

pas de CP

ORGANISATION DE COORDINATION ET DE COOPERATION
POUR LA LUTTE CONTRE LES GRANDES ENDEMIES

Secrétariat Général

B.P. 153 - Bobo-Dioulasso - Haute-Volta

Tél.: 911-79 - 911-91

Malnutrition protéino-énergétique et immunité.
Revue des connaissances actuelles et présentation
des recherches en cours

B. MAIRE*, et A. BRIEND**

XIXe CONFERENCE TECHNIQUE

BOBO-DIOULASSO DU 5 AU 8 JUIN 1979

N° 7.111/79 DOC. TECHN. OCCGE
O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 28569, ex 1

Cpte : B

- * Nutritionniste à l'ORSTOM, chargé de recherches, ORANA Dakar
- ** Médecin nutritionniste à l'ORSTOM chargé de recherches, ORANA Dakar.

RESUME

Le but de cet exposé est de faire le point des connaissances définitivement acquises dans ce domaine; d'en dégager les implications pratiques, et de présenter l'intérêt des recherches en cours.

L'opinion prévaut que dans de nombreuses parties du globe les problèmes alimentaires n'entraîneraient probablement pas autant de cas de malnutrition infantile s'ils n'étaient associés à un environnement infectieux important.

Un enfant peut en effet, parfois même au prix d'une réduction de son activité (physique) avoir une croissance satisfaisante avec des apports énergétiques bien inférieur à ceux recommandés par la F A O, à condition qu'il ne soit pas soumis à des infections diverses et répétées. Les infections sont une cause majeure de déficit calorique par suite d'une association d'anorexie, de fièvre, parfois de diarrhée et de vomissements, à un catabolisme augmenté de nombreux nutriments : principalement les protéines, mais aussi le fer, le zinc, la riboflavine, etc... La rougeole, le paludisme et les diarrhées infectieuses sont les maladies qui ont le plus d'incidence sur la croissance. Les infections atteignant le fœtus sont également des causes importantes de malnutrition intra-utérine.

La malnutrition protéino-énergétique représente par ailleurs le cas d'immunodéficience le plus répandu dans le monde. Pratiquement tous les mécanismes immunitaires spécifiques ou non (y compris récemment certaines fonctions antivirales des macrophages) sont altérés à des degrés divers au cours de la malnutrition.

Parmi les implications pratiques, il est important de considérer en premier lieu le problème des vaccinations. Il semble que la malnutrition n'empêche pas de montrer une réponse secondaire normale, sauf pour les cas cliniques graves. Pour peu que la première immunisation soit pratiquée avant l'âge d'un an, (où les problèmes nutritionnels sont moins importants) l'efficacité du rappel restera bonne. A défaut d'un grand nombre de données à l'échelon individuel, on peut tout de même affirmer qu'aucun programme de vaccination, parmi des populations comportant de nombreux enfants malnutris, n'a échoué tout au moins dans sa finalité globale. .../...

Les vaccins vivants ont souvent un retentissement immédiat sur l'état nutritionnel. Il n'est cependant pas suffisamment défavorable pour limiter l'usage de tels vaccins chez les enfants malnutris ; cela incite toutefois à vacciner pendant la meilleure période de l'année du point de vue alimentaire.

Autre conclusion pratique : la période post infectieuse offre une opportunité exceptionnelle d'intervention alimentaire ; l'organisme est alors capable d'une croissance dite de "rattrapage", très supérieure à la normale. Les convalescents devraient donc faire l'objet d'une attention particulière au même titre que les enfants en cours de réhabilitation nutritionnelle à la suite d'un marasme ou un kwashiorkor.

Enfin des études pilotes réalisées dans divers pays ont montré qu'une action conjointe sur la nutrition (alimentaire, éducation nutritionnelle) et les infections (vaccinations, lutte infectieuse) donnent des résultats bien plus décisifs que lorsqu'on lutte sur les deux fronts séparément. Ceci doit inciter à un regroupement systématique des services concernés par ces types d'action.

Il est un point non élucidé actuellement : quelle est la relation exacte entre la malnutrition marginale et le degré de déficit immunitaire, particulièrement dans la région sahélo-soudanienne. S'agit-il d'un phénomène graduel ou en tout ou rien ?

Répondre à cette question exige une recherche multifactorielle. Elle est en cours actuellement. Les résultats permettront de préciser si l'intervention doit se placer à un seuil donné ou non.

MALNUTRITION PROTEINO-ENERGETIQUE

ET IMMUNITÉ

Revue des Connaissances actuelles et présentation
des recherches en cours

B. MAIRE - A. BRIEND

- Les interactions entre nutrition et infections comportent deux aspects complémentaires. Le premier, très important est le retentissement de toute maladie infectueuse sur l'état nutritionnel. La fig. 1 en illustre l'importance au cours de la croissance chez de jeunes enfants dakarois - Cet aspect va être analysé plus en détail dans la communication suivante. Le second volet de ce problème, c'est l'influence de la nutrition sur l'immunité, et c'est de celui-ci dont il est question présentement.

- Famine et peste sont connues pour leur association depuis l'antiquité. A la suite de la monographie de l'OMS, rédigée par SCRIMSHAW, TAYLOR et GORDON en 1968 (1), et devant l'importance des faits rapportés, de nombreux chercheurs se sont mis à étudier en détail les mécanismes en jeu. Ces travaux ont fait l'objet d'une importante synthèse lors d'un symposium en 1977 (2).

Cette revue montrait que la connaissance des principaux mécanismes conduisant à la dépression de l'immunité au cours de la malnutrition sévère était acquise.

Deux nouvelles voies de recherches se sont ouvertes depuis :

1) Les laboratoires des pays développés se sont lancés dans l'approfondissement des relations entre malnutrition et immunité chez l'animal en fonction des développements successifs de l'immunologie, par souci de mieux cerner l'action individuelle des nombreux facteurs en jeu.

2) Quelques centres de recherche de pays en voie de développement ont tenté de préciser l'effet exact d'une malnutrition modérée sur les différents mécanismes immunitaires. Les résultats se sont avérés contradictoires, indiquant des situations différentes selon les zones considérées.

1 - La malnutrition protéino-énergétique sévère

Il n'y a aucun doute actuellement qu'une malnutrition protéino-énergétique sévère entraîne une immunodéficience profonde. On peut dire à ce jour que tous les paramètres connus de l'immunité peuvent être affectés, à des degrés divers.

1-1 Observations anatomiques et histologiques

Les premières observations furent d'ordre anatomique. A une époque (1845) où l'on ignorait tout du rôle immunologique du thymus, on l'avait déjà présenté comme un véritable "baromètre" de l'état nutritionnel (3). Des expériences sur l'animal de laboratoire, ont montré par la suite que l'on pouvait même aller jusqu'à une véritable thymectomie "nutritionnelle", ne laissant subsister que quelques milligrammes d'organe par suite de restrictions alimentaires sévères.

Des autopsies pratiquées chez des enfants morts de marasme ou de kwashiorkor (4) ont confirmé l'atrophie du thymus et montré que les autres organes lymphoïdes : la rate, les ganglions lymphatiques, les amygdales, l'appendice et dans une moindre mesure les plaques de PEYER intestinales présentaient toutes une atrophie marquée. D'une manière générale, les enfants atteints de kwashiorkor présentaient une involution plus importante de leurs organes lymphoïdes que ceux atteints de marasme. On a confirmé l'origine nutritionnelle de ce phénomène chez l'animal en montrant que l'on pouvait ramener ces organes à leur taille normale par un régime alimentaire bien équilibré. Le thymus cependant prend plus de temps que les autres organes pour retrouver son volume initial.

L'analyse histologique des ganglions lymphatiques a mis en évidence, non pas une désorganisation profonde de la structure, mais une réduction assez sélective des zones paracorticales, c'est à dire les zones thymodépendantes.

2 - Aspects fonctionnels

Le système immunitaire lymphocytaire (fig.2) se subdivise en deux grandes catégories, qui correspondent à deux types différents de fonction : le système thymo-indépendant qui conduit à la formation d'anticorps (immunité humorale) et le système thymo dépendant qui

conduit à une cytotoxicité cellulaire directe (immunité à médiation cellulaire) ainsi qu'à des actions de coopération et de suppression pour la formation d'anticorps par les cellules B.

Comme on peut s'y attendre en raison de la fonte du thymus en cas de malnutrition, l'analyse de la répartition des lymphocytes dans le sang circulant a montré une réduction marquée du nombre de cellules T, alors que le nombre de cellules B était inchangé. (5) Parallèlement on a observé une augmentation marquée de lymphocytes "nuls", c'est à dire ni T ni B. Ces cellules auraient en fait une fonction de suppression sur les cellules T.

1-2-1 Immunité à médiation cellulaire.

Cette atteinte du système thymo dépendant entraîne une dépression de l'immunité à médiation cellulaire que l'on a mise en évidence tant "in vitro" (tests de transformation lymphoblastique) qu' "in vivo" par des tests cutanés d'hypersensibilité retardée (cf. le test de Mantoux avec la tuberculine).

Cette réaction implique trois étapes :

sensibilisation à l'antigène, reconnaissance ultérieure de cet antigène avec production de lymphokines et réaction inflammatoire (fig. 3). Les deux dernières étapes sont souvent déficientes. (6) La déficience de l'immunité à médiation cellulaire entraîne une plus grande fragilité à la tuberculose, aux candidiases, à l'herpès et au paludisme par exemple.

1-2-2 Immunité humorale

On a très tôt observé une meilleure résistance de l'immunité humorale à la dénutrition ou à la malnutrition.

Le taux des immunoglobines sériques reste souvent inchangé, ce qui concorde avec le maintien du nombre de lymphocytes B dans le sang circulant.

La réponse anticorps spécifique à certains antigènes peut toutefois être diminuée. On trouve de nombreuses observations contradictoires dans la littérature. (tableau I).

Les discordances viennent du fait que des degrés de malnutrition, les doses et la nature des antigènes étaient assez différents (7).

On n'a observé de façon plus nette une diminution des teneurs en IGA sécrétaires dans les larmes et les sécrétions nasopharyngiennes (8).

Il en est probablement de même au niveau de la muqueuse intestinale ce qui offre d'autant plus de facilité aux agents infectieux pour pénétrer dans l'organisme.

1-2-3 Le système du complément

Autre système humoral de lutte anti-infectieuse, l'ensemble des protéines du complément intervenant comme amplificateur des réponses immunes (cf. fig. 4).

Toutes les fractions peuvent être atteintes par la malnutrition, à l'exception du C4 (9).

Il en résulte une dépression des diverses fonctions où interviennent ces fractions du complément :

opsonisation et immuno-adhérence (fixation à des antigènes ou à des complexes antigènes - anticorps et à des cellules), qui favorisent la phagocytose, et lésion des membranes bactériennes conduisant à la lyse des bactéries par les lymphocytes.

1-2-4 La phagocytose

La phagocytose est un important mécanisme de lutte non spécifique. Deux types de cellules en sont capables : les polymorphonucléaires neutrophiles et les macrophages (monocytes circulants, macrophages tissulaires).

Le nombre de neutrophiles circulants est en général identique mais les réserves médullaires sont très diminuées au cours de la malnutrition. La morphologie de la cellule est intacte ; le chimiotactisme (attraction vers l'agent infectieux) et les mécanismes d'ingestion sont préservés (fig. 5). Par contre la fonction bactéricide peut être altérée (2). On a observé parallèlement une altération du métabolisme énergétique de la cellule (10).

Plusieurs autres études indiquent que cette fonction bactéricide peut aussi bien être relativement préservée chez les malnutris.

Autre phagocyte, le macrophage est en outre une cellule d'une grande importance pour les réactions à médiation cellulaire, et possède également des propriétés antivirales.

On considérait jusqu'ici cette cellule comme totalement épargnée par la malnutrition. On vient toutefois de montrer récemment que la fonction antivirale est diminuée au cours d'une malnutrition protéique expérimentale chez la souris. (11).

1-2-5 Autres facteurs non spécifiques

La lutte contre l'infection passe aussi par l'intégrité des cellules épithéliales et des diverses muqueuses (œil, arbre respiratoire, parois intestinales). Toutes peuvent être altérées par une malnutrition grave. De surcroît, les taux de lysozyme sérique et intracellulaire peuvent être abaissés; la flore intestinale est modifiée avec une plus grande fréquence de germes pathogènes. On a enfin montré que la synthèse d'interféron après stimulation par un virus peut être diminuée.

2 - Malnutrition protéino-énergétique modérée

A partir de quel moment les mécanismes de l'immunité commencent-ils à s'altérer lorsque l'organisme doit s'adapter à une alimentation déficiente en qualité et ou en quantité ? Cette question clef est loin d'être résolue.

Les résultats obtenus jusqu'ici chez l'homme et chez l'animal ne sont pas concluants, car souvent contradictoires.

Des rats, des souris ou des cobayes soumis à une restriction protéique chronique, de type modéré, montrent une diminution de leur capacité à produire des anticorps, mais paradoxalement, une augmentation de leur immunité à médiation cellulaire (12).

Ce n'est que lorsque la privation devient plus sévère que les deux fonctions sont également déprimées. On a tout d'abord objecté que les résultats obtenus chez l'animal pouvaient très bien ne pas s'appliquer à l'homme. Toutefois la constatation d'observations similaires, bien que rares, chez l'homme a conduit à penser qu'il n'en était rien. Les résultats différents obtenus chez l'homme seraient donc dus à l'intervention d'autres facteurs à présent indéterminés.

On a de plus constaté des divergences entre les résultats obtenus chez l'homme dans des régions différentes.

Certains auteurs n'observent une dépression de la phagocytose et de l'immunité à médiation cellulaire que pour des cas de malnutrition relativement importante, c'est-à-dire pour un poids/âge inférieur à 60 % (MPE grave) des normes internationales (13 - 14). D'autres auteurs au contraire constatent une relation linéaire entre le déficit en poids et le déficit immunitaire. Ainsi en Inde (15), bien que l'induration moyenne, après un test à la tuberculine, soit identique pour tous les enfants au dessus de 65 % des normes, le nombre de répondeurs semble être une fonction linéaire de l'état nutritionnel. Par ailleurs les changements d'état nutritionnel au cours de la longue période d'observation se sont accompagnés d'un changement dans le même sens de la réponse à la tuberculine. Dans une autre étude faite au Ghana (16), Neumann et ses collaborateurs ont observé une liaison statistiquement significative entre la plus part des paramètres nutritionnels mesurés (y compris le statut en fer et en vitamine) et ceux de l'immunité à médiation cellulaire. Cela concorde avec l'observation déjà ancienne de WATTS (17) en Ouganda sur la taille du thymus. Celle-ci, identique aux standards européens, chez le nouveau-né, est systématiquement plus faible au cours des deux premières années, qui correspondent à une période difficile sur le plan nutritionnel.

Il est malheureusement extrêmement difficile de faire des comparaisons entre ces différents travaux. Les âges des enfants observés sont très variables, les classifications employées sont différentes (standards locaux, indication du déficit en poids sans mentionner le déficit en taille, etc...) ; les tests employés sont également différents.

Néanmoins ces facteurs ne suffisent pas pour justifier la divergence des résultats. Certaines publications récentes indiquent que de nombreux autres éléments peuvent intervenir, notamment des facteurs nutritionnels autres que les protéines et les calories : vitamines, éléments minéraux.

Ainsi CHEVALIER et ses collègues au Cameroun (18) ont remarqué un effet de la déficience en calcium et magnésium sur les taux de C₃ (troisième facteur du complément). De façon plus remarquable GOLDEN et al. ont démontré l'importance du zinc (19) Ayant constaté une augmentation de taille du thymus par radiographie après traitement oral au zinc chez des kwashiorkors réhabilités sur le plan nutritionnel, ils ont poursuivi l'expérience en pratiquant un test cutané sur chaque bras de

plusieurs enfants malnutris sévères. En appliquant une pommade contenant du zinc sur l'un des deux bras, la réponse a été beaucoup plus importante que celle obtenue sur l'autre bras.

Enfin autre facteur souvent sous estimé mais très important : l'effet immuno deprimeur de nombreuses infections. La rougeole par exemple entraîne une "paralysie" immunologique pour des périodes variables (20) pouvant s'étendre sur plusieurs mois (15 à 20 jours pour la vaccination contre la rougeole). Le paludisme est connu depuis longtemps comme un immunosuppresseur important (21) et il en est de même pour la plus part des parasites (22).

3 - Importance pratique ; lutter contre la malnutrition ou l'infection en priorité ?

Il est important concrètement de déterminer si la malnutrition modérée entraîne une altération de l'immunité ou non, car cela conditionne le choix de l'intervention : lutte anti-infectieuse ou amélioration de l'état nutritionnel pour limiter l'influence des maladies infectieuses.

En effet le coût de chaque opération n'est pas le même.

Une opération pilote a été effectuée ces dernières années à Narangwal, en Inde (23). Plusieurs villages ont été séparés en quatre groupes. Tandis qu'aucune intervention autre que d'urgence, pour les cas graves, n'était menée dans le groupe de contrôle, les trois autres reçurent respectivement une aide nutritionnelle, ou les deux à la fois, (cf. tableau II) qui fut gérée par des agents de santé des villages. L'intervention nutritionnelle a eu un effet important pour améliorer la croissance et diminuer la morbidité infectieuse, mais peu d'effet sur la mortalité. La lutte anti-infectieuse a eu par contre un effet maximum sur la mortalité et un effet sur la durée moyenne de la morbidité. La combinaison des deux a en effet équivalant à l'addition des deux précédents sans toutefois présenter de synergies. Cette opération a cependant permis de constater que le coût des deux interventions n'est pas supérieur à celui de l'intervention nutritionnelle seule. Cela porte à conclure que chaque fois que l'on entreprend cette dernière, on doit coupler les deux. Cependant le coût de la lutte anti-infectieuse est bien plus bas. Et d'autres observations tendent à montrer qu'elle est la seule importante pour améliorer

L'état nutritionnel car c'est surtout la grande fréquence des infections qui serait l'origine d'une stagnation nutritionnelle.

Ainsi MATA (24) a fait remarquer que la malnutrition était bien plus importante au Costa-Rica en 1966 qu'actuellement, alors que la situation alimentaire est restée identique. Mais entre temps, le niveau sanitaire s'est amélioré limitant l'incidence de nombreuses maladies infectueuses et donc leur effet défavorable sur l'état nutritionnel.

Conclusion

Il ressort de tous ces faits que le lien entre état nutritionnel et dépression de l'immunité n'est pas clair dans les cas de malnutrition modérée. La situation semble très variable d'une région du globe à l'autre. Ici, en Afrique de l'Ouest, il importe donc de conduire des recherches qui tiennent compte de l'état nutritionnel global (protéines, calories, statut minéral et vitaminique) de l'état immunitaire, et de divers facteurs immuno-suppresseurs (notamment les infections actuelles ou récentes). La complexité d'une telle étude réside dans la difficulté d'apprécier et de classer la malnutrition d'une part, et l'état immunitaire d'autre part, par suite de la variabilité des divers tests existants.

Nous avons jusqu'ici travaillé sur le premier aspect c'est à dire l'étude des différents paramètres anthropométriques et biochimiques qui caractérisent l'état nutritionnel.

Nous étudions actuellement les relations avec l'immunité.

On peut obtenir théoriquement deux types de relation entre la malnutrition et l'immunité : linéaire ou en "tout ou rien". Dans le premier cas, cela implique une intervention nutritionnelle ; dans le deuxième elle passe au second plan et c'est la lutte anti-infectueuse qui doit être favorisée.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - SCRIMSHAW N.S. ; C.E. TAYLOR ; J.E. GORDON
Interactions of Nutrition and Infection.
Monograph n° 57, W.H.O. (1968).
- 2 - Malnutrition and the immunone response, ed. by : R.M. SUSKIND
KROC Foundation series vol 7, Raven Press, N.Y (1977)
- 3 - SIMON J.
A physiological essay on the thymus gland, ed by H RENSHAW,
London (1845).
- 4 - SMYTHE P.M. , G.G. BRETON-STILES, H.J. GRACE, A. MAFOYANE,
M. SCHONLAND, H.M. COOVADIA, W.E.K. LOENING, M.A. PARENT, G.H. VOS.
Thymolympathic deficiency and depression of cell mediated immunity
in protein - calorie malnutrition.
Lancet, 2 : 939 (1971).
- 5 - CHANDRA R.K.
Lymphocyte subpopulations in human malnutrition : cytotoxic and
suppressor cells.
Pediatrics, 59 : 423 - 427 (1977)
- 6 - EDELMAN R., R. SUSKIND, R.E OLSON
Mechanims of defective delayed cutaneous hypersensitivity in
children with protein-calorie malnutrition.
Lancet, 1 : 506 - 509 (1973)
- 7 - CHANDRA R.K. and P.M. NEWBERNE -
Nutrition, immunity and infection - Mechanisms of interaction
Plenum Press, N.Y. (1977)
- 8 - SIRISINHA S. , R. SUSKIND, R. EDELMAN, C. ASUAPAKA, R.E. OLSON -
Secretory and serum IgA in children with protein-calorie malnutri-
tion. Pediatrics, 55 : 166 - 170 - (1975)
- 9 - SIRISINHA S., R. SUSKIND, R. EDELMAN, C., CHARUPATANA, R.E. OLSON -
Complement and C3 proactivator levels in children with protein-
calorie malnutrition and effect of dietary treatment.
Lancet, 1 : 1016 (1973).

- 10 - SELVARAJ, R.J. K.S. BHAT
Metabolic and bacterial activities of leukocytes in protein calorie malnutrition Am. J. Clin. Nutr. 25 : 166 (1972)
- 11 - OLSON L.C. , D.R. SISK, and E. IZSAK
Protein-calorie malnutrition impairs the anti-viral function of macrophages Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 159 : 84 - 87 (1978)
- 12 - KRAMER J.R. and R.A. GOOD
Increased in vitro cell-mediated immunity in protein-malnourished guinea-pigs
Clin. immuno. immuno pathol. 11 : 212 - 228 (1978)
- 13 - REDDY V., V. JAGADEESAN, N. RAGHURAMULU, C. HASKARAM, and S.G. SRIKANTIA
Functional significance of growth retardation in malnutrition AM. J. Clin. Nutr. 29 / 3 - 7 (1976).
- 14 - MORISON A., D.W. BEATTY, M.D. BOWIE
Cellular immune function in marasmic and under weight infants with prolonged diarrhea
S.A. Med. J. 54 : 7 - 9 (1978)
- 15 - KIELMANN A.A., I.S. UBEROI, R.K. CHANDRA, V.L. MEHARA
The effect of nutritional status on immune capacity and immune responses in preschool children in a rural community in India - Bull. W.H.O. 54 : 477 - 483 (1976).
- 16 - NEUMANN C, G.J. LAWLOR Jr., E.R. STIEHM, M.E. SWENSEID, C. NEWTON, J. HERBERT, A.J. AMMANN, M. JACOB
Immunologic responses in malnourished children - Am. J. Clin. Nutr. 28 : 89 - 104 (1975)
- 17 - WATTS T.
J. Trop. Pediat. 15 : 155 (1969)
- 18 - CHEVALIER P., A. CORNU, F. DELPEUCH, A. JOSEPH
Déficiences en calcium et en magnesium et fraction C3 du complément.
C.R. Acad. Sc. Paris, 288 (D) : 267-270.

- 19 - GOLDEN M.H.N., P.S.E.G. HARLAND, G.E. GOLDEN, A.A. JACKSON
Zinc and immuno competence in protein energy malnutrition
Lancet i = 1226 - 1226 (1978).
- 20 - WESLEY A., H. M. COOVADIA, L. HENDERSON
Immunological recovery after measles
Clin. Exp. immunol. 32 : 540 - 544 (1978)
- 21 - GREENWOOD, B.M. A.H. BRADLEY - MOORE, A. PALIT, A.D.H. BRYCESON
Immuno suppression in children with malaria.
Lancet 1 = 169 (1972).
- 22 - CAPRON A., D. CAMUS, J.P. DESSAINT, E. LE BOUBENNEC - FISHER
Altérations de la réponse immune au cours des infestations
parasitaires.
Ann. Immunol. (Inst. Pasteur) 128 C : 541 - 546 (1977).
- 23 - KIELMANN A.A. ; C.E. TAYLOR, R.L. PARKER
The Narangwal nutrition study : a summary review -
Am. J. Clin. Nutr. 31 : 2040 - 2052 (1978)
- 24 - MATA L.J. ; A.A. KROMAL ; J.I. URRUTIA, B. GARCIA
Effect of infection food in take and the nutritional state
perspectives as viewed from the village.
Am. J. Clin. Nutr. - 30 : 1215 - 1227 (1977).
-