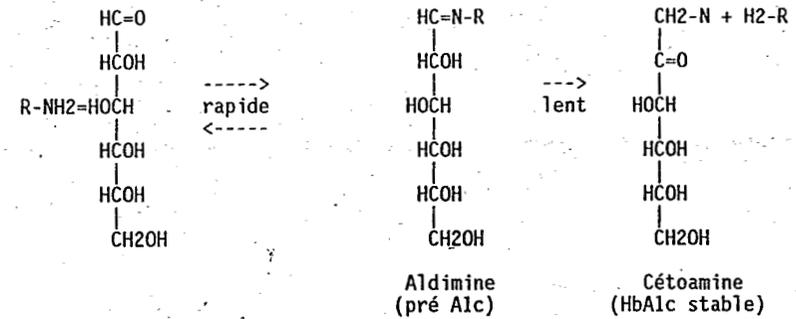
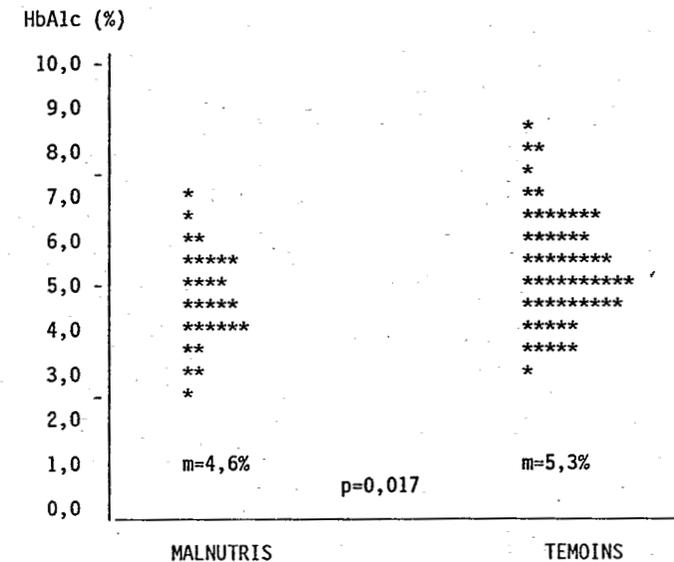


Fig 2: TAUX DE GLYCOSYLATION DE L'HEMOGLOBINE (HbA1c) ET MPE DE L'ENFANT



Malnutris: Poids pour Taille inférieur à -2 ET.  
 Témoins: Poids pour Taille supérieur à -2 ET.  
 (1 étoile représente 1 sujet)

ETUDE DU TAUX D'HEMOGLOBINE GLYCOSYLEE CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE MALNUTRITION PROTEINO ENERGETIQUE.

SIMONDON F. (1), CORNU A. (2), PAPOZ L. (3), DELPEUCH F. (1).

(1) Laboratoire de nutrition tropicale, centre ORSTOM de Montpellier, BP 5045, 34032 Montpellier cedex, FRANCE

(2) Programme épidémiologie de la dénutrition, centre ORSTOM de Brazzaville, BP 181, CONGO

(3) Unité de recherches statistiques, U21 INSERM, 94807 villejuif cedex, FRANCE

Le but du travail est de rechercher si il y a une baisse de la glycosylation de l'hémoglobine au cours de la malnutrition protéino-énergétique (MPE).

Le taux d'hémoglobine glycosylée est un marqueur de la glycémie moyenne sur une période de 2 mois, particulièrement utilisé dans le contrôle du diabète, où il est augmenté.

L'hypothèse de travail est que la MPE pourrait être caractérisée par une succession d'épisodes d'altération de la glycémie, qui seraient brefs mais importants (jeûne), ou durables et limités (apports sub-normaux). L'ensemble de ces variations serait intégré par le taux de glycosylation de l'hémoglobine, qui serait ainsi un critère de référence de la MPE permettant la validation d'autres indicateurs utilisables en santé publique.

Un protocole de type cas témoin a été utilisé: 30 enfants âgés de 12 à 36 mois dont le poids pour la taille était inférieur à -2 écarts-type (ET) de la référence NCHS (les cas), ont été appariés selon l'âge à 60 témoins dont le poids pour la taille était supérieur à -2 ET.

L'étude a été réalisée à l'hôpital général de Brazzaville et dans un centre de santé périphérique en 1987.

Le dosage de la fraction c de l'hémoglobine glycosylée a été fait sur sang veineux selon la méthode des microcolonnes BIORAD, en atmosphère contrôlée au centre ORSTOM de Brazzaville, sans délai de conservation des échantillons.

Les enfants du groupe des malnutris ont un poids pour la taille moyen de -2,79 ET et sont âgés de 18,6 mois. Les enfants témoins ont un poids pour la taille moyen de -0,46 ET et sont âgés de 17,8 mois. Le taux moyen d'hémoglobine glycosylée est de 4,6% dans le groupe des malnutris, et de 5,5% dans le groupe témoin. La différence observée est statistiquement significative. Il faut noter cependant que l'étendue de variation est identique dans les deux groupes.

Nous concluons de ce travail préliminaire que l'hypothèse de départ semble être vérifiée. Mais l'interprétation plus fine de la relation observée nécessite, d'une part le contrôle des facteurs de confusion possibles, au premier rang desquels se situe l'hémolyse, et d'autre part que cette relation soit confirmée dans d'autres populations.

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 31.350 ex 1

7.3.

19 FEV. 1991

Note : B

**4<sup>èmes</sup> JOURNEES SCIENTIFIQUES  
INTERNATIONALES DU  
GERM**



**Groupe d'Etudes et de Recherches  
sur la Malnutrition  
SPA-BELGIQUE 23-29 avril 1989**

*Allaitement maternel  
Lipides et malnutrition  
Nutrition de la personne âgée  
Nutrition et développement rural  
Aliments et thérapeutique  
Recherche et coopération  
Thèmes libres*

Pour tous renseignements s'adresser au **GERM Groupe d'Etudes et de Recherches sur la Malnutrition**  
U1 INSERM NUTRITION · Hôpital BICHAT · 170 Bd. NEY 75877 PARIS CEDEX 18 FRANCE – Tél. (1)42 29 87 48

ETUDE DU TAUX D'HEMOGLOBINE GLYCOSYLEE CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE MALNUTRITION PROTEINO ENERGETIQUE.

SIMONDON F. (1), CORNU A. (2), PAPOZ L. (3), DELPEUCH F. (1).

(1) Laboratoire de nutrition tropicale, centre ORSTOM de Montpellier, BP 5045, 34032 Montpellier cedex, FRANCE

(2) Programme épidémiologie de la dénutrition, centre ORSTOM de Brazzaville, BP 181, CONGO

(3) Unité de recherches statistiques, U21 INSERM, 94807 villejuif cedex, FRANCE

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 31.350 ex 1

Cote : B M

19 FEV. 1991

ORSTOM  
Lab.Nut.Tropicale  
Publication n° 538

pat