

Conséquences de la malnutrition sur la fonction immunitaire

Orientations des interventions

Concernant les problèmes de malnutrition, l'OMS a retenu quatre maladies de carences prioritaires qui sont :

- la malnutrition protéino-énergétique (MPE), par carence en protéines et/ou énergie ;
- les anémies nutritionnelles, par carence essentiellement en fer et/ou en folates ;
- le goitre endémique consécutif à la carence en Iode ;
- la xéropthalmie consécutive à la carence en Vit. A.

Les incidences de ces différentes carences décrites sur le tableau 1¹ datent de 1979 ; elles comparent la situation dans le monde entre les pays développés et les pays en voie de développement. Concernant ces derniers, les chiffres doivent malheureusement être vus en hausse, d'une part à cause de la dégradation de la situation économique et des aléas climatiques, et d'autre part à cause de l'expansion démographique.

La MPE apparaît donc comme étant l'une des pathologies les plus fréquentes dans les pays en voie de développement. Le plus souvent, seules les formes les plus graves arrivent à la connaissance du public par les médias : c'est le cas par exemple de l'Ethiopie, du Sahel, du Nordeste brésilien, etc.

Cependant ceci constitue à peine la partie visible de l'iceberg ; la très grande majorité des formes de MPE n'ont pas cette photogénie spectaculaire qui soulève l'émotion des pays riches ; celles-ci n'en sont pas moins lourdes de conséquences en termes de morbidité et de mortalité infantile. On estime que sur les 500 millions d'enfants qui dans le monde ne mangent pas à leur faim, il y en a 40.000 qui chaque jour meurent ; seule une minorité meurt réellement de faim ; la plupart meurt des conséquences de la malnutrition, et, de l'avis de tous les

(*) ORSTOM-Nutrition à l'IBBA - La Paz - Bolivie

(**) ORSTOM-Nutrition à l'IBBA - La Paz - Bolivie

1. Miller D.S. - Prevalence of Nutritional problems in the world. Proc. Nutr. Soc. (1979), 38, 197-205.

spécialistes, la conséquence la plus fréquente et de loin la plus grave, concerne l'atteinte de la fonction immunitaire : selon l'OMS, plus de 100 millions d'enfants de 0 à 5 ans sont menacés par les immunodéficiences dues à la MPE.

Tab. n° 1
Prévalence de la malnutrition dans le monde

	Régions développées		Régions en cours de développement	
	A	B	A	B
MPE(fer)	3	28	25	434
Anémies	5	54	30	525
Goitre	1	11	10	175
Xérophtalmie	0	0	1	18

A : Prévalence en pourcentage.

B : Millions de personnes affectées.

Source D.S. Miller : "Prevalence of nutritional problems in the world, Proc. Nutr. Soc. 38, 197-205, 1979.

Ce sont ces chiffres qui interpellent en permanence les chercheurs spécialisés dans les problèmes de malnutrition. Ce qui importe, ce n'est pas de connaître le poids et la taille des enfants et d'en sortir des moyennes, mais c'est de savoir si un enfant qui a un poids ou une taille ou un développement donnés présente ou non des risques d'être malade ou de mourir. C'est à partir de cette réflexion que l'équipe de nutritionnistes de l'ORSTOM qui possède une Unité de Recherche intitulée « Maladies de Dénutrition », a identifié ses orientations. Deux thèmes prioritaires sont développés : le premier concerne l'étude de l'atteinte et de la restauration de la fonction immunitaire dans les carences nutritionnelles ; le second concerne l'épidémiologie de la sous-nutrition chronique. Actuellement l'équipe travaille essentiellement en Afrique et ici en Amérique du Sud. La problématique est donc la suivante (tableau n° 2) : comment peut-on définir le concept de maladies de carences à partir d'une part de leurs causes qui peuvent être :

- soit le déficit ou le déséquilibre alimentaire (c'est la cause évidemment n° 1) ;
- soit l'état de l'enfant à la naissance (il est connu par exemple que le poids de naissance peut influencer la croissance future de l'enfant) ;

Cuadro No. 2
PROBLEMATICA DE LA INVESTIGACION

ETIOLOGIAS:

- Alimentación
- Nacimientos
- Infecciones
- Medio Ambiente

**DEFINICION DE LOS
CONCEPTOS DE
M. P. E.
Y
De Anemia
Nutricional**

CONSECUENCIAS:

- Crecimiento
- Defensas inmunes
- Desarrollo Psicomotor
- Actividad Física
- Fertilidad
- Comportamiento
- Mortalidad

OBJETIVOS:

- Tratamiento de las Consecuencias
- Orientación de las Intervenciones
- Políticas de la Prevención

- soit l'existence d'infections intercurrentes qui entrent dans le cercle vicieux de la malnutrition ;
- soit des facteurs liés à l'environnement (c'est le cas par ex. de l'analphabétisation, ou encore le cas particulier de l'hypoxie d'altitude qui existe dans cette région des Andes) ;

et également comment peut-on définir ce concept de maladies de carences en fonction de leurs conséquences. Celles-ci sont également multiples :

- elles peuvent affecter la croissance de l'enfant (l'enfant dénutri est plus petit et plus maigre) ;
- ses défenses immunitaires sont affaiblies ;
- le développement psycho-moteur peut être atteint (cette atteinte est très mal évaluée et nécessite des investigations délicates) ;
- peuvent également être affectés : l'activité physique, la fertilité, le comportement et bien entendu la mortalité.

Ce type de recherche a une finalité très précise qui est d'orienter les politiques d'interventions soit sur le plan préventif (en orientant par exemple la diététique des nourrissons), soit sur le plan curatif (en proposant des thérapeutiques efficaces pour compenser le déficit immunitaire des dénutris graves).

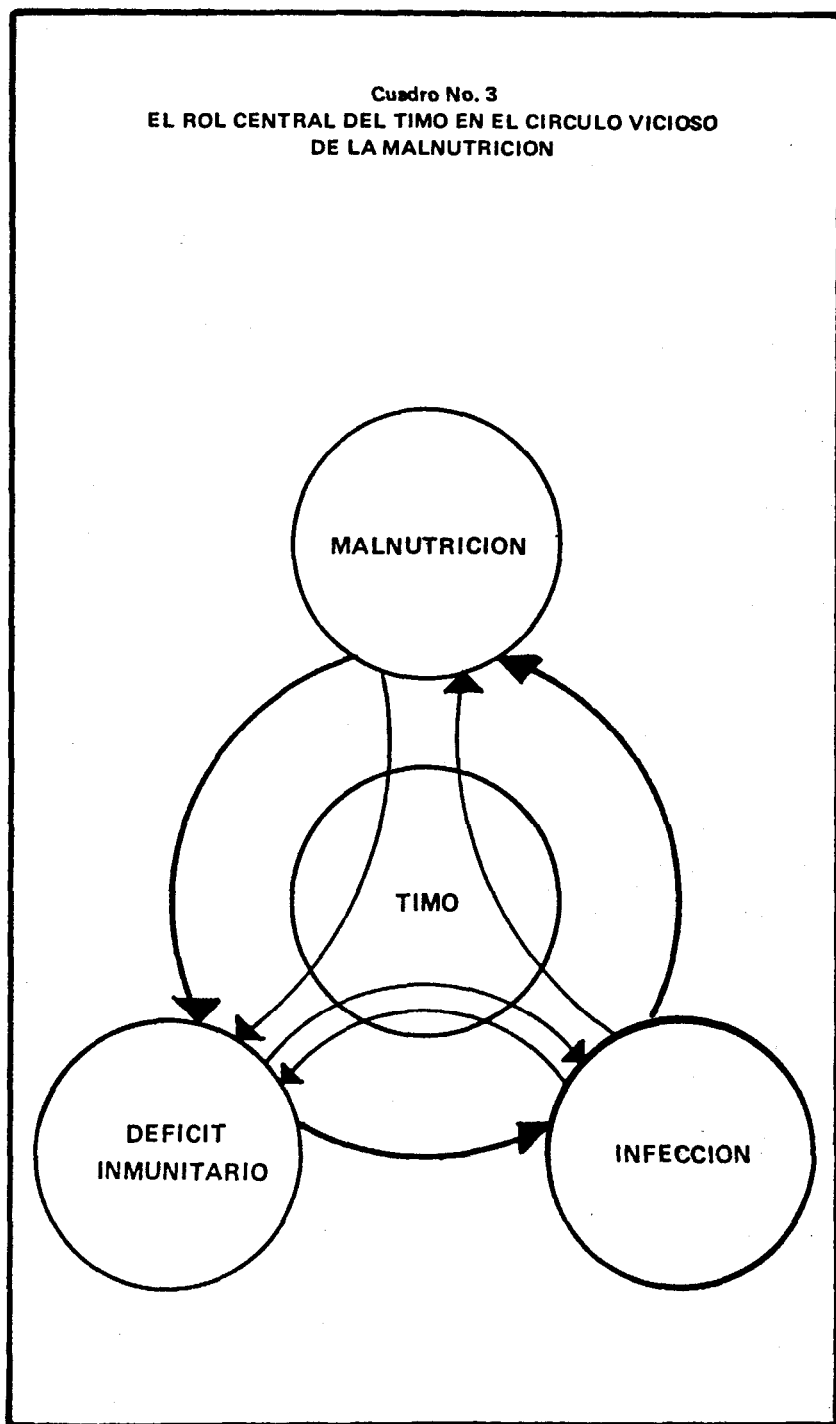
I. NIVEAU ET GRAVITÉ DE L'ATTEINTE DE LA FONCTION IMMUNITAIRE ?

Les recherches conduites ces dix dernières années, et en particulier par les chercheurs de l'ORSTOM, ont permis de montrer qu'une des conséquences les plus graves de la MPE était le dysfonctionnement du système immunitaire, qui concerne essentiellement l'Immunité à Médiation Cellulaire (IMC)^{2 3 4 5 6}.

Ce déficit immunitaire est l'un des éléments clés du fameux cercle vicieux de la malnutrition : l'enfant dénutri se défend mal, ce qui le sensibilise aux infections (dont les plus courantes sont les diarrhées, la rougeole, la tuberculose, les pneumopathies, les parasitoses, etc.) ; ces infections entraînent une anorexie et un catabolisme accru, ce qui aggrave encore le degré de malnutrition, et ce cercle

-
2. Maire B., Parent G. - Nutrition et défenses immunitaires. Journées « Métabolisme ». 1-17, Paris, Janvier 1980.
 3. Parent G., Jambon B., Camus D., Capron A. - Dénutrition protéique et réponse immune chez le brûlé. 1er Symposium sur les Marqueurs de l'Inflammation. Lyon, Avril 1981.
 4. Jambon B., Ziegler O., Akimwolere A., Maire B., Duheille J. - Relations entre l'atteinte fonctionnelle du thymus et le peuplement lymphocytaire des ganglions lymphatiques mésentériques chez l'enfant décédé en état de malnutrition. Cahiers de Nutrition et Diététique, 1985, 3, 185.
 5. Smythe P., Shomland M., Brereton-Stiles C.G., Coovadia H.M., Grace H.J., Leoning W.E.K., Mafoyane A., Parent M.A., Vos G. - Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-caloric malnutrition. Lancet, 1971, 2, 939.
 6. Chandra R.K., Gupta S., Singh H. - Inducer and suppressor T cell subsets in protein-energy malnutrition analysis by monoclonal antibodies. Nutrition Research, 1982, 2, 21.

Cuadro No. 3
EL ROL CENTRAL DEL TIMO EN EL CIRCULO VICIOSO
DE LA MALNUTRITION



vicieux, qui est malheureusement trop souvent interrompu par le décès de l'enfant, est ainsi bouclé. Le Thymus, organe clé de l'IMC a un rôle central dans ce processus (tableau 3) : en effet, il réagit très précocement à une dégradation de l'état nutritionnel. Cette sensibilité du thymus, pourtant connue depuis 140 ans, avait d'ailleurs permis de le qualifier de « baromètre de l'état nutritionnel »⁷ ce qui dans l'ignorance de son rôle exact avait été oublié ! Cela entraîne en effet, chez le jeune enfant atteint de M.P.E., une immunodépression à médiation cellulaire correspondant à un déficit fonctionnel des lymphocytes T (thymo-dépendants dont la maturation est sous la dépendance de facteurs lymphodifférenciateurs, comme le F.T.S. (Facteur Thymique Sérique), sécrétés par l'épithélium thymique)^{8 9 10}.

Il a pu être démontré que ce tarissement des hormones thymiques est la première conséquence de la MPE, ce qui entraîne dans un second temps des remaniements histologiques qui aboutissent à l'involution thymique^{11 12}.

Cette étude de l'atteinte du thymus s'avère donc particulièrement pertinente, tant d'un point de vue fondamental (pour une meilleure compréhension des mécanismes conduisant à l'immunodépression) qu'appliqué (pour la recherche de solutions thérapeutiques, diététiques et/ou médicamenteuses, spécifiques du risque vital encouru).

L'orientation des recherches sur la malnutrition vers une approche de type thérapeutique, solution qu'il est d'ores et déjà raisonnable d'entrevoir en l'état actuel des connaissances (on connaît bien, par exemple, les effets immunorestaurateurs du zinc¹³ et de certaines hormones thymiques, comme la Thymuline – F.T.S.-Zn – dans les déficits immunitaires primaires de l'enfant)^{14 15 16}, amène

7. Simon J. - A physiological essay on the thymus gland. Renshaw Ed., London, 1845.
8. Bach J.F., Dardenne M., Pleau J.M., Bach M.A. - Isolation, biochemical characterisation and biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in human. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1975, 249, 186.
9. Jambon B., Montagne P., Bene M.C., Brayer M.P., Faure G., Duheille J. - Immunohistologic localization of facteur thymique sérique (F.T.S.) in human thymic epithelium. *J. Immunologie* 1981, 127, 2055.
10. Savino N., Dardenne M. - Thymic hormone containing cells : IV. Immunohistologic evidence for the simultaneous presence of thymulin, thymopoietin and thymosin alpha 1 in normal and pathological human thymus : *Europ. J. Immunol.*, 1984, 14, 987.
11. Jambon B., Ziegler O., Maire B., Parent G., Bene M.C., Faure G., Patris A. - Serum thymic factor (F.T.S. content of the thymus in undernourished Senegalese Children. *Marker Protein in Inflammation*, 1984, 2, 453.
12. Jambon B., Ziegler O., Duheille J. - Fonction hormonale lymphodifférenciatrice du thymus et malnutrition protéino-énergétique. A paraître *Colloques I.N.S.E.R.M.*, 1986.
13. Golden M.H.N., Jackson A.A., Golden B.E. - Effect of Zinc on thymus of recently malnourished children. *Lancet*, 1977, 2, 1057.
14. Bene M.C., Faure G., Bordigoni P., Coupe B., Jambon B., Olive D., Duheille J. - Stimulation *in vitro* par le F.T.S. des lymphocytes sanguins d'enfants atteints de déficits immunitaires. *Séminaire d'Immunologie et d'Hématologie, Département de Pédiatrie, Hôpital des Enfants Malades, Paris, 7 Mai 1981.*
15. Bordigoni P., Faure G., Bene M.C., Dardenne M., Bach J.F., Olive D. - Improvement of cellular immunity and Ig A production in immunodeficient children after treatment with serum thymic factor (F.T.S.). *Lancet*, 1982, 2, 293.

évidemment à considérer l'aspect éthique des investigations, mais aussi à poser cette question : l'objectif des recherches en nutrition doit-il encore se limiter à émettre des propositions visant l'amélioration générale des ressources et conditions d'hygiène alimentaires, dont la réalisation, malheureusement pour le médecin de terrain confronté à la triste réalité de la malnutrition infantile, dépend à l'évidence plus du développement socio-économique des pays concernés que des vœux pieux des nutritionnistes ? Certes non !

Aussi sans nier que la solution finale à ce scandale de l'humanité qui est la faim dans le monde, est essentiellement d'ordre politico-économique, nous ne pouvons nous contenter d'espérer cette solution idéale qui dans l'état actuel des choses risque de se faire attendre encore plusieurs décennies.

Rappelons qu'actuellement 40 000 enfants meurent chaque jour des conséquences de la M.P.E. et qu'une recherche orientée vers la mise au point de traitements spécifiques du déficit immunitaire induit par la dénutrition permettrait de dégager des solutions rationnelles pour diminuer cette hécatombe !

II. MÉTHODES D'ÉTUDES APPLICABLES POUR ÉVALUER L'ATTEINTE DE LA FONCTION IMMUNITAIRE

Il apparaît étonnant qu'une conséquence aussi grave et aussi évidente reste si peu étudiée. En réalité, l'exploration de la fonction immunitaire et en particulier de l'IMC fait appel à des techniques lourdes, dont les résultats ne sont pas toujours faciles à interpréter. C'est donc à la fois pour contourner ces difficultés techniques et pour avoir une approche plus réaliste et plus appliquée, que l'équipe ORSTOM a travaillé sur des mises au point techniques nouvelles et peut proposer à présent des « outils » à la fois plus simples et plus spécifiques :

- la première technique concerne le dosage d'une des hormones thymiques essentielles qui est le FTS ou Facteur Thymique Sérique. Le FTS est un nonapeptide à poids moléculaire très faible (920 Daltons) et dont la concentration dans le sérum serait chez l'individu normal seulement de 50 Picogrammes/ml (cette évaluation étant faite à partir d'un dosage biologique). Grâce à l'immunonéphélométrie, dont le principe est basé sur la dispersion lumineuse d'un rayon laser par des particules en suspension dans un milieu, nous cherchons à proposer un dosage quantitatif de cette hormone : la technique utilisée est un modèle à l'échelle réduite (environ au 1/1000) de l'inhibition d'hémagglutination (tableau n° 4) : des micro-particules synthétiques d'environ 1000 Angstrom sont recouvertes de l'antigène, ici le FTS, de façon covalente, ce qui provoque un lien insécable ; celles-ci sont mises en présence d'anticorps agglutinants obtenus par hyperimmunisation chez l'animal ; l'agglutination qui résulte de la formation des immun-complexes entraîne la déviation du rayon laser. La

16. Faure G., Bordigoni P., Bene M.C., Olive D., Duheille J. - Thymic factor therapy of primary T-lymphocyte immunodeficiencies. Sereeno Symposium on Thymic Factor Therapy, London, 25-27 April 1983.

mesure de l'antigène libre (qui correspond ici au FTS circulant) repose sur l'inhibition de cette agglutination : un excès d'antigène consomme l'anticorps et l'agglutination, qui sera ainsi réduite, se traduira par une déviation plus faible ; il existe une relation mathématique stricte entre la diminution du signal et la quantité d'antigène libre à doser. Si la technique peut paraître relativement complexe, l'appareillage est simple, les réactifs sont stables et peu coûteux et surtout elle offre une spécificité et une sensibilité inégalées. Par ailleurs, la mise en oeuvre de la technique est facile, ce qui permet d'envisager son utilisation dans des pays qui offrent un environnement de laboratoire relativement rudimentaire. Des ingénieurs de l'équipe ORSTOM travaillent précisément sur un type d'appareil adaptable aux conditions de terrain, cette technique pouvant être appliquée pour d'autres dosages qui nécessitent actuellement un appareillage très lourd tel que la Radio-Immunologie (RIA) ; du fait de sa polyvalence, son spectre d'utilisation va aussi bien des protéines à forte concentration (albumine, transferrine, etc.) jusqu'aux substances hormonales (hormones thyroïdiennes, thymiques, etc.).

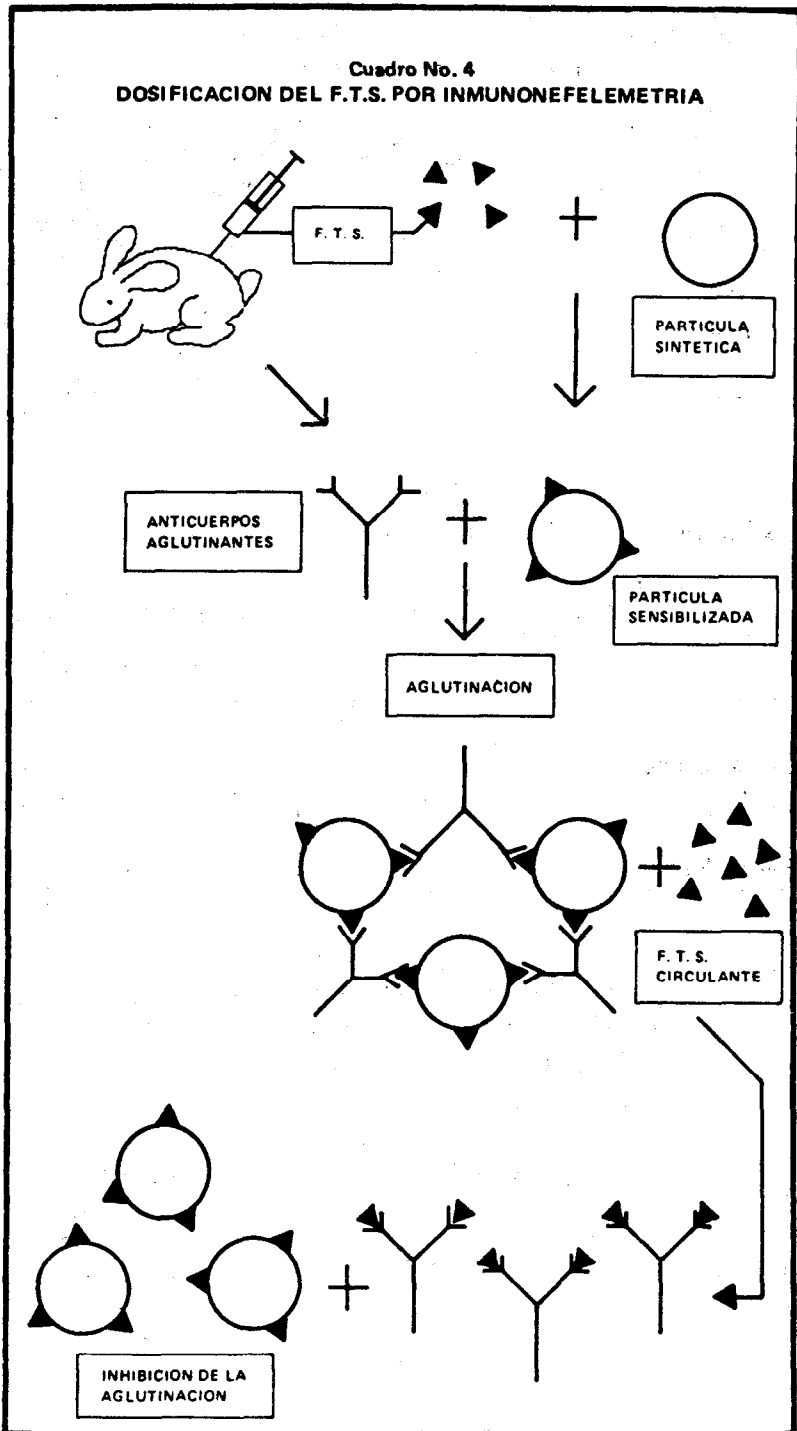
- Une seconde technique a été appliquée, pour la première fois, afin d'étudier l'anatomie du thymus *in vivo* chez l'enfant : c'est l'échographie. Cette technique à la fois simple et non agressive nous a permis de mesurer la taille du thymus chez environ 500 enfants africains présentant différents états malnutritionnels¹⁷ ; nous avons observé une excellente corrélation entre l'épaisseur du thymus et le degré de malnutrition (tableau n° 5). Cette même corrélation avait été observée chez de jeunes enfants décédés dont le thymus avait été prélevé lors d'une autopsie (tableau n° 6). La possibilité d'étudier ainsi facilement *in vivo* le thymus et son évolution fournit donc un nouvel outil qui peut servir d'indicateur de la MPE.

III. RÉSULTATS PRATIQUES DE CETTE RECHERCHE

Ces deux nouvelles techniques permettent donc d'étudier d'une part le fonctionnement du thymus par le dosage d'une de ses hormones essentielles, le FTS, et d'autre part l'état anatomique du thymus lui-même par l'échographie. Il est possible ainsi de quantifier plus exactement cette atteinte thymique et d'évaluer sa capacité de récupération lors de la réhabilitation nutritionnelle. L'une des résultantes du mauvais fonctionnement du thymus est la non-maturation des lymphocytes périphériques : en effet, on observe dans la MPE une augmentation très sensible du pourcentage des thymocytes ou lymphocytes nuls par rapport aux lymphocytes totaux (tableau n° 7). Il a pu être prouvé *in vitro* que les thymocytes subissent une maturation sous l'effet des hormones thymiques et en particulier du FTS. Il existerait donc là une possibilité thérapeutique de compenser *in vivo* le

17. Ricard D. - Exploration échographique du thymus et nutrition chez l'enfant en milieu tropical. Thèse pour le Doctorat en Médecine - Fac. de Tours - 1985.

Cuadro No. 4
DOSIFICACION DEL F.T.S. POR IMMUNONEFELEMETRIA



Tab. n° 5

Coefficients de corrélation entre l'épaisseur du thymus et les paramètres anthropométriques

	Epaisseur du thymus Coef. de cor.	Degré de signification
% Poids/âge	r=0,710	p<0,001
% Taille/âge	r=0,521	p<0,001
% Poids/taille	r=0,734	p<0,001
% périmètre brachial	r=0,643	p<0,001

Tab. n° 6

Etat du thymus chez les enfants décédés de malnutrition

	Désnutrition modérée	Marasme	Kwashiokor	Kwshioko avec marasme
Poids % de la normalité	68.5	17.1	19.7	10.3
Fribosis %	21.9	49.7	60.7	60.6
F.T.S. % de la normalité	51.6	15.8	21.7	12.5

Coefficients de corrélation entre la concentration du F.T.S. et le thymus et les paramètres anathropométriques

	Concentration du F.T.S.	
	Coef. de corrél.	Degré de signification
% Poids/taille	r = 0,59	p < 0,01
% Poids/âge	r = 0,48	p < 0,001
% Taille/âge	NM	NM

déficit immunitaire de l'enfant gravement dénutri, par l'administration de FTS dont la fabrication est d'ores et déjà assurée, ceci afin de lui faire passer le cap durant lequel sa sensibilité accrue aux infections met sa vie en danger. Mais l'objectif est de pouvoir agir essentiellement au niveau de la prévention ; certains nutriments, tels que le zinc, le fer, certaines vitamines (A, C, E, ...), certains acides-aminés essentiels, sont connus pour avoir, même isolément, une action sur l'immunité et en particulier sur la fonction thymique^{18 19 20 21 22 23 24}. Les possibilités d'action pourraient donc se situer au niveau de la diététique des enfants. Il serait réaliste par exemple de proposer une complémentation en zinc, si nous prouvions qu'à lui seul il pouvait compenser ce dysfonctionnement immunitaire.

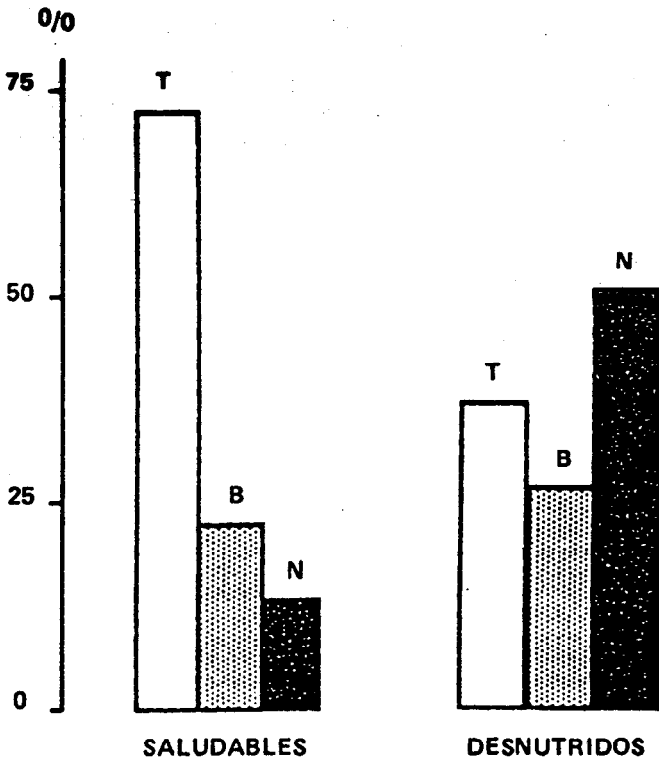
C'est dans ce sens que la recherche, et en particulier la recherche sur la malnutrition est avant tout une recherche pour le développement, et c'est dans cet esprit qu'ont été établis les programmes de recherche développés actuellement en Bolivie et qui comportent quatre étapes.

Première étape : effets de la M.P.E. grave et de la réhabilitation nutritionnelle sur le thymus et sa fonction

Cette première partie de la recherche où seront comparés des enfants bien-nutris à des enfants atteints de M.P.E. grave, avant et au cours de leur réhabilitation nutritionnelle, en milieu hospitalier puis dans leur famille, a pour but de déterminer, en fonction des degrés de l'atteinte thymique qui seront constatés, les capacités de récupération fonctionnelle de cet organe et, également, déterminer le seuil au-delà duquel la seule réalimentation « classique » pourrait s'avérer « inefficace ».

-
18. Beisel W.R., Edelman R., Nauss K., Suskind R.M. - Single nutrients effects on immunologic functions. *JAMA*, 1981, 245, 1.
 19. Golden M.H.N., Harland P.S., Golden B.E., Jackson A.A. - Zinc and immunocompetence in protein caloric malnutrition. *Lancet*, 1978, I, 1226.
 20. Horrobine D.F., Manku M.S., Oka M., Morgan R.O., Cunnane S.C., Ally L., Ghayur T., Schweitzer M., Karmali R.A. - The nutritional regulation of T lymphocyte function. *med. Hypothesis*, 1979, 5, 969.
 21. De oliveira A., Cruz E. - Avitaminosis E and the thymus. *Rev. Española de Fisiología*, 1977, 33, 69.
 22. Watson R.R., Mohs M.E. - Determination of requirements for nutrients with critical roles in lymphocyte functions : Zinc and Vitamin A (Editorial). *Nutr. Res.*, 1984, 4, 951.
 23. Chevalier P., Aschkenasy A. - Hematological and immunological effects of excess dietary leucine in the young rat. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977, 30, 1645.
 24. Aschkenasy A. - Prevention of the immunodepressive effects of excess dietary leucine by isoleucine and valine in the rat. *J. Nutr.*, 1979, 109, 1214.

Cuadro No. 7
POBLACIONES LINFOCITARIAS
En niños desnutridos*



* R. K. CHANDRA - Interactions of Nutrition, infection and Immune Response.
Acta Paed. Scand (1979) - 68: 137 - 144

Deuxième étape : effets de l'altitude sur le thymus et sa fonction chez les enfants témoins et gravement dénutris

Le manque d'oxygène lié à l'altitude pouvant entraîner, outre le stress, un déficit énergétique au niveau cellulaire, l'état du thymus et sa fonction seront comparés à différents niveaux d'altitude, afin de déterminer si celle-ci constitue ou non un facteur aggravant de la MPE, en ce qui concerne l'atteinte thymique.

Troisième étape : effets des diététiques infantiles sur le thymus et sa fonction

Avec les « outils » mis au point, sera étudié le niveau du fonctionnement du thymus en fonction des diététiques : en priorité seront étudiés les nutriments déjà connus pour avoir un effet sur l'immunité.

Quatrième étape : effets du synergisme Malnutrition-Infection sur la fonction immunitaire thymodépendante : application au cas de la maladie de Chagas

Rappelons en effet que les conséquences physiopathologiques graves et souvent mortelles de cette affection (cardiopathies, dilatations organiques digestives) sont liées entre autres, à l'existence d'un état d'auto-immunité^{25 26} (anti-myocarde et anti-système nerveux végétatif) dont l'origine remonterait au déficit immunitaire sévère, notamment de l'I.M.C., apparu au décours de la phase aiguë de la maladie^{27 28 29}. Récemment, l'expérimentation animale a permis de montrer que cette atteinte de l'I.M.C. était liée à un défaut de production de l'interleukine 2 (Il 2) par les lymphocytes T helper³⁰.

Or nous savons aussi que la maturation de ces lymphocytes est sous la dépendance des hormones thymiques et par conséquent de l'état nutritionnel.

Il importe donc à l'évidence d'étudier, dans les zones d'endémie où l'infection a lieu généralement chez les enfants, l'effet aggravant sur le système immunitaire que pourrait avoir la M.P.E. chez l'enfant chagastique. Cela avec pour

-
25. Joskowicz M. - Maladie de Chagas et auto-immunité. *Médecine-Sciences*, 1985, 1, 412.
 26. Fradelizi D., Harel-Bellan A., Chatenoud L. - Le rôle des interleukines dans l'auto-immunité (Editorial). *La Presse Médicale*, 1984, 13, 713.
 27. Burgess D.E., Hanson W.L. - Trypanosoma cruzi : The T-cell dependence of primary immune response and the effects of depletion of T-celles and Ig-bearing Cells on immunological memory. *Cell. Immunol.*, 1980, 52, 176.
 28. Kierszenbaum F., Pienkowski M.M. - Thymus-dependant control of host defense mechanisms against trypanosoma cruzi infection. *Infect. Immunity*, 1979, 24, 177.
 29. Hudson L. - Trypanosoma cruzi : The immunological consequences of infection. *J. Cell. Biochem.*, 1983, 21, 299.
 30. Harel-Bellan A., Joskowicz M., Fradelizi D., Eisen H. - Modification of T-cell proliferation and interleukine 2 production in mice infected with Trypanosoma cruzi. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1983, 30, 3466.

**Cuadro No. 8
RESUMEN
ATAQUE DE LA FUNCION INMUNITARIA
EN LA M.P.E.**

CAUSAS

- Carencias en Proteínas y/o Energía
- Carencias Específicas:
 - Zinc
 - Hierro
 - Vit. A.C.E.
 - A.A.E.
- Infecciones

**TIMO
F.T.S.

LINFOCITOS
NO
MADURADOS**

POSIBILIDADES DE INTERVENCIONES

- Medios Curativos
 - Hormonas timicas (F.T.S., TP5. . . etc)
 - Inmunostimulantes
 - Nutrientes inmunorestaurantes
- Medios Preventivos
 - Dieta infantil específica
 - Educación
 - Producción agrícola

RESULTADOS ENFOCADOS: Disminución de la morbilidad infecciosa y de la mortalidad en los niños

objectif final de faire profiter ces jeunes patients à haut risque de mesures thérapeutiques (diététiques et/ou supplétives) visant non plus seulement le parasite, mais aussi la restauration des fonctions immunitaires.

En conclusion, ce thème et ces projets que nous venons de présenter, sont motivés par le fait que nous voulons pouvoir proposer des solutions concrètes et réalistes. Pour nous ce n'est certainement pas l'aide alimentaire qui solutionnera le problème de la faim dans le monde. Aussi que peut-on proposer compte tenu des contextes et des écosystèmes locaux ? En résumé (tableau n° 8) nous avons décrit l'atteinte de la fonction immunitaire qui est le premier facteur cause de mortalité : celle-ci se traduit avant tout par une atteinte du thymus et de sa fonction. Les causes en sont diverses mais résultent essentiellement de l'alimentation déficitaire ou déséquilibrée et également de certaines infections intercurrentes, telles que les parasitoses. Ces causes étant mieux identifiées, nous pourrions proposer des interventions soit au niveau curatif dans les cas les plus graves soit surtout au niveau préventif en prenant en compte les contextes locaux. Trop de projets d'intervention dans le domaine de la malnutrition sont des échecs par manque de connaissances ; la recherche peut et doit fournir les éléments nécessaires pour mieux les orienter et les rendre plus efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

- MILLER (D.S.), 1979. « Prevalence of Nutritional problems in the world », Proc. Nutr. Soc., 38, 197-205, 1979.
- MAIRE (B.), PARENT (G.), janvier, 1980. « Nutrition et défenses immunitaires ». Journées Métabolisme, 1-17, Paris.
- PARENT (G.), JAMBON (B.), CAMUS (D.), CAPRON (A.), avril, 1981. « Dénutrition protéique et réponse immune chez le brûlé », 1^{er} symposium sur les Marqueurs de l'Inflammation, Lyon.
- JAMBON (B.), ZEIGLER (O.), AKIMWOLERE (A.), MAIRE (B.), DUHEILLE (J.), 1985. « Relations entre l'atteinte fonctionnelle du thymus et le peuplement lymphocytaire des ganglions lymphatiques mésentériques chez l'enfant décédé en état de malnutrition », Cahiers de Nutrition et Diététique, 3, 185.
- SMYTHE (P.), SCHONLAND (M.), BRERETON-STILES (C.G.), COOVADIA (H.M.), GRACE (H.J.), LOENING (W.E.K.), MAFOYANE (A.), PARENT (M.A.), VOS (G.), 1971. « Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition », Lancet, 2, 939.
- CHANDRA (R.K.), GUPTA (S.), SINGH (H.), 1982. « Inducer and suppressor T cell subsets in protein-energy malnutrition analysis by monoclonal antibodies », Nutrition Research, 2, 21.
- SIMON (J.), 1845. « A physiological essay on the thymus gland », Renshaw Ed., London.
- BACH (J.F.), DARDENNE (M.), PLEAU (J.M.), BACH (M.A.), 1975. « Isolation, biochemical characterisation and biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in human », Ann. N.Y. Acad. Sci., 249, 186.

- JAMBON (B.), MONTAGNE (P.), BENE (M.C.), BRAYER (M.P.), FAURE (G.), DUHEILLE (J.), 1981. « Immunohistologic localization of facteur thymique sérique (F.T.S.) in human thymic epithelium », *J. Immunol.* 127, 2055.
- SAVINO (N.), DARDENNE (M.), 1984. « Thymic hormone containing cells : IV. Immunohistologic evidence for the simultaneous presence of thymulin, thymopoietin and thymosin alpha 1 in normal and pathological human thymus », *Europ. J. Immunol.*, 14, 987.
- JAMBON (B.), ZIEGLER (O.), MAIRE (B.), PARENT (G.), BENE (M.C.), FAURE (G.), PATRIS (A.), 1984. « Serum thymic factor (F.T.S. content of the thymus in undernourished Senegalese Children », *Marker Protein in inflammation*, 2, 453.
- JAMBON (B.), ZIEGLER (O.), DUHEILLE (J.), 1986. « Fonction hormonale lymphodifférenciatrice du thymus et malnutrition protéino-énergétique », à paraître *Colloques INSERM.*
- GOLDEN (M.H.N.), JACKSON (A.A.), GOLDEN (B.E.), 1977. « Effect of Zinc on thymus of recently malnourished children », *Lancet*, 2, 1057.
- BENE (M.C.), FAURE (G.), BORDIGONI (P.), COUPE (B.), JAMBON (B.), OLIVE (D.), DUHEILLE (J.), 7 mai 1981. « Stimulation in vitro par le F.T.S. des lymphocytes sanguins d'enfants atteints de déficits immunitaires », *Séminaire d'Immunologie et d'Hématologie, Département de Pédiatrie, Hôpital des Enfants Malades, Paris.*
- BORDIGONI (P.), FAURE (G.), BENE (M.C.), DARDENNE (M.), BACH (J.F.), OLIVE (D.), 1982. « Improvement of cellular immunity and Ig A production in immunodeficient children after treatment with serum thymic factor (F.T.S.) », *Lancet*, 2, 293.
- FAURE (G.), BORDIGONI (P.), BENE (M.C.), OLIVE (D.), DUHEILLE (J.), avril, 1983. « Thymic factor therapy of primary T-lymphocyte immunodeficiencies », *Sereno Symposium on Thymic Factor Therapy, London*, 25-27.
- RICARD (D.), 1985. « Exploration échographique du thymus et nutrition chez l'enfant en milieu tropical », *Thèse pour le Doctorat en Médecine, Fac. de Tours.*
- BEISEL (W.R.), EDELMAN (R.), NAUSS (K.), SUSKIND (R.M.), 1981. « Single nutrients effects on immunologic functions », *JAMA*, 245, 1.
- GOLDEN (M.H.N.), HARLAND (P.S.), GOLDEN (B.E.), JACKSON (A.A.), 1978. « Zinc and immunocompetence in protein caloric malnutrition », *Lancet*, I, 1226.
- HORROBINE (D.F.), MANKU (M.S.), OKA (M.), MORGAN (R.O.), CUNNANE (S.C.), ALLY (L.), CHAYUR (T.), SCHWEITZER (M.), KARMALI (R.A.), 1979. « The nutritional regulation of T Lymphocyte function », *Med. Hypothesis*, 5, 969.
- DE OLIVEIRA (A.), CRUZ (E.), 1977. « Avitaminosis E and the thymus », *Rev. Española de Fisiología*, 33, 69.
- WATSON (R.R.), MOHS (M.E.), 1984. « Determination of requirements for nutrients with critical roles in lymphocyte functions : Zinc and Vitamin A (Editorial) », *Nutr. Res.* 4, 951.

CONSÉQUENCES DE LA MALNUTRITION SUR LA FONCTION IMMUNITAIRE

- CHEVALIER (P.), ASCHKENASY (A.), 1977. « Hematological and immunological effects of excess dietary leucine in the young rat », *Am. J. Clin. Nutr.*, 30, 1645.
- ASCHKENASY (A.), 1979. « Prevention of the immunodepressive effects of excess dietary leucine by isoleucine and valine in the rat », *J. Nutr.*, 109, 1214.
- JOSKOWICZ (M.), 1985. « Maladie de Chagas et auto-immunité », *Médecine/ Sciences*, 1, 412.
- FRADELIZI (D.), HAREL-BELLAN (A.), CHATENOU (L.), 1984. « Le rôle des interleukines dans l'auto-immunité (Editorial) », *La Presse Médicale*, 13, 713.
- BURGESS (D.E.), HANSON (W.L.), 1980. « *Trypanosoma cruzi* : The T-cell dependence of primary immune response and the effect of depletion of T-cells and Ig-bearing Cells on immunological memory », *Cell. Immunol.* 52, 176.
- KIERSZENBAUM (F.), PENKOWSKI (M.M.), 1979. « Thymus-dependant control of host defense mechanism against *Trypanosoma cruzi* infection », *Infect. Immunity*, 24, 177.
- HUDSON (L.), 1983. « *Trypanosoma cruzi* : The immunological consequences of infection », *J. Cell. Biochem.*, 21, 299.
- HAREL-BELLAN (A.), JOSKOWICZ (M.), FRADELIZI (D.), EISEN (H.), 1983. « Modification of T-cell proliferation and interleukine 2 production in mice infected with *Trypanosoma cruzi* », *Proc. Natl., Acad. Sci., USA*, 80, 3466.