

ACADEMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITE DE MONTPELLIER II

SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

THESE

présentée à l'Université de Montpellier II Sciences et Techniques du Languedoc
pour obtenir le diplôme de DOCTORAT

SPECIALITE : Biochimie, Biologie Moléculaire

Formation Doctorale : Sciences des Aliments

Ecole Doctorale : Biologie des Systèmes Intégrés - Agronomie -Environnement (BSIAE)

TITRE

MALNUTRITION PROTEINO-ENERGETIQUE et IMMUNITE
Tentative de restauration de l'Immunodéficience Secondaire à la Malnutrition

par

Philippe CHEVALIER

Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération
(ORSTOM)

Soutenue le 18 novembre 1994 devant le jury composé de :

M. P. BESANÇON, Professeur Université Montpellier II

M. G. LEFRANC, Professeur Université Montpellier II

M. R. BAYLET, Professeur Université Montpellier I

M. D. RIEU, Professeur Université Montpellier I

Mme M. HONTEBEYRIE, Directeur de Recherche Institut Pasteur Paris

M. J.C. DILLON, Professeur Institut National Agronomique Paris Grignon

Directeur de Thèse

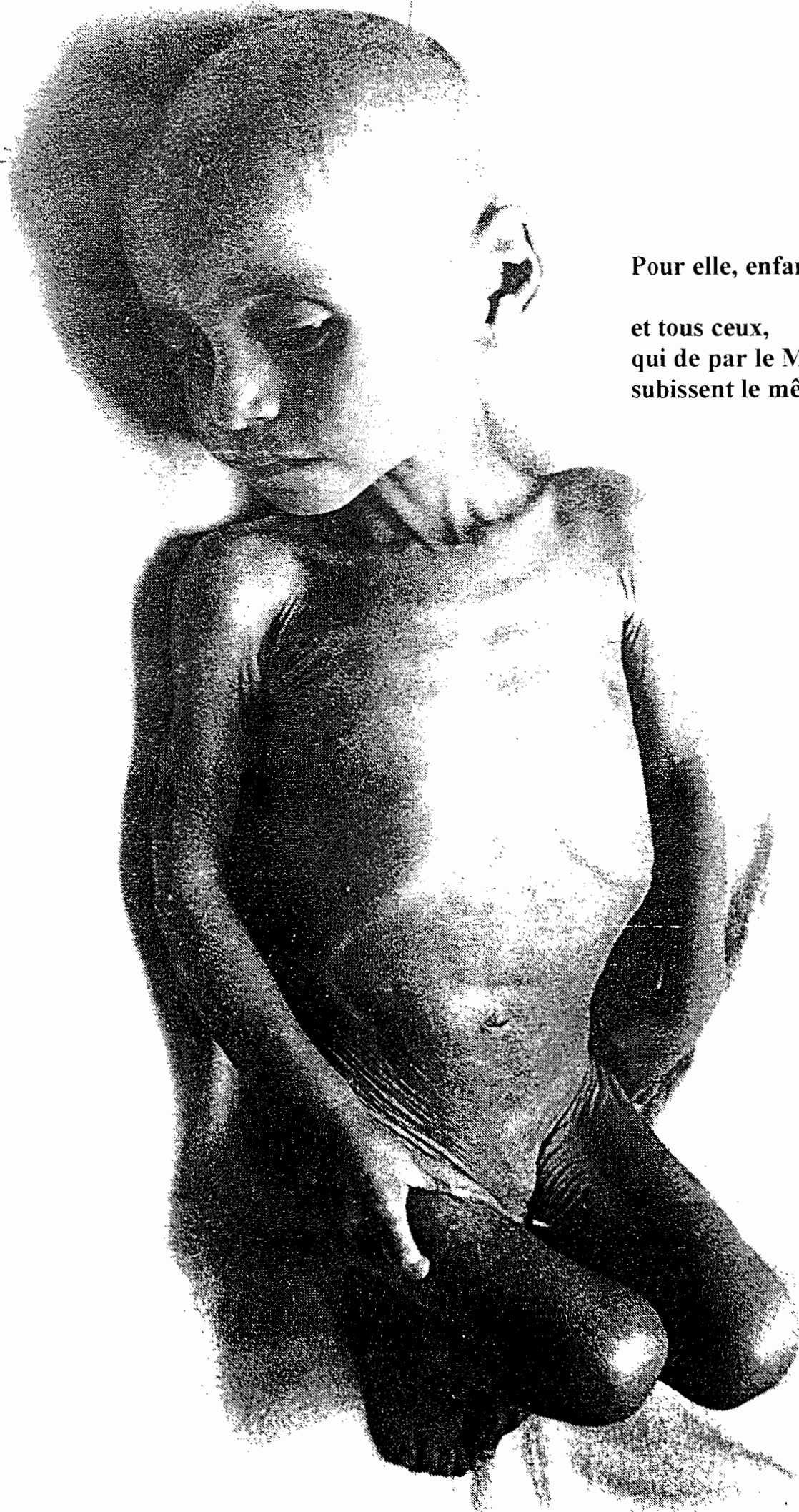
Examinateur

Président du Jury

Examinateur

Rapporteur

Rapporteur



Pour elle, enfant bolivienne

**et tous ceux,
qui de par le Monde
subissent le même sort.**

A ma famille,
A mon épouse,
Pour mes enfants,

REMERCIEMENTS,

Je remercie très sincèrement M. le Professeur Pierre Besançon, qui a accepté d'être mon Directeur de Thèse et m'a aidé à surmonter les problèmes administratifs liés à mon éloignement géographique.

Je tiens à remercier tout particulièrement Mme le Docteur M. Hontebeyrie, codirectrice de l'IBBA de La Paz et M. le Professeur JC Dillon, Directeur de l'ORANA de Dakar, pour avoir assumé les fonctions de Rapporteurs.

Je remercie également MM les Docteurs Baylet, Lefranc et Rieu d'avoir accepté d'être membres du Jury.

J'aimerais exprimer ma reconnaissance à tous les collègues nutritionnistes de l'ORSTOM avec qui j'ai travaillé à un moment donné, au cours des séjours au Cameroun, en Martinique, en Bolivie et en France.

Je voudrais aussi exprimer ma gratitude à mes collègues boliviens de la UMSS et de l'IBBA et plus particulièrement tous ceux avec qui j'ai partagé l'expérience du CRIN.

J'aimerais rendre un hommage posthume au Docteur A. Aschkenasy qui m'a fait découvrir il y a près de 20 ans la facette immunologique de la dénutrition.

1. - INTRODUCTION

L'étroite relation entre malnutrition et immunité est une observation ancienne. Dans un traité vieux de 5000 ans, le So-Ouenn, Khi Pa, médecin de l'Empereur Jaune (Hoang-ti), donnait déjà le conseil suivant : "...Avant d'ausculter un malade, il faut d'abord s'informer s'il est riche ou pauvre. S'il est riche, la plupart des maladies qu'il présente sont des maladies d'organe, s'il est pauvre, il est sans doute mal nourri et son énergie défensive peut être affaiblie..." [Beau, 1965].

Plus près de nous, maintes observations eurent lieu en Europe, pendant la dernière guerre mondiale. Lors du Congrès de Liège en 1946, plusieurs médecins signalaient l'aggravation et l'accélération des processus infectieux chez les dénutris. Durieu [1947] mettait en parallèle l'augmentation du nombre de cas de tuberculose avec l'apparition de cas d'œdèmes de famine à l'Hôpital Saint Pierre de Bruxelles et Trémolières [1947] signalait la prévalence élevée de diphtérie au cours des hivers 42 et 43. Tous s'accordaient à dire que le risque de mortalité due aux infections était d'autant plus élevé que l'état de dénutrition était plus grave.

Si la dénutrition, sous sa forme d'une carence primaire en aliments, a disparu aujourd'hui de nos contrées, elle demeure pour les pays en voie de développement (PVD) le problème de santé numéro un et une des premières causes de mortalité.

Selon une étude de l'OMS [Autret, 1981], sur 314 millions d'enfants de moins de 5 ans, d'Afrique, d'Amérique Latine et d'Asie (Chine exclue), 10 millions sont atteints de forme sévère de malnutrition protéino-énergétique ou MPE et 90 millions de forme modérée de la MPE. Plus récemment, DeOnis et al. [1993] donnent pour les PVD, 230 millions enfants avec un retard de taille et 50 millions avec un retard pondéral (valeurs inférieures à 2 écart-types pour la taille selon l'âge et le poids selon la taille).

Outre cette prévalence élevée, la MPE constitue la cause la plus fréquente d'un déficit immunitaire secondaire de gravité variable [OMS, 1978] dont la principale conséquence est une diminution de la résistance aux infections [Tomkins et Watson, 1989].

L'UNICEF [1992] estime que sur treize millions d'enfants qui meurent chaque année dans les PVD, la plupart meurent dénutris et plus de la moitié périssent de l'association entre la dénutrition et cinq ou six maladies évitables dont la rougeole, la diarrhée et les infections respiratoires.

Les recherches menées en nutrition clinique ces vingt dernières années ont abouti à un traitement efficace de la dénutrition sévère [Briend et Golden, 1993]. Cependant les critères utilisés pour juger de la récupération clinico-nutritionnelle d'un enfant dénutri grave sont insuffisants au plan de la récupération immunitaire.

Pour présenter notre contribution dans ce domaine, nous avons résolument écarté la présentation sous forme d'articles juxtaposés.

Il nous a semblé plus logique d'intégrer notre participation au sein d'une analyse continue allant de la MPE et de son dépistage, aux conséquences immunitaires et des moyens d'y remédier.

Les chapitres, sous-chapitres ou rubriques faisant état de notre contribution sont signalés par une impression sur trame grisée au niveau de la table des matières.

Une astérisque entre parenthèses, la rappelle dans le texte au moment opportun.

2. MALNUTRITION PROTEINO-ENERGETIQUE ou MPE

Le terme de malnutrition est fréquemment employé seul, mais de manière impropre pour désigner une dénutrition. Il s'agit d'un terme générique correspondant à une déviation par rapport à une "normale" physiologique, la forme par carence étant la malnutrition protéino-énergétique ou MPE (auparavant MPC).

Malgré la diversité des formes de MPE, le terme de MPE est toujours utilisé [Waterlow, 1992].

2.1 LES DIFFERENTES FORMES DE MPE.

Pour des raisons historiques et de diagnostic, la première classification de la MPE est basée sur les signes cliniques. On distingue classiquement les formes sévères : kwashiorkor et marasme et les formes modérées.

Nous estimons que les formes légères doivent être également incorporées à cette classification. Le dépistage de ces formes subcliniques est d'une importance majeure. En absence d'intervention, c'est parmi ces formes frustes que se recruteront les formes modérées puis graves.

2.1.1 Les formes sévères.

Ce sont généralement les seules formes connues. Il existe deux formes extrêmes : le Marasme et le Kwashiorkor avec quelques signes cliniques suffisamment clairs [Brunser et al, 1988] (voir Tableau 1, page 9) et toutes les formes intermédiaires. D'un point de vue clinique, la classification en fonction de la présence ou non d'oedème serait plus appropriée car le traitement en dépend.

Le marasme se caractérise cliniquement par un amaigrissement très important avec disparition du tissu graisseux sous-cutané, le visage est émacié et les yeux enfoncés dans les orbites.

L'oedème infantile [Vint, 1937] est décrit sous le terme de kwashiorkor pour la première fois au Ghana, dans les années 30 par C.Williams [1933]. Objet de nombreuses controverses, le Kwashiorkor fut reconnu comme maladie nutritionnelle et consacré comme tel 20 ans plus tard [Trowell et al, 1954]. L'enfant généralement irritable, présente des oedèmes localisés aux mains, aux pieds et à la face. Il existe

une dépigmentation de la peau avec desquamation. D'autres signes peuvent être présents : cheveux roux ou dépigmentés, cassants, hépatomégalie due à une stéatose hépatique. Le pronostic de survie est moins bon, même en milieu hospitalier.

2.1.2 Les formes modérées.

A ce stade, les signes cliniques ne sont pas toujours très probants et leur subjectivité ne permet pas de porter avec certitude un diagnostic de MPE. Les enfants atteints de ces formes modérées, peuvent donc vivre plusieurs mois avant d'être dépistés, or un tel état entraîne toujours un retard du développement staturo-pondéral et parfois des séquelles au plan mental [Cravioto et De Licardie, 1975]. Ces formes sont en moyenne 10 fois plus nombreuses que les formes graves.

2.1.3 Les formes légères.

Ces formes subcliniques ne peuvent être dépistées que par un suivi régulier de la croissance. Les enfants atteints de formes légères présentent les prémisses d'un déséquilibre physiologique. La moindre agression, quelle que soit sa nature, peut induire une aggravation du déséquilibre et la chute dans un cercle vicieux où alternent malnutritions et épisodes infectieux. De ce cercle, peu d'enfants sortent indemnes physiquement et mentalement. Il est donc vital de pouvoir assurer un dépistage précoce de ces enfants.

2.2 LE DEPISTAGE DES MPE.

Les formes légères, les plus nombreuses, ne présentent pas les signes cliniques permettant leur diagnostic. Le diagnostic doit s'appuyer sur un faisceau de techniques très diverses, dont le choix peut être rapidement limité en fonction des moyens disponibles réduits de la plupart des PVD.

2.2.1 Informations diététiques et socio-économiques.

Au niveau diététique, l'anamnèse permet à une diététicienne qualifiée de détecter les erreurs alimentaires ou les carences d'apport, cause du déséquilibre de l'état nutritionnel. Parmi les méthodes proposées, une des plus simples est celle de la fréquence alimentaire [Willett, 1990].

Dans la rubrique socio-économique, en dehors des renseignements usuels du type : âge de l'enfant, rang dans la fratrie, taille de la fratrie, âge de la mère, entrent tous les facteurs qualifiés d'écologiques par Jelliffe [1969].

Selon cette approche, en Côte d'Ivoire, Dutertre et al [1976] trouvent une liaison forte ou très forte entre le Kwashiorkor et une situation familiale incomplète (mère célibataire, divorcée ou veuve), mais aussi avec une rougeole récente (moins d'un mois), des soins de maternage assurés par une autre personne que la mère, l'absence de suppléments alimentaires (fruits).

(*) Au CRIN (Centre de Réhabilitation Immuno-Nutritionnelle), nous avons également mis en évidence ce type de relation étroite entre la dénutrition et les conditions environnementales et socio-économiques [Parent et al, 1991].

(*) Au niveau de l'équipe ORSTOM, nous avons intégré divers variables socio-économiques aux enquêtes effectuées en Martinique et en Dominique [Delpeuch et al, 1984; Dyck et al, 1982, Jirou Najou et al, 1985]. Au Congo, Cornu et al. [1990] ont pu identifier les groupes et zones à risque en recherchant les facteurs associés aux malnutritions.

Une approche plus globale est effectuée par Beghin et l'équipe de l'Institut de Médecine Tropicale (IMT) d'Anvers. Il s'agit d'établir au niveau d'une région ou d'une zone d'étude, la liste des diverses causes de la malnutrition. Un modèle hypothétique causal, propre à la zone considérée, est élaboré et sert de base pour toute enquête et toute intervention efficace. Un guide de cette technique a été publié par l'OMS et largement diffusé [Beghin et Van Jerberghe, 1989].

La surveillance nutritionnelle, en se basant sur la collecte de différents indicateurs, peut "fournir un avertissement opportun en vue d'une intervention préventive" [Mason et al, 1984]. Au cours d'une mission effectuée à Cuba en 1989, nous avons pu voir le fonctionnement du Système VAD (Vigilancia Automatizada de las Dietas). Ce type de surveillance existe également aux Etats-Unis, qui disposent d'un système national de vigilance, le National Nutrition Monitoring System ou NNMS [Woteki et Fanelli-Kuczmarski, 1991].

L'approche épidémiologique de la malnutrition et son utilisation diagnostique sont d'un emploi récent. Les Etats-Unis ont mis en place un système de vigilance de la dénutrition pédiatrique grave depuis 1987 [Woteki et Fanelli-Kuczmarski, 1991].

Beaucoup d'informations récupérées par cette technique permettent d'affecter aux enfants atteints de formes subcliniques, donc en danger de malnutrition, un coefficient de risque d'aggravation de la MPE.

2.2.2 Examen physique et signes cliniques.

En dehors des formes franches de MPE, marasme et kwashiorkor, (voir Tableau 1), le diagnostic clinique ne présente aucune garantie de spécificité. Certains signes cliniques, dus à des facteurs étrangers à la nutrition sont « franchement équivoques » [Jelliffe, 1969]. La variabilité de leur présence d'une région à l'autre pour un même syndrome, ne permet pas de les utiliser pour le diagnostic des formes modérées.

Tableau 1. principaux signes cliniques des 2 formes extrêmes de MPE.

Zone corporelle	Marasme	Kwashiorkor
Cheveux	(fins)	Décolorés, raréfiés, s'arrachant facilement:
Tissus sous cutanés	Pas d'oedèmes	Oedèmes débutant au niveau des chevilles et du dessus du pied (signe du godet) puis des mains et du visage (faciès lunaire).
	Fonte du panicule adipeux	
Musculature	Fonte musculaire importante, (niveau fessier)	Fonte moindre masquée par les oedèmes:
Peau	Fripée, parcheminée	peau craquelée, écaillée au niveau fesses, et jambes
Organes Internes		Stéatose hépatique (hépatomégalie)
Comportement		Enfant apathique: semble coupé du monde, facilement irritable

(*)Dans une étude que nous avons menée sur des enfants préscolaires dans le Nord-Cameroun, seulement 61 pour cent des enfants de moins de 25 mois étaient classés bien portants ou malnutris simultanément par la clinique et l'anthropométrie.

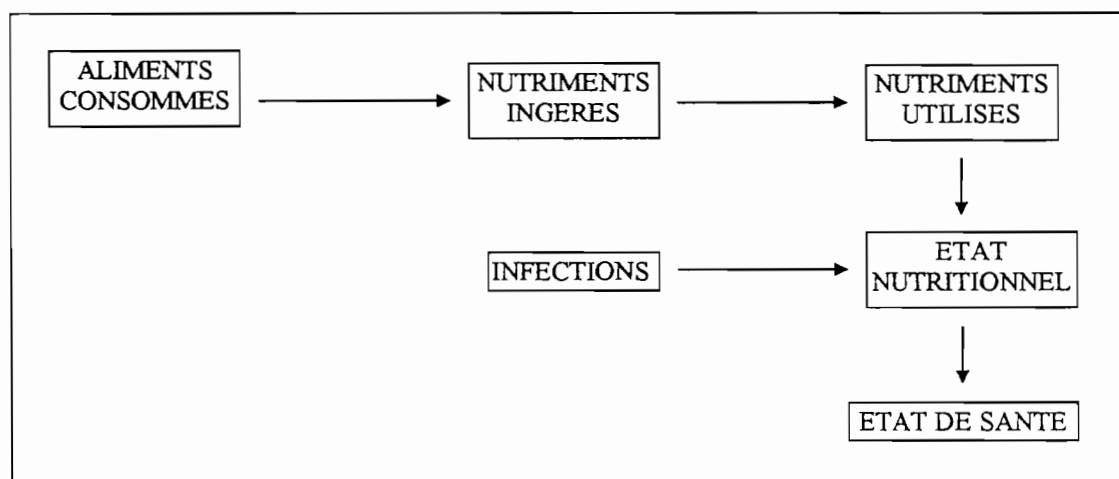
2.2.3 Anthropométrie.

Les techniques anthropométriques demeurent, les plus couramment utilisées [Willett, 1990]. Ce sont souvent les seules possibles sur le terrain.

Leur but est d'apprécier par l'intermédiaire de mensurations corporelles, les modifications morphologiques. Ces changements physiologiques sont induits par les

variations du milieu ambiant et de l'alimentation. Pendant la période de croissance rapide de la prime enfance, la nutrition est le principal facteur. D'autres facteurs peuvent interférer sur les composantes corporelles, c'est le cas des maladies infectieuses, virales ou parasitaires [Beisel, 1977; Tomkins et al, 1983]. Dans une zone écologique donnée où les facteurs environnementaux peuvent être estimés fixés, il est convenu de considérer le facteur alimentaire comme déterminant [Jelliffe, 1969]. Le schéma suivant (Figure 1) adapté de Woteki et Fanelli-Kurczmarski [1991] illustre l'importance de la partie alimentaire.

Figure 1. Répercussion de l'alimentation sur l'état nutritionnel [Woteki, 1991].



2.2.3.1 Mesures, indices et critères anthropométriques.

2.2.3.1.1 terminologie.

L'anthropologie nutritionnelle se base sur la connaissance de l'âge (A) et de différentes **mesures** corporelles : poids (P), taille (T), périmètres brachial et céphalique (PB, PC), plis cutanés (PCT) ...etc... Combinées, ces mesures forment des **indices** dépendants ou non de l'âge, tels que le Poids en fonction de l'âge (PA), la taille en fonction de l'âge (TA), le poids en fonction de la taille (PT) pour ne citer que les plus importants [WHO -Working group, 1986; Chauliac et Masse-Rainbault, 1989; Waterlow, 1992]. Certains indices, tel celui de Quetelet (P/T^2) rebaptisé BMI ("body mass index") est fort utilisé actuellement [Shetty et James, 1994].

L'interprétation de ces indices selon des tables de référence permet d'obtenir des **indicateurs** ou **critères** anthropométriques nous informant sur l'état nutritionnel (Tableau 2).

Tableau 2. Principaux indicateurs anthropométriques utilisés.

Poids en fonction de l'âge (PA) =	$\frac{\text{Poids de l'enfant} \times 100}{\text{Poids théorique standard pour l'âge de l'enfant}}$
Taille en fonction de l'âge (TA) =	$\frac{\text{Taille de l'enfant} \times 100}{\text{Taille théorique standard pour l'âge de l'enfant}}$
Poids en fonction de la taille (PT) =	$\frac{\text{Poids de l'enfant} \times 100}{\text{Poids théorique standard pour la taille de l'enfant}}$
Périmètre du bras selon l'âge (BA) =	$\frac{\text{Tour de bras de l'enfant} \times 100}{\text{Périmètre théorique pour l'âge de l'enfant}}$
Rapport tour de bras sur tour de tête (BT) =	Tour de Bras / Tour de Tête (indice de Kanawati et MacLaren)
BMI (Body Mass Index) ou Indice de Quetelet =	$\text{Poids} / (\text{Taille})^2$

P(A), T(A), B(A) et P(T) sont présentés en pour cent de la médiane du standard.

2.2.3.1.2 utilisation des indicateurs.

L'utilisation d'indicateurs soulève de nombreuses controverses faisant régulièrement l'objet de mises au point. Nous nous bornerons à énumérer les trois types de problèmes et à indiquer l'option choisie pour notre travail.

1/ Le choix des tables de référence sous-entend une ou des populations de référence: internationales ou nationales. Les normes dites de Harvard de Stuart et Stevenson, pour le poids et la taille, ont été longtemps utilisées [Jelliffe, 1969]. Elles sont remplacées par les normes du National Center Health Statistics [NCHS, 1976] dont l'utilisation est préconisée par l'OMS [OMS, 1983] et qui permettent des comparaisons au niveau international [Waterlow, 1992].

(*) L'essentiel du travail que nous présentons a été effectué en Bolivie, à Cochabamba, dans la zone des vallées hautes (2500 m) (voir annexe 1). Les populations amérindiennes d'origine Quechua ont une taille adulte d'environ 1.60 m

[Frisancho, 1976; Vellard, 1976]. Selon plusieurs auteurs ayant travaillé dans la zone des hauts plateaux, cette disparité serait liée en partie à l'hypoxie d'altitude [Haas et al, 1980, 1982; Greksa et Haas, 1982; Stinson, 1982; Sautier, 1991].

Cette disparité morphologique avec une population de référence comme celles du NCHS est observée chez des enfants péruviens par Trowbridge et al. [1987] qui proposent des seuils spécifiques.

2/ mode d'expression. Les résultats peuvent être exprimés en pour cent de la médiane (50° percentile), en percentile ou mieux encore en fonction de l'écart-type (z-score). De plus en plus diffusé, le z-score est exprimé en unités de déviation standard (SD) ou écart-type (ET) [Waterlow, 1992]. Il présente l'avantage de ne pas varier avec l'âge puisqu'il est relié à la distribution de la population de référence [Waterlow et al, 1977; Coulombier et al, 1992].

A titre d'exemple, le calcul du poids en fonction de l'âge exprimé en z-score se calculerait comme suit : $(\text{poids de l'enfant} - \text{poids médian}) / \text{SD du standard}$.

L'autre mode d'expression encore communément utilisé est celui en fonction du pourcentage de la médiane. Son usage a été longtemps facilité par la publication dans la monographie de Jelliffe [1969] des limites des indicateurs pour des valeurs de 100%, 90%, 80%, 70% et 60% de la norme.

C'est ce mode d'expression qui est officiellement utilisé dans le département de pédiatrie dont le CRIN fait partie comme service, car pour la majorité du corps médical, l'expression en pourcentage est d'un usage plus aisé que le z-score.

(*) Au niveau du CRIN, en tant que centre de récupération nutritionnelle, les indicateurs anthropométriques sont utilisés pour des comparaisons intra-individu prenant l'indice d'admission comme point de départ.

3/ les points de coupure préconisés correspondent à un z-score de - 2 ET ou SD (écart-type ou déviation standard) [Waterlow, 1992]. Beaton [1986] signale l'importance des points de coupure, qui modifient les proportions de faux-négatifs et faux-positifs mais ne suppriment pas ces erreurs. Mora [1989] propose une modification applicable au niveau d'une population.

(*) L'intérêt de ces points de coupure est limité dans une population où l'on cherche essentiellement à noter le progrès depuis l'admission. Dans une population ayant un

dimorphisme élevé par rapport aux normes de référence, il est possible que le seuil soit en partie inadéquat [Trowbridge et al, 1987].

2.2.3.2 croissance staturo-pondérale.

Pour évaluer la croissance tant pondérale que staturale, les indices de poids et de taille sont confrontés à un standard soit local, soit mondial. Nous avons utilisé les tables du NCHS [1976], recommandées par l'OMS [1983].

Il nous faut signaler une difficulté rencontrée sur le terrain, que ce soit en Afrique ou en Amérique latine, il est souvent difficile de connaître avec certitude l'âge exact d'un enfant. En ce cas une erreur au niveau de l'âge [Gorstein, 1990] est susceptible de fausser deux des indicateurs liés à l'âge.

2.2.3.2.1 poids en fonction de l'âge.

Le poids en fonction de l'âge (PA) a été longtemps le seul indice utilisé, la mesure du poids étant simple, précise et reproductible. Son utilisation est suffisamment juste lorsqu'il s'agit d'une étude longitudinale car il est possible de se référer aux mesures antérieures, tel le suivi de la récupération nutritionnelle du CRIN. En cas d'étude transversale, un diagnostic uniquement basé sur ce critère ne tient pas compte des disparités de taille entre individus de même âge. Le PA peut alors conduire à un diagnostic erroné quand il s'agit d'une dénutrition actuelle ou aiguë (voir annexe 2). La classification issue de l'utilisation du critère poids en fonction de l'âge est celle de Gomez et al. [1956] exprimée en pourcentage des standards de Harvard (Tableau 3).

Tableau 3. Classification selon Gomez et al. [1956].

Poids (âge) en pour cent de la médiane	Classification
	Normal
supérieur à 90%	
supérieur à 75	malnutrition 1° degré
supérieur à 60%	malnutrition 2° degré
	malnutrition 3° degré

Cette classification, réalisée au départ pour prédire le risque de mortalité parmi les enfants dénutris hospitalisés, est encore largement utilisée dans les pays latino-américains. Son intérêt diagnostique très faible, est entaché d'erreur dès qu'existe la

présence d'oedèmes. Pour cette raison, un groupe d'experts a préconisé d'inclure la présence ou non d'oedème comme élément supplémentaire d'une nouvelle classification dite de Wellcome [Welcome Group, 1970; Golden et Jackson, 1981].

2.2.3.2.2 Poids en fonction de la taille (PT) et Taille en fonction de l'âge (TA).

Ces deux indices décrivent deux notions distinctes : celle de déficit pondéral estimé par le PT, mesurant l'amaigrissement ("wasting") et celle de déficit statural estimé par la TA, mesurant le retard de croissance staturale ou rabougrissement ("stunting") [Waterlow, 1972].

2.2.3.2.2.1 Poids en fonction de la taille (PT).

L'utilisation du PT seul, en fonction du seuil communément admis de -2SD, permet de diagnostiquer facilement une dénutrition actuelle ou aiguë ("wasting") sans se préoccuper d'une estimation correcte de l'âge ni des antécédents nutritionnels. En cas d'étude transversale ou pour un diagnostic initial en l'absence d'autres informations, le PT s'avère suffisant. Comme tout critère global de masse corporelle, l'existence d'un oedème fausse son interprétation.

(*) Nous avons observé, chez de nombreux agents de santé et une forte proportion de pédiatres, les difficultés pour interpréter les données fournies par les tables NCHS sans se perdre dans les colonnes de percentile ou de déviation standard. Pour faciliter cette interprétation, plusieurs équipes ont proposé des abaques ou des astuces de lecture [McLaren et Read, 1972]. Nabarro et McNab [1980] sont à l'origine d'un diagramme dit de maigreur avec le poids en abscisse et la taille en ordonnée, qui est mathématiquement à l'inverse d'une fonction $\{y=f(x)\}$ du poids en fonction de la taille. Cette logique inversée se retrouve à l'utilisation, puisqu'un enfant malnutri placé sur ce diagramme en grandeur réelle, sera plus grand qu'un enfant sain ! Cette disposition est l'inverse de la disposition habituelle des carnets de santé avec le poids en ordonnée, disposition à laquelle les agents de santé sont habitués.

(*) Afin de conserver cette disposition, nous avons créé un abaque permettant une lecture directe du poids en fonction de la taille avec le report des valeurs de la médiane pour les deux sexes et les valeurs correspondantes à -1, -2 et -3 ET (voir reproduction en annexe 3).

2.2.3.2.2.2 Taille en fonction de l'âge (TA).

La TA permet d'identifier une situation nutritionnelle antérieure, ayant entraîné une atteinte de la croissance linéaire. C'est un indicateur temporel de déficits ou d'atteintes cumulés, voire chroniques qui se sont répercutés sur la croissance.

Longtemps occulté par la classification de Waterlow [1972], le retard de taille est passé du stade de simple indice, témoin d'une dénutrition ancienne, au rang de concept de retard de croissance staturale [Delpeuch, 1990; Waterlow, 1992].

2.2.3.2.2.3 Classification de Waterlow.

Au début des années 70, Waterlow [1972] a proposé une classification combinant les deux critères précédents, qui constitue toujours la base de la plupart des études d'anthropométrie nutritionnelle.

A partir d'un indicateur du retard pondéral mesurant l'amaigrissement et d'un indicateur du retard de croissance mesurant le "rabougrissement", cette classification permet de définir : un groupe d'enfants normaux, supérieurs simultanément aux deux indicateurs et trois types de dénutrition (Tableau 4).

Tableau 4. Classification à double entrée de Waterlow [1972].

	Taille en fonction de l'âge	
	supérieur	seuil 90% Inférieur
Sup. 80%	Enfants normaux	rabougris (stunted)
Poids selon la taille		
Infér. 80%	amaigris (wasted)	rabougris et amaigris

Un amaigrissement sans retard de taille ("wasting") est le signe d'une dénutrition actuelle souvent qualifiée d'aiguë. Un "rabougrissement" ou retard de taille ("stunting") est la marque d'une dénutrition de longue durée ou de divers épisodes ayant abouti au même effet. Un retard statural accompagné d'un poids pour la taille normal est le signe d'un épisode ancien. En cas d'amaigrissement simultané, c'est le signe d'une malnutrition chronique (passée et présente).

Une étude menée simultanément avec les classifications de Gomez et de Waterlow, montre une concordance très faible entre les deux (17%) [Rao et Kanade, 1988].

McLaren et Read, [1975], avaient proposé une autre classification basée sur le rapport poids sur taille (P/T). Shetty et James [1994] ont montré que des différents rapports existants : P/T , P/T^2 , P/T^3 , seul le second a survécu sous le nom de BMI.

2.2.3.3 Evaluation des masses corporelles.

Les mesures de poids et de taille sont des mesures de macromorphologie, or il est souvent important d'affiner l'état nutritionnel par l'estimation des compartiments corporels [Haas et Flegal, 1981].

En dehors de la masse aqueuse, le corps peut être décomposé en deux compartiments : la masse maigre ("lean body mass") et la masse grasse ("adipose", "fat body mass") [Garrow, 1982]. La masse maigre, de composition hétérogène, est métaboliquement la plus active, la masse grasse correspond plus au stockage de l'énergie sous forme de lipides. Chez l'enfant, la masse grasse représente environ 12 à 20% de la masse corporelle totale et la masse musculaire de 20 à 35% [Goulet et Ricour, 1993].

Il existe de nombreuses méthodes, généralement sophistiquées, pour évaluer ces deux masses [Ross et al. 1992]. Elles sont hors d'utilisation pour les PVD [Garrow, 1982; Shetty et James, 1994], mais susceptibles de fournir une base de référence. Ainsi Fomon et al. [1982] donnent pour des enfants de 1 mois à 5 ans des valeurs de 15 à 25% et de 12 à 16% respectivement pour la masse grasse et la masse protéique.

Depuis quelques années, des chercheurs de l'ORSTOM ont développé l'utilisation du BIA (Bio Impédance Analysis) [Gartner et al. 1992; 1994]. Cependant cette technique non invasive et transportable, reste d'application difficile et financièrement hors de portée des centres de santé. Le BIA ne semble pas détecter des petites différences [Walker et al. 1990] et pour des masses grasses faibles, l'équipe de l'INCAP du Guatemala, suggère de s'en tenir à l'anthropométrie aussi utile et moins sophistiquée [Conlisk et al. 1992].

Nous ne mentionnerons donc que les techniques les plus simples et les moins chères [Garrow, 1982], cliniquement mesurables [Heymsfield et al., 1982, Zeitlin, 1986], susceptibles d'être utilisées dans des conditions rustiques mais reflétant

cependant les deux principaux compartiments [Bistrian et al, 1976; Conlisk et al. 1992].

2.2.3.3.1 masse musculaire.

Pour évaluer la masse musculaire, la principale mesure retenue car la plus simple et la plus pratique, est la circonférence du bras à mi-hauteur (PB). Elle s'effectue avec un mètre ruban inextensible. Cette technique préconisée par Jelliffe, [1969] présente une bonne corrélation entre l'état du tissu musculaire et la circonférence brachiale. Selon Briend [Briend, 1989; Briend et al, 1989], c'est un indice simple pour détecter les risques élevés de décès chez les enfants dénutris. Certaines équipes utilisent également le périmètre de la cuisse car sa masse musculaire est plus importante [Zeitlin, 1986; Mirabal et al, 1989].

(*) Pour suivre la reconstitution des masses musculaires, nous avons utilisé au CRIN un indice dérivé de la mesure précédente (PB) et de la mesure du pli cutané tricipital (PCT), la superficie musculaire à mi-hauteur du bras (SOM), qui correspond en fait à une superficie oséo-musculaire : $SOM (cm^2) = (PB - \pi \times PCT)^2 / 4 \times \pi$ [Jelliffe, 1969; Frisancho, 1981; 1990]. En absence d'obésité, cet indice est bien corrélée avec la masse musculaire du bras [Forbes et al, 1988; Katch et Hortobagyi, 1990].

2.2.3.3.2 masse grasse.

(*) L'évaluation de la masse adipeuse, par le biais de la mesure du pli cutané [Jelliffe, 1969; Ostrowski, 1973; Bogin et MacVean, 1981] est possible sur le terrain soit à l'aide d'un compas d'épaisseur [Rehs et al, 1975], soit à l'aide de calibres [Zerfas et al, 1977]. Nous avons retenu le pli cutané tricipital (PCT) pour être d'accès facile et contribuer au calcul de la SOM.

Parmi les autres indices d'utilisation simple, de nombreuses études ont renouvelé l'intérêt pour le BMI. Cet indice de "corpulence" est surtout valide pour les adultes et contribue autant à estimer l'adiposité que la masse maigre [Garrow, 1983; Henry, 1990; Norgan, 1990; Shetty et James, 1994]. Une morphologie distincte comme les « courtes jambes » *dixit* Garn et al. [1986], telle celle des amérindiens des hautes plateaux [Frisancho, 1976; Vellard, 1976] peut surestimer l'adiposité.

2.2.3.3.3 autres classifications.

2.2.3.3.3.1 classifications utilisant le tour de bras.

Parmi les nombreuses classifications existantes, certaines ont l'avantage d'une grande simplicité tant au niveau de la mesure que du calcul de l'indicateur et ont servi dans les situations d'urgence. Le "Quac Stick", basé sur le rapport entre taille et tour de bras, a été utilisé au Nigéria [Arnhold, 1969, Osifo et al, 1975].

Le périmètre brachial a été proposé comme alternative à la mesure du poids (taille) compte tenu de sa simplicité et de sa rapidité d'utilisation [Osifo et al, 1975]. Selon les auteurs, la concordance peut être bonne [Vijayaraghavan et Gowrinath Sastry, 1976] ou si faible que les 2 indices mesurent des choses différents [Gayle et al, 1988; Visweswara Rao, 1980].

Une attention spéciale doit être portée à l'indice de Kanawati et McLaren [1970] ou rapport Tour de Bras sur Tour de Tête (BT).

(*) Cette classification voisine de l'approche PT est indépendante de l'âge, entre 3 et 48 mois et nécessite un simple mètre ruban. Par expérience nous nous sommes aperçus que beaucoup de structures de santé des PVD disposent rarement d'une balance pédiatrique calibrée et d'une toise fiable. Ceci justifie l'usage de l'indice "Bras/Tête". C'est dans cette optique que nous avons diffusé l'usage de cette classification « alternative » (Tableau 5) auprès des internes de pédiatrie. Durant leur année de stage sur le terrain où les conditions de travail sont souvent très rustiques, cette technique peut se révéler fort utile [Chevalier, 1993b].

Tableau 5. Classification Bras/tête (d'après Kanawati et McLaren, 1970)

$B/T \times 1000 \geq 310$	état nutritionnel correct ou normal
$B/T \times 1000 \geq 280$	dénutrition légère
$B/T \times 1000 \geq 250$	dénutrition modérée
$B/T \times 1000 < 250$	dénutrition grave

En cas de dénutrition sévère, les oedèmes se situent d'abord au niveau des extrémités des membres et n'influent que très peu sur une mesure du bras.

D'autres travaux effectués en longitudinal, ont confirmé notre choix. A la différence du PA, le BT semble indépendant du degré d'hydratation [Robillard et al, 1989].

A titre anecdotique, pour s'affranchir totalement de ce problème des oedèmes, Dutertre et Paul [1976] avaient proposé un indicateur basé sur le BT corrigé par le rapport Cheville/crâne.

2.2.3.3.2 classifications mixtes.

(*) Au Cameroun, nous avons mis au point une classification basée sur l'utilisation simultanée de 4 critères : 2 pondéraux et 2 brachiaux, 2 dépendants de l'âge et 2 indépendants, le poids en fonction de l'âge (PA), le poids en fonction de la taille (PT), le Tour de bras en fonction de l'âge (BA) et le Tour de Bras sur Tour de tête (BT) (Tableau 6).

Le système de score établi à partir de ces 4 critères, nous a permis de mettre en évidence un gradient de malnutrition et de détecter une dénutrition modérée [Delpeuch et al, 1980a] (voir annexe 4).

Tableau 6 . Classification basée sur l'utilisation de 4 critères (Delpeuch et al, 1980a).

Critères :	pondéraux	PA > 80%		PA < 80%	
		PT ≥ 90%	PT < 90%	PT ≥ 90%	PT < 90%
brachiaux	BA ≥ 85%	BT ≥ 0.29	G0	G1	G2
		BT < 0.29	G1	G2	G3
BA < 85%	BT ≥ 0.29	G1	G2	G2	G3
	BT < 0.29	G2	G3	G3	G4

Score de dénutrition Gi, où i = nombre d'indices inférieurs à leur seuil respectif

2.2.4 - Biochimie.

Selon le schéma de Behar repris par Cooper et Heird [1982], la biochimie peut être considérée comme une technique permettant un diagnostic antérieur à l'anthropométrie, elle même antérieure à la clinique.

L'intérêt de la biochimie se justifie si les avantages liés à la précocité du diagnostic (donc de l'intervention) sont supérieurs aux désavantages liés à une technique plus

invasive (récolte d'urine, prise de sang...) et à un coût supérieur en matériel et en personnel formé [Whitehead, 1977a].

2.2.4.1 Protéines sériques totales et fractions électrophorétiques.

Dans les années 50-60, les équipes travaillant en Afrique, pensaient avoir déterminé une particularité du sérum africain, un taux bas d'albumine mais élevé en γ globulines, inversant le rapport A/G [Busson et al, 1953; Charmot et al, 1960]. Malgré des valeurs plus proches des normes occidentales parmi les africains vivant en milieu urbain ou militarisés, la tendance était de croire à une particularité raciale [Acker et al, 1967]. Adewoye et Fawibe [1978] puis Osifo [1988] au Nigéria montrent que l'élévation du niveau de vie et l'amélioration de l'alimentation, au cours des vingt dernières années, sont en partie responsables d'une augmentation de l'albumine. En ce qui concerne les γ globulines, les processus infectieux tels que la rougeole [Mbede et Lefrançois, 1978] et les parasitoses intestinales [Wenclewski et al, 1974] peuvent être à l'origine de leur augmentation.

En cas de MPE, de nombreuses études confirment une baisse des protéines totales et de l'albumine [[Wenclewski et al, 1972; Smith et al, 1973; Ingenbleek et al, 1975; Neumann et al, 1975].

(*) Au Cameroun, nous avons observé, en cas de malnutrition modérée, une baisse significative de la sérum albumine et du rapport albumine sur globuline (A/G) et une augmentation significative des γ globulines [Delpeuch et al, 1979]. Ces baisses sont cependant très faibles et peu utiles pour un dépistage individuel (voir Tableau 7).

Les fortes baisses de l'albuminémie, observées en cas de MPE sévère, entraînent une diminution de la pression oncotique [Coward, 1975; Coward et al, 1977] mais l'apparition d'oedèmes n'est pas systématique.

En cas de Kwashiorkor ou de Marasme, les valeurs peuvent être très basses [Reeds et Laditan, 1976] et avoir une valeur de pronostic de la mortalité si l'albuminémie est inférieur à 15 g/l [Hay et al, 1975].

Pour ces formes sévères, McLaren et al [1967] ont proposé une classification intégrant les signes cliniques à un score basé sur la sérumalbumine.

Tableau 7. Protéines sériques totales et albumine (g/l) en cas de MPE.

	Groupe nutritionnel	Protéines tot.	Albumine
Smith et al, 1973	Kwashiorkor	4,1	1,6
	Kwash.marasmique	4,8	1,9
	Marasme	6,0	2,9
Neumann et al, 1975	Témoins	7,9	4,3
	MPE modérée	7,5	3,9
	Kwashiorkor	5,1	2,0
	Marasme	6,3	3,4
Antener et al, 1977	Contrôles	7,11	3,31
	Malnutris	5,46	1,89
Delpeuch et al, 1980a	Groupe 0	6,9	3,70
	Groupe 1	7,0	3,65
	Groupe 2	6,9	3,60
	Groupe 3	7,0	3,65
	Groupe 4	6,8	3,40
Delpeuch et al, 1979	Gr. témoin	6,91	3,72
	Gr. malnutri	6,94	3,60

En pratique courante, ces dosages sont abandonnés et le cas échéant avantageusement remplacés par le dosage de protéines spécifiques.

2.2.4.2 Protéines sériques d'origine hépatique.

Les résultats obtenus au Cameroun, sont présentés dans l'article situé en annxe 4.

2.2.4.2.1 transferrine.

(*) Son intérêt en tant qu'indicateur de la sévérité de la MPE [Gabr et al, 1971] et comme pronostic de survie en cas de Kwashiorkor [Antia et al, 1968 ; McFarlane et al, 1970a ; Diwany et al, 1972 ; Reeds et Laditan, 1976] est limité dans les zones à forte prévalence de carence martiale. Nous avons démontré qu'en cas d'anémie ferriprive, l'augmentation du taux plasmatique de transferrine masque la baisse liée à la MPE et ne permet pas son diagnostic [Delpeuch et al, 1980b].

2.2.4.2.2 préalbumine.

La préalbumine, avec une demie vie très courte de l'ordre de 48 heures, est très sensible à une carence protéique mais aussi à toute atteinte hépatique d'origine non alimentaire [Ingenbleek et al, 1972; Blake, 1981; DiCostanzo et al, 1985]. Selon Ingenbleek [1984], elle refléterait la « déplétion du pool azoté ».

Elle est impliquée dans le transport des hormones thyroïdes et du rétinol et fort probablement du FTS (Facteur Thymique Sérique) [Smith et al, 1975; Ingenbleek, 1984].

(*) C'est un très bon marqueur des MPE modérées [Smith et al, 1975 ; Schelp et al, 1976 ; Ingenbleek et al 1975 ; Delpeuch et al, 1979]. Il permet aussi de distinguer une MPE légère alors que les critères anthropométriques sont encore normaux [Ogunshina et Hussain, 1980; Delpeuch et al, 1980a]. A la différence de la transferrine, la préalbumine reste un bon marqueur dans les zones carencées en fer [Delpeuch et al, 1980b].

2.2.4.2.3 Complément.

(*) La fraction C3, plaque tournante des deux principales voies d'activation est abaissée en cas de MPE [Neumann et al, 1975]. Ce marqueur, corrélé aux indices anthropométriques [Kielmann et al, 1976] est moins sensible que la transferrine et la préalbumine [Delpeuch et al, 1979; 1980a]. La baisse observée peut être due à une utilisation accrue en cas d'infection [Razban et al, 1975] ou à des carences minérales associées [Chevalier et al, 1979].

2.2.4.2.4 autres protéines.

D'autres protéines ont été dosées : α 1 antitrypsine, α 2 macroglobuline, properdine, haptoglobuline, caeruloplasmine, protéine C réactive... [McFarlane et al, 1970b, Wenclewski et al, 1972 ; Razban et al, 1975, Schelp et al, 1981; Pongpaew et al, 1988].

La plupart de ces protéines, en tant que marqueurs de la phase aiguë ("Acute phase proteins") [Kushner, 1982], doivent être considérées comme des marqueurs d'une infection parallèle à la MPE et utilisées comme telles.

Ingenbleek et Carpentier [1985] proposent un indice intégrant l'aspect malnutrition et l'aspect infection, le PINI (indice pronostic inflammatoire et nutritionnel) calculé comme suit : $PINI = \alpha 1 \text{ AGP (mg/l)} \times \text{CRP (mg/l)} / \text{Alb (g/l)} \times \text{TBPA (mg/l)}$

($\alpha 1$ AGP = orosomucoïde, CRP = Protéine C réactive, TBPA = préalbumine).

2.2.4.3 Acides aminés plasmatiques.

Chez les enfants malnutris, avant l'apparition de signes cliniques probants, il existe une variation des taux plasmatiques. Le trait essentiel est un déséquilibre du rapport des acides aminés non essentiels (AANE) sur essentiels (AAE), proposé comme dépistage subclinique [Holt et al, 1963 ; Whitehead et Dean, 1964a, b ; Antener et al, 1977].

L'analyse discriminante réalisée par Ghisolfi et al. [1978] indique que la Taurine est le meilleur acide aminé pour distinguer les enfants normaux de ceux malnutris et le couple Valine - Lysine pour évaluer la sévérité de la MPE. Young et Hill [1981], confirme le rôle clé de la Valine.

Cependant, leur liaison étroite avec l'alimentation des jours précédents et les résultats moins probants en cas de marasme ou de formes modérées, ne permettent pas de les utiliser comme marqueurs fiables de la malnutrition [Gurney et al, 1973].

2.2.4.4 Dosages urinaires.

Ces dosages évitent un prélèvement de sang souvent traumatisant et de moins en moins accepté en dehors du milieu hospitalier. Leur seule contrainte est la nécessité d'un recueil d'urine représentatif des 24 heures.

2.2.4.4.1 urée et créatinine.

L'urée urinaire est avant tout un reflet des apports protéiques exogènes. La créatinine fortement corrélée à la masse maigre [Forbes et Bruining, 1976] est une bonne approximation de la masse musculaire [Heymsfield et al, 1983]. Elle est bien corrélée aux mesures anthropométriques [Trowbridge et al, 1982].

2.2.4.4.2 hydroxyproline.

L'hydroxyproline représente 9 p. cent des résidus acides aminés du collagène, protéine la plus importante de l'organisme [Trelstad, 1981]. Son dosage est un reflet du métabolisme du collagène mais aussi de la masse protéique corporelle.

En cas de MPE, le ralentissement de la croissance entraîne une diminution de la synthèse de collagène, donc de l'excrétion d'hydroxyproline. Un index d'hydroxyproline, intégrant les taux d'hydroxyproline et de créatinine rapportés au poids corporel, a été proposé pour tenir compte des variations dues à l'état nutritionnel et à l'âge [Whitehead et Leeds, 1965].

(*) Ce marqueur s'est révélé très sensible et peut être utilisé pour la détection des MPE marginales [Rutishauser et Whitehead, 1969 ; Delpeuch et al, 1980a]. Au Cameroun, nous avons observé des corrélations très fortes avec l'anthropométrie [Delpeuch et al, 1979], mais il serait sensible aux infections parasitaires [Futrell et al, 1975; Wenlock, 1977].

2.2.4.4.3 3 méthyl-histidine.

La 3 méthyl-histidine, acide aminé issu du catabolisme des protéines musculaires, actine et myosine, ne peut être ni réutilisée ni dégradée [Williamson et al, 1977]. Rapidement excrétée, elle est utilisée comme marqueur du catabolisme musculaire [Long et al, 1975 ; Millward et al, 1980; Munro et Young, 1981].

Selon certains auteurs, ce dosage serait sensible aux apports "carnés" et aux effets d'un excès de glucocorticoïdes consécutifs à un stress [Munro et Young, 1978; 1981; Jacobson et al, 1983; Maldonado et al, 1988]. Hickson et Hinckelman [1985] n'observent aucun changement significatif avec une ration protéique triple des rations journalières recommandées (RDA).

2.2.4.5 autres marqueurs biochimiques.

De nombreux marqueurs ont été proposés, des dosages enzymatiques salivaires [Agarwal et al, 1984] à la récolte des phanères pour le dosage des protéines de la racine du cheveu [Zain et al, 1977]. Le cheveu fait partie des tissus corporels qui peuvent être collectés de manière non invasive, mais il est sujet à des variations ethniques [Thanphaichitr et al, 1977].

2.2.5 Méthodes diagnostiques et contraintes de terrain.

Les dispensaires et les services de P.M.I. (Protection maternelle et Infantile) des PVD disposent rarement du matériel adéquat pour l'anthropométrie et *a fortiori* du moindre appareil permettant un quelconque dosage biochimique. Le personnel soignant n'a pas toujours un niveau de compétence suffisant et le nombre de consultants est élevé. Dans de telles conditions, il est fort difficile de pratiquer un examen très complet incluant, recherche des signes cliniques, anthropométrie et prise de sang, quand celle ci est acceptée.

(*) Dans ce contexte, nous avons mis au point au Cameroun entre 1976 et 1980, un système de dépistage basé sur quatre critères anthropométriques avec un calcul minimum à l'aide d'abaques. La classification créée démontre l'existence d'un gradient de sévérité de la MPE confirmé par les principaux marqueurs biochimiques (voir Tableau 8) [Delpeuch et al, 1980a] (annexe 4).

Tableau 8. Données biochimiques selon une classification anthropométrique à 4 critères [Delpeuch et al, 1980a].

	Groupes nutritionnels (état nutritionnel décroissant)				
	0	1	2	3	4
Prot. totales	6.9	7.0	6.9	7.0	6.8
Albumine	3.7	3.65	3.6	3.65	3.4
Alb./ Glob	1.2	1.15	1.1	1.1	1.05
Préalbumine	13.2	12.5	11.8	11.5	11.3
Transferrine	302.4	286.5	285.8	284.5	256.4
Fraction C3	86.9	85.6	81.7	78.8	79.4
Index HO Pro	3.4	3.2	2.7	2.4	2.5

Selon les données de ce tableau, les protéines totales et les fractions électrophorétiques ne présentent aucune variation susceptible d'être utilisée pour un diagnostic. Les variations des protéines sériques sont à peine plus fortes. Pour cette raison, beaucoup d'équipes ont abandonné ces dosages au profit de techniques anthropométriques plus sensibles basées sur la composition corporelle.

2.3 ETIOPATHOGENIE DE LA MPE.

Dès 1954, Trowell et al. [1954, réédités en 1982] dans leur monographie sur le kwashiorkor reconnaissent le rôle prépondérant de l'alimentation dans l'expression des deux formes cliniques extrêmes de la MPE grave, le marasme et le kwashiorkor. Jusqu'à la fin des années 60, la plupart des nutritionnistes ont considéré le Marasme comme le résultat d'une carence alimentaire globale et le Kwashiorkor comme la résultante d'un régime riche en glucides et carencé en protéines.

Cependant, le concept alimentaire était trop simple [James, 1977] pour intégrer des observations discordantes comme celle de Gopalan [1969].

Le modèle actuel s'oriente vers un système plus complexe que Touze et Cuisinier-Raynal [1989] décomposent en facteurs conditionnants et précipitants.

2.3.1 facteurs conditionnants.

2.3.1.1 Le facteur alimentaire

A l'appui de la théorie alimentaire, il existe des zones très différenciées au niveau alimentaire où l'une des deux formes est prédominante.

- une zone type "forêt", basée sur une alimentation riche en amylacés (tubercules et bananes plantains) apportant une couverture énergétique suffisante tout au long de l'année mais à la limite de la couverture protéique.
- une zone type "savane", basée sur une alimentation céréalière apportant une couverture énergétique et protéique suffisante, compte tenu de la meilleure qualité protéique des céréales, mais soumis à des variations saisonnières faisant alterner périodes de relative abondance (après récolte) et périodes de soudure ou de disette (avant nouvelle récolte).

Rutishauser et Whitehead [1969] décrivent de telles zones à l'appui de leur théorie de l'aminogramme spécifique du Kwashiorkor.

Alleyne et al, [1977] citent de nombreux auteurs ayant montré une prévalence plus élevée du kwashiorkor dans les zones où le rapport protéine sur énergie est bas. Des expériences chez l'animal avec ces modèles alimentaires, induisent effectivement une MPE type kwashiorkor avec oedème [Coward et al, 1977].

Cette théorie alimentaire a été remise en question par les résultats d'une étude indienne portant sur 3000 enfants [Gopalan, 1969]. Le modèle alimentaire des enfants développant un Kwashiorkor n'était pas différent de celui des enfants développant un Marasme. Les deux types de MPE, marasme et kwashiorkor coexistaient dans une même zone avec le même modèle alimentaire à base de céréales et pouvaient aussi coexister chez le même individu à des périodes différentes.

(*) En Bolivie, dans la zone des vallées hautes où l'alimentation est basée sur le maïs, nous avons également observé les 2 formes de MPE sévère avec parfois une évolution chez le même individu.

Les études menées par Waterlow et Payne [1975] indiquent qu'un régime céréalier est théoriquement suffisant pour assurer la couverture des besoins énergétiques et protéiques à la seule condition que ces aliments soient disponibles en quantités suffisantes mais le volume devant être ingéré pour couvrir les besoins est rarement réalisé chez les enfants [Waterlow et Payne, 1975]. Dans les régions où l'alimentation est basée sur les amylacées, ou sur des céréales de mauvaise qualité protéique comme le maïs [Waterlow, 1992], une carence protéique peut exister.

Selon Viteri [1981], en fonction des apports alimentaires, un enfant oscille entre kwashiorkor et marasme et ce d'autant plus facilement que son alimentation est marginale [Waterlow, 1992] ce qui expliquerait les observations de Gopalan [1969].

L'adaptation à des régimes déficients serait liée à une variabilité individuelle conditionnée par des facteurs environnementaux où le facteur alimentaire n'intervient que pour partie en tant que facteur prédisposant.

2.3.1.2 autres facteurs liés à l'alimentation.

D'autres facteurs tels que la durée d'allaitement au sein, l'âge du sevrage, les tabous alimentaires, peuvent intervenir indirectement pour moduler le modèle alimentaire.

2.3.1.2.1 Les modalités de sevrage.

Dans beaucoup de contrées d'Afrique, le sevrage intervient entre 12 et 18 mois, parfois même au-delà de 2 ans [Alleyne et al, 1977]. Selon Rutishauser [in Alleyne

et al, 1977] après le 3ème ou 4ème mois, la prise de lait maternel est insuffisante pour couvrir tous les besoins, ce qui expliquerait le décrochage de la courbe de croissance pondérale à cette période dans les pays africains. De plus les aliments introduits vers le sixième mois sont rarement satisfaisants, souvent mal préparés [Abdelwahab et al, 1991] et mal donnés [Bouville, 1993].

Un autre phénomène (à l'origine du terme kwashiorkor) est la survenue d'un autre enfant dans la fratrie. La mère va sevrer brutalement l'enfant précédent aussi bien au plan alimentaire qu'affectif. Généralement l'enfant passe au plat familial avec ce que cela implique vu le déséquilibre des besoins /kg/j entre un enfant de six mois à un an et des adultes [FAO, 1985].

2.3.1.2.2 facteurs socioculturels.

L'étude de ces facteurs s'étend des facteurs socio-économiques aux facteurs environnementaux [Malcolm, 1973; Mata, 1977] et appartient à un champ relativement récent de la nutrition : l'épidémiologie nutritionnelle [Gordon, 1978].

L'existence des tabous alimentaires [Hubert, 1991] interdisant l'accès des enfants à des aliments protéiques comme l'oeuf, en est un exemple.

Briend et al [1993] ont établi la liste des facteurs les plus fréquemment associés à la MPE en recensant leur citation dans la littérature.

(*) Au niveau du CRIN, nous avons observé bon nombre de ces facteurs [Parent et al, 1991].

2.3.1.3 Changements hormonaux.

Gopalan [1969] suggérait que le "stress d'une déficience protéino-calorique induit d'importants changements hormonaux pouvant être impliqués dans les mécanismes d'adaptation et de réponse clinique à cette déficience".

Une étude longitudinale comparative dans deux zones d'Afrique : l'une où domine le Kwashiorkor (Namulongé, Ouganda) [Lunn et al, 1973] et l'autre le Marasme (Keneba, Gambie) [Whitehead et al, 1976], montra un fonctionnement antagoniste des taux plasmatiques d'insuline et de cortisol [Whitehead, 1978].

En Ouganda, où prédomine le Kwashiorkor, chez des enfants sains consommant un régime riche en glucides, le taux d'insuline est élevé et le taux de cortisol normal ou

bas. En cas de maladie, le taux d'insuline baisse et simultanément le cortisol augmente [Alleyne et al, 1977]. Le même antagonisme entre insuline et cortisol est observé en Gambie [Whitehead et al, 1976].

Jaya-Rao [1982] confirme qu'un régime riche en glucides peut déterminer un taux d'insuline élevé. Inversement, un taux de cortisol significativement plus élevé peut être observé dans les zones où prédomine le Marasme. Cette hypercortisolémie serait due à une hypersécrétion d'ACTH stimulant la sécrétion de cortisol. Un stress, une hypoglycémie ou une restriction des ingesta peuvent être à l'origine du stimulus. Une diminution de la synthèse hépatique des protéines porteuses (transcortine, albumine) augmente aussi indirectement le cortisol libre [Becker, 1983].

Selon Whitehead et al [1976; 1978] le mécanisme principal d'adaptation métabolique à une MPE serait basé sur les concentrations plasmatiques relatives du cortisol et de l'insuline.

Lorsque l'apport en protéines et en glucides est insuffisant, la cortisolémie est prépondérante sur l'insulinémie. En ce cas, l'effet catabolique du cortisol, au niveau des protéines musculaires [Konagaya et al, 1986] augmente le taux des acides aminés libres circulants. Ces acides aminés seront réutilisés par le foie pour la synthèse des protéines essentielles et la néo-glucogénèse [Alleyne et al, 1977].

Avec les régimes à base d'amylacés, l'insuline est trop importante par rapport au cortisol. Une part des acides aminés est détournée du foie, ce qui réduit la protéosynthèse. Cette réduction se traduit par une hypoalbuminémie, favorisant l'apparition d'oedèmes [Coward et al, 1977] et par une hypo β protéinémie, insuffisante pour assumer un transport normal des graisses, d'où engorgement lipidique et apparition d'un « foie gras » ("fatty liver") [Waterlow, 1975; Whitehead, 1978].

Au niveau hormonal, d'autres phénomènes peuvent intervenir dans la genèse des oedèmes. Jaya Rao [1982] a établi la liste des différences hormonales entre kwashiorkor et marasme. Becker [1983] signale les taux élevés d'ADH, l'hormone antidiurétique, chez des enfants atteints de kwashiorkor et les taux normaux en cas de marasme.

Suskind et al. [1973] et Thanangkul et al. [1980] ont proposé une boucle de contrôle au niveau hypothalamique plus sensible à une restriction calorique que protéique qui agirait sur l'hormone de croissance.

Une protéine d'origine hépatique semble jouer un rôle important de régulation : la somatomédine. En cas de MPE, les faibles taux observés sont dus à une diminution de la synthèse hépatique [Becker, 1983]. Ces taux ne sont pas suffisants pour rétro-agir sur la sécrétion d'hormone de croissance (GH) [Whitehead, 1978] dont les taux sont très élevés en cas de kwashiorkor [Becker, 1983]. Une étude très complète au niveau hormonal, effectuée en Egypte [Soliman et al, 1986] montre une hormone de croissance (GH) élevée et une somatomédine C (IGF 1) basse, quelque soit le type de dénutrition avec retour à la normale, après 4 à 8 semaines de traitement.

2.3.2 facteurs déclenchants.

Des nombreuses études menées en Amérique latine et en Afrique ont démontré que les infections peuvent être fréquemment un facteur aggravant voire déclenchant de la MPE [Scrimshaw et al 1971; Alleyne et al, 1977; Viteri, 1981].

Golden et Ramdath [1987] y ajoutent deux autres agressions fréquentes dans les PVD, l'ingestion de toxines et la prolifération microbienne intestinale.

Deux types de phénomènes interviennent au cours de l'infection, l'un lié directement à l'équilibre en nutriments, l'autre à l'équilibre hormonal et aux moyens de défense.

2.3.2.1 impact des infections sur l'apport en nutriments.

Beisel [1977] propose un schéma décrivant chronologiquement les événements pathophysiologiques qui conduisent à une atteinte nutritionnelle par déséquilibre entre apports et besoins.

L'anorexie très fréquente en cas d'infection réduit les ingesta. L'atrophie intestinale diminue les apports et certaines pathologies peuvent simultanément augmenter les pertes fécales. Parallèlement, la fièvre entraîne une élévation du métabolisme basal, d'où une consommation accrue de nutriments énergétiques. De plus, l'organisme a des besoins protéiques accrus pour la synthèse des protéines de la phase aiguë et des enzymes assurant la néo-glucogénèse.

Ce déséquilibre entre la diminution des apports et l'augmentation des besoins entraîne un bilan négatif de l'azote puis des autres nutriments (K, Mg, PO₄, Zn...) [Beisel, 1977, Tomkins et al, 1983].

En Afrique de l'Est, le paludisme et les gastro-entérites provoquent un profond déséquilibre se traduisant par une diminution du poids mais aussi de la sérumalbumine [Cole et Parkin, 1977; Whitehead, 1977b; Rowland et al, 1977]. Selon Whitehead et al [1976], un bilan azoté négatif et de la fièvre suffisent à stopper la croissance.

En Amérique Latine, la perte protéique la plus importante est liée à la rougeole [Viteri, 1975]. Au cours d'une étude longitudinale au Guatemala, Mata [1977], montre que chaque infection se répercute sur la croissance pondérale.

Les conséquences nutritionnelles de ces infections : augmentation des besoins protéiques simultanée à une perte azotée donc à une diminution de la masse protéique corporelle, fièvre donc hyperthermie et hypercatabolisme, mais aussi anorexie; peuvent associées à une alimentation à la limite inférieure des besoins, orienter l'enfant vers une forme de MPE plutôt que l'autre.

2.3.2.2 phénomènes liés à l'infection.

Le stress d'origine infectieuse déclenche une série de phénomènes au niveau du système endocrinien et du système immunitaire :

- ★ au niveau du système endocrinien : élévation du taux de glucocorticoïdes via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ce taux élevé de cortisol peut détruire l'équilibre précaire mis en place pour pallier les déficits alimentaires.

- ★ au niveau du système immunitaire : production de lymphokines dont le TNF ou cachectine [Beutler, 1988] et « l'endogenous pyrogen » (EP) appartenant au groupe des IL1 [Cason et Phil, 1989]. Une partie des cellules de l'immunité (polynucléaires, monocytes...) dispose pour détruire l'agresseur d'un arsenal chimique très efficace, les radicaux libres. La haute toxicité de ces radicaux libres est sous le contrôle de substances antiradicalaires [Emerit et Galli, 1987].

Selon Golden et Ramdath [1987], l'agression provenant d'une infection ou de toxines entraîne la production de radicaux libres, or chez l'enfant dénutri et plus particulièrement celui atteint de kwashiorkor, la protection vis à vis de ces produits

très nocifs (noxae) est diminuée [Golden et Ramdath, 1987; Golden, 1988]. Les micronutriments susceptibles de contrôler directement ou non les radicaux libres, vitamines A et E, carotène, Cuivre, Manganèse et Zinc ainsi que le glutathion, sont réduits en cas de MPE [Jackson, 1986].

Selon Golden [1988], le marasme serait le processus normal d'adaptation à des apports réduits et le kwashiorkor, une désadaptation due à ces facteurs nocifs (noxae). Ce déséquilibre surviendrait quand l'individu ne peut surmonter le niveau de stress auquel il est soumis [Jackson, 1986].

Cette théorie qui permet d'intégrer beaucoup d'observations contradictoires concernant marasme et kwashiorkor ne fait pas l'unanimité [Waterlow, 1992], les techniques pour la confirmer sont difficiles à mettre au point ou font l'objet de résultats divergents [Albrecht et Pélissier, 1994].

2.3.2.3 autres facteurs déclenchants.

La majorité des équipes présentent la pathogénie de la malnutrition protéino-énergétique (MPE) sous l'aspect dual : nutrition - infection et recherchent les preuves concrètes d'un effet réciproque. C'est oublier l'impact de nombreux autres facteurs, rarement perçus par une approche biologique mais appréhendés par l'utilisation du modèle causal de Beghin et coll. [1988] sur le terrain. Si l'on reprend la liste, établie par Briend et al [1993], des facteurs associés à la MPE, nous nous apercevons que de nombreux facteurs sont d'origine socio-économique, familiale ou culturelle. Parmi ces facteurs, certains peuvent agir à différents niveaux et notamment au niveau psychique. C'est le cas d'un sevrage brutal avec passage au plat familial qui entraîne un déséquilibre des apports en nutriments mais aussi un stress affectif dont les conséquences sont difficilement quantifiables.

2.3.3 essai de synthèse.

Selon Waterlow [1992], le facteur alimentaire est nécessaire mais pas suffisant et il propose une synthèse de la théorie alimentaire classique avec certaines observations de la théorie radicalaire de Golden [1988] concernant l'effet nocif des infections.

En allant au-delà de cette synthèse nous pourrions proposer l'hypothèse suivante :

La MPE semble être la conséquence d'une adaptation plus ou moins réussie de l'organisme à des apports alimentaires insuffisants. Ces apports peuvent être limitants soit en énergie, soit en protéines et l'organisme tachera de s'adapter au niveau métabolique par une modification de l'équilibre hormonal. Ce nouvel équilibre de l'organisme peut impliquer une auto-consommation de ses propres tissus.

En cas d'infection ou d'agression toxique, l'augmentation du taux de cortisol, la balance azotée négative, la fuite de potassium et le contrôle incomplet des radicaux libres bouleversent l'équilibre établi, entraînant l'enfant vers une aggravation du marasme ou du kwashiorkor ou vers une forme mixte avec apparition d'oedèmes chez un enfant marasmique ou fonte des tissus corporels chez un enfant atteint de Kwashiorkor.

Ce modèle nous paraît encore restrictif, car il n'intègre que deux groupes de facteurs, le facteur alimentaire prédisposant et le facteur infectieux déclenchant. Nous estimons, pour l'avoir perçu avec de nombreux enfants du CRIN, mais non quantifié, qu'un troisième facteur est à prendre en compte, le facteur stress psycho-affectif, en tant que facteur déclenchant ou aggravant un équilibre instable.

3. CONSEQUENCES de la MPE sur le SYSTEME IMMUNITAIRE

La malnutrition protéino-énergétique constitue la cause la plus fréquente d'un déficit immunitaire secondaire de gravité variable dont la principale conséquence est une diminution de la résistance aux infections [OMS, 1978].

Treize millions d'enfants meurent chaque année dans les PVD à cause des infections et des maladies parasitaires [Tomkins et Watson, 1989]. La plupart meurent dénutris et plus de la moitié périssent de l'interaction entre malnutrition et infection. [UNICEF, 1992; FAO, 1993].

3.1 ETAT NUTRITIONNEL ET RESISTANCE AUX INFECTIONS.

L'être humain baigne dans un environnement où il doit faire face continuellement à l'agression d'organismes extérieurs, pathogènes potentiels.

Pour faire face à cette agression pouvant entraîner une infection, l'organisme peut faire intervenir une défense multiple : mécanique (cornets, cils, courant ventilatoire), chimique (acide gastrique, changement de pH), bactériologique (germes commensaux) et immunologique (système immunitaire, SI) [Roitt et al, 1985].

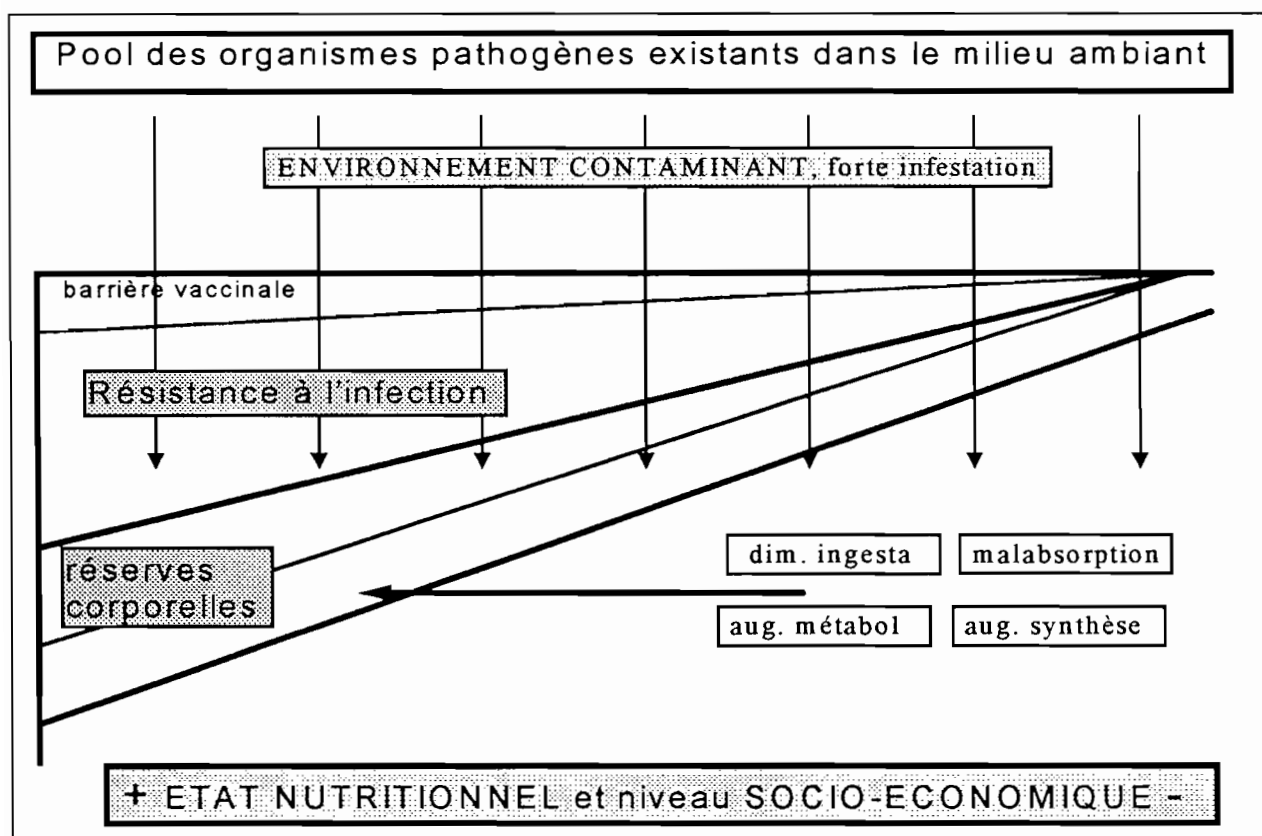
Grâce au système immunitaire, l'organisme possède un modèle performant de détection et de défense capable d'assurer sa protection contre les agents pathogènes responsables des maladies infectieuses [Faulk, 1976] or le bon fonctionnement de ce système est fortement conditionné par l'état nutritionnel.

Lors de l'infection, divers processus biochimiques, métaboliques et hormonaux produisent un effet délétère sur l'état nutritionnel en modifiant l'équilibre entre apports et besoins [Beisel, 1980].

L'anorexie provoque une diminution des ingesta et la malabsorption réduit encore la quantité de nutriments absorbés [Tomkins, 1992]. Parallèlement, les besoins sont augmentés : l'hyperthermie augmente le métabolisme basal et il y a synthèse accrue de protéines spécifiques (inflammatoires, immunoglobulines etc...). La baisse des apports et l'augmentation des besoins entraînent une balance azotée négative [Beisel, 1977 ; 1980 ; Tomkins, 1992].

Dès qu' existe une dégradation de l'état nutritionnel, quelle qu'en soit la cause, outre la déplétion des réserves corporelles consécutive à l'infection, apparaît un ensemble de processus qui entraîne également une chute du potentiel de défense (Figure 2).

Figure 2. Interaction entre infection, résistance de l'hôte et état nutritionnel.



Dans ce cas, l'agent infectieux surmonte plus facilement les différents mécanismes de défense de l'hôte et peut se multiplier suffisamment pour générer chez l'hôte les signes de la maladie [Tomkins et Watson, 1989].

Le degré d'influence de l'état nutritionnel sur la plupart des infections est reporté dans le Tableau 9, extrait de Chandra [1983] et modifié par Cuisinier-Raynal et al [1985].

Cette imbrication entre infection, état nutritionnel et immunité est décrite par plusieurs auteurs [McFarlane, 1976; Beisel, 1980]. Nous étudierons un seul aspect : l'effet de la malnutrition protéino-énergétique sur le système immunitaire.

Tableau 9. Influence de l'état nutritionnel sur les maladies infectieuses (adapté de Chandra, 1983 et Cuisinier-Raynal et al, 1985).

INFLUENCE :	maieure	variable	légère
Bactériennes	Tuberculose Diarrhée Coqueluche Infect. respiratoire Choléra Lèpre	Diphtérie Staphylococcie Streptococcie	Typhoïde Tétanos Toxi-infections
Virales	Rougeole Diarrhée à rotavirus Infect. respiratoire Herpès	Influenza	Fièvre jaune Variole Arbovirose Poliomyélite Encéphalite
Parasitaires	Pneumocystose Parasit. intestinales Trypanosomiase Leischmaniose Schistosomiase	Giardiase Filariose	Paludisme
Mycosiques	Candidose Aspergillose		

3.2 EFFETS DE LA MPE SUR LES MOYENS DE DEFENSE MIS EN OEUVRE PAR LE SYSTEME IMMUNITAIRE.

Le système immunitaire (SI) s'adapte aux différents types d'infections par des mécanismes aussi divers et aussi spécifiques que les agents qui les suscitent. Il est organisé sur plusieurs niveaux dont chaque composant est dirigé contre les agents infectant un milieu donné [Paul, 1993].

3.2.1 - Zones de contact direct avec l'agent pathogène.

La première ligne de défense est constituée par la peau et les muqueuses des tractus respiratoire et gastro-intestinal [de Weck, 1977 ; Millon et Marchal, 1986].

3.2.1.1 la peau, organe immunitaire superficiel.

La peau, outre son aspect de défense mécanique et thermique participe à la défense immunitaire. Epaisse de quelques mm, elle est de par sa surface le plus grand organe des sens [Gualde, 1986] mais également un élément actif essentiel du système immunitaire, capable de présenter un antigène aux lymphocytes via les cellules de Langerhans [Schmitt et al, 89] et les cellules de Granstein, de synthétiser l'interleukine 1 (IL1) au niveau des kératinocytes ainsi qu'une molécule similaire à la thymopoïétine [Edelson et Finck, 1985]. Par analogie avec d'autres tissus lymphoïdes le nom de SALT pour "Skin Associated Lymphoid Tissue" a été proposé.

La peau, lorsqu'elle est intacte, est imperméable à la quasi totalité des bactéries [Millon et Marchal, 1986]. En cas de lésions, elle déclenche une cascade complexe d'événements constituant la réaction inflammatoire avec comme finalité la destruction de l'agent pathogène et la restauration de son intégrité cellulaire [Gualde, 1986]. Or, il y a diminution de la réaction inflammatoire en cas de dénutrition.

Les **tests cutanés** basés sur le phénomène d'hypersensibilité retardée (HSR), généralement considérés comme indicateurs de l'immunité à médiation cellulaire, sont pourtant dépendants des mécanismes ayant lieu au niveau cutané : présentation antigénique, sécrétion de lymphokines. Ils peuvent constituer un moyen indirect de connaître la réaction immunologique de la peau [Edelman et al, 1973 ; Kulapongs et al, 1977 ; Bhaskaram et Reddy, 1982].

Avec un allergène comme la tuberculine, lors d'un test à la PPD réalisé à l'admission, il n'y a aucun positif parmi les enfants atteints de Kwashiorkor et seulement 5.5 p. cent parmi les Marasmiques. Au bout de 6 semaines de traitement, les taux de positifs sont respectivement de 50 et 91 p. cent [McMurray et al, 1981b]. Schlesinger et Stekel [1974] et Sinha et Bang [1976] observent également un pourcentage de positifs plus bas parmi les enfants dénutris graves ainsi qu'un diamètre d'induration diminué [Sinha et Bang, 1976].

Abassy et al. [1974], deux mois après la vaccination BCG, obtiennent une réaction à la tuberculine positive, chez seulement 6/58 enfants dénutris contre 13/13 pour les témoins ; huit mois après, parmi les enfants dénutris, 19/33 présentent une réaction positive. Kielmann et al. [1976] observent également une augmentation du nombre

de réactions positives avec le temps même chez les enfants restant inférieurs à 65% de leur poids (âge). Rivera et al [1986] , 5 semaines après le BCG, observent lors d'un test tuberculine, un taux de positifs («réactants») fonction du poids pour l'âge et confirment les résultats de Kielmann et al [1976].

Neumann et al [1975] à partir de plusieurs allergènes : Phytohémagglutinine (PHA), Streptokinase-Streptodornase (SK-SD) et Monilia, signalent que le pourcentage d'enfants négatifs («non-réactants») est proportionnel au degré de dénutrition. Fergusson et al [1974] avec les mêmes allergènes et le PPD notent un nombre de réactions positives inférieures chez les dénutris, Bistran et al [1977] également avec Candida et SK-SD.

Geefhuysen et al. [1971] observent, chez les enfants dénutris à l'admission, un taux de positifs inférieur à celui des enfants bien-nutris pour les allergènes Candida (3/18 vs 8/9) et Diphteria (1/18 vs 6/9). McMurray et al [1981b] n'ont aucun positif parmi les enfants dénutris graves à l'admission avec Candida. Les 2 équipes notent une augmentation du nombre de positifs au cours du traitement.

Avec des allergènes chimiques comme le DNFB ou le DNCB (dinitro fluoro/chloro benzène) la plupart des équipes observent les mêmes phénomènes : absence ou faible taux de positifs à l'admission et amélioration au cours du traitement [Edelman et al, 1973 ; Parent et al, 1974, Schlesinger et Stekel, 1974 ; Mc Murray et al, 1981a ; Koster et al, 1981 ; Fakhir et al, 1989].

3.2.1.2 tissus lymphoïdes associés des bronches et de l'intestin.

En dehors de la peau, le système respiratoire et le système gastro-intestinal représentent les voies principales de pénétration d'un agent pathogène. Ces systèmes ont élaboré une défense multiple, à la fois non-immunologique : mécanique (cornets, cils, péristaltisme, courant ventilatoire), chimique (acide gastrique, changement de pH, mucus) [Bernier et Florent, 1986], bactériologique (germes commensaux), biologique (renouvellement cellulaire rapide) et immunologique [Roitt et al, 1985 ; Millon et Marchal, 1986 ; Guy-Grand et Vassalli, 1987].

La communication entre les tissus lymphoïdes associés des bronches et de l'intestin (BALT et GALT) favorise la migration des cellules immunocompétentes d'un tissu à

l'autre et permet à d'autre zones muqueuses, portes d'entrée potentielles des mêmes antigènes, d'être «informées» et aptes à répondre rapidement à l'agression [Laissue et Gebbers, 1992].

Dans une étude *post-mortem* chez des enfants dénutris, Smythe et al [1971] observent une atrophie des Plaques de Peyer mais aussi du tissu lymphoïde de l'appendice.

La plupart des observateurs notent une baisse des taux d'IgA sécrétoires (IgA-S) en cas de dénutrition.

3.2.1.3 Amygdales, ganglions, centres germinatifs.

L'intérêt des amygdales réside dans la possibilité d'une observation *in vivo*, peu invasive, alors que les autres observations correspondent à des études *post-mortem*. C'est en fait le seul tissu lymphoïde visible [Smythe et al. 1971].

La taille des amygdales est significativement plus petite chez les enfants malnutris; [Smythe et al. 1971 ; Neumann et al, 1975 ; McMurray et al, 1981a] (Tableau 10).

Tableau 10. Taille des amygdales selon le groupe nutritionnel.

Taille des amygdales :	Grade 0*	grade I	grade II	grade III
<u>Smythe et al. 1971</u>				
groupe témoins (%)	12.5	48.5	31.9	7.1
groupe malnutris (%)	76	24	0	0
<u>Neumann et al. 1975</u>				
groupe témoins (%)	0	34	56	10
groupe malnutris modérés (%)	5	50	40	5
groupe malnutris sévères (%)	36	52	12	0
<u>McMurray et al. 1981a</u>				
groupe témoins (%)	3.2	61.2	35.4	0
malnutris Grade I de Gomez (%)	13.3	73.3	13.3	0
malnutris Grade II de Gomez (%)	28.6	71.4	0	0

* Grades 0 à III : amygdales non visibles à visibles (inférieures aux piliers, inférieures à la ligne médiane, supérieures à la ligne médiane).

La confirmation de cette observation est apportée par l'étude *post-mortem* de Smythe et al [1971]. La surface moyenne des amygdales est réduite de moitié chez les enfants décédés avec diagnostic de marasme ou de kwashiorkor.

Diverses études *post-mortem* incluant l'étude des ganglions lymphatiques et des centres germinatifs, montrent une diminution de leur taille voire leur disparition chez les enfants dénutris [Smythe et al, 1971 ; Purtilo et Connor, 1975 ; Maamouri et al, 1976 ; Aref et al, 1982].

3.2.2 niveau général.

Une fois franchies les premières lignes de défense correspondant aux principales voies de pénétration d'un micro-organisme, l'organisme dispose de tout un arsenal de défense classé généralement en immunité non-spécifique et spécifique et immunité humorale et cellulaire [Keusch, 1981 ; Roitt et al, 1985].

Cette classification reprise dans le Tableau 11 adapté de Keusch [1981] permet de situer le type de complication infectieuse que nous pouvons rencontrer en fonction du défaut du SI, que ce défaut soit génétique ou acquis comme dans le cas de la DNT.

Dans de nombreux cas, l'immunité non-spécifique s'avère suffisante pour stopper l'intrusion et le développement d'un agent pathogène. Lorsque cette défense immunitaire est insuffisante, l'organisme dispose alors d'une autre ligne de défense : l'immunité spécifique.

Quand l'agent pathogène est présent dans le sang ou les liquides extra-cellulaires, ce double système correspond au Complément et aux Immunoglobulines (anticorps).

Ce système peut être mis en défaut par des micro-organismes capables de déjouer le système de détection [Keusch, 1981; Paul, 1993]. Dans ce cas, l'organisme utilise l'immunité à médiation cellulaire (IMC) basée sur la particularité de certains lymphocytes éduqués dans le thymus : les lymphocytes T, soit de détecter les cellules infectées et de les signaler aux macrophages, soit de lyser les cellules touchées et d'enrayer l'infection [Janeway, 1993 ; Paul, 1993].

Tableau 11. Complications infectieuses liées à des défauts du SI [Keusch, 1981]

	IMMUNITE CELLULAIRE		IMMUNITE HUMORALE	
	NON	SPECIFIQUE	NON	SPECIFIQUE
	Phagocytes	Lymphocyt. T.	Complément	Anticorps
BACTERIES				
Gram + cocci	+++		++	+++
Enterobacteriaceae	+++		++	+
Hemophilus influenza	+		+	+++
Salmonellae		+++		
Mycobacterium tubercul.		+++		
CHAMPIGNONS				
Candida albicans	++	++		
Aspergillus sp.	+++			
Cryptococcus neoform.		+++		
VIRUS				
Herpès simplex		+++		+
Varicella zoster		+++		
Cytomegalovirus		+++		
Enterovirus		+		++
Influenza		+		+
PROTOZOAIRES				
Pneumocystis carinii		+++		+
Toxoplasma gondii		+++		
METAZOAIRES				
Strongyloides stester.		+++		

3.2.2.1 immunité humorale.

3.2.2.1.1 non-spécifique : Le complément.

Découvert il y a près d'un siècle par Jules Bordet, le système du Complément est capable de détruire directement ou indirectement certaines bactéries (Tableau 11).

Smythe et al.[1971] signalent une activité hémolytique du Complément (CH50) normale chez la totalité des enfants témoins (19/19) mais chez seulement 13 enfants dénutris sur 34. Haller et al [1978] notent également des valeurs plus basses du CH50 : entre 57 et 75% de celles des enfants témoins, Sakamoto et Nishioka [1992]

signalent des valeurs significativement plus basses chez des enfants dénutris à l'admission avec une remontée graduelle de l'activité CH50 au cours de la renutrition et des valeurs similaires aux témoins au bout de trois semaines.

Le dosage des fractions du Complément par immunodiffusion radiale (IDR), notamment de la fraction C3 à l'intersection des voies classiques et alterne, a permis d'affiner l'impact de la malnutrition sur le Complément.

McFarlane [1976] et Haller et al [1978], après avoir dosé les principales fractions du Complément, signalent que la fraction C3 est la plus touchée avec la fraction C9. Sakamoto et Nishioka [1992] observent aucune variation significative tant pour le C3 que pour le C9.

Cette baisse du taux de C3 chez les enfants dénutris a été observée par de nombreux auteurs. Chandra [1975] note une baisse du taux de C3 chez les enfants dénutris, accentuée en cas d'infection. Neumann et al. [1975], signale cette baisse uniquement chez les dénutris sévères.

Au niveau de la voie classique, le taux de C4 reste inchangé pour Neumann et al. [1975], ce que confirment les résultats de Haller et al [1978], McMurray et al [1981b] et Sakamoto et Nishioka [1992].

Au niveau de la voie alterne, Sirisinha et al [1973] notent un taux plus bas de C3PA ou facteur B, Haller et al [1978] signalent également une baisse du facteur B et Wenclewski et al [1972] de la properdine (ou facteur F). Sakamoto et Nishioka [1992] n'observent pas de baisse significative du facteur B chez les enfants dénutris.

Kielmann et Curcio [1979] ont mesuré le taux de C3 selon la classification de Waterlow mais en prenant des seuils élevés : 90% de la médiane pour le Poids (taille) et 90% de la médiane pour la taille (âge). Les taux de C3 ne sont pas différents entre les enfants bien-nutris, ceux amaigris et ceux rabougris, la seule différence significative concerne les enfants à la fois amaigris et rabougris , en d'autres termes ceux dénutris chroniques. Ils notent également une liaison entre la baisse du taux de C3 et la fréquence des infections de la peau.

(*) Nos propres travaux effectués au Cameroun ont montré un taux de C3 plus bas pour le groupe dénutris [Delpeuch et al, 1979; Cornu et al, 1980], proportionnel au degré de dénutrition selon la classification anthropométrique que nous utilisons

[Delpeuch et al, 1980a]. Nous avons également mis en évidence l'effet de carences magnésio-calciques sur les taux de C3, C3PA et C4, fractions spécifiques des voies classique et alterne [Chevalier et al, 1979]. La relation semble toujours plus forte entre un cation indispensable d'une voie et la fraction spécifique de cette voie (voir texte en annexe 5). Une carence en Magnésium peut être le facteur limitant pour l'activation de la voie alterne qui joue un rôle important dans les réactions inflammatoires [Gualde, 1986].

Le déficit héréditaire en fraction C3 du Complément se traduit au niveau clinique par des infections bactériennes récurrentes : impétigo, méningite, otite, pneumonie, septicémie que l'on retrouve aussi chez l'enfant dénutri où le taux de C3 est abaissé [Rother et al, 1980].

3.2.2.1.2 autres substances non-spécifiques.

Le lysozyme est capable de lyser les parois de certaines bactéries gram +. Watson et al [1985] notent que le taux du lysozyme des larmes est significativement diminué en cas de dénutrition de grade II et que ce taux remonte lors de la renutrition. L'effet de la renutrition est plus faible sur le lysozyme de la salive.

Une autre protéine : la fibronectine, glycoprotéine de demi-vie très courte, semble également jouer un rôle important au niveau de la phagocytose en stimulant les monocytes, or le taux de fibronectine est abaissé en cas de MPE [Youinou et al, 1985].

Il existe une autre facette de l'immunité humorale non-spécifique : l'immunité nutritionnelle, mécanisme par lequel l'organisme limite la biodisponibilité des facteurs indispensables à la croissance bactérienne [Cuisinier-Raynal et al, 1985].

Selon MacFarlane [1976], la transferrine, protéine qui fixe et transporte le fer pourrait aussi jouer un rôle dans la prévention des infections essentiellement bactériennes. En présence de transferrine, la quantité de fer disponible est insuffisante pour la croissance bactérienne, d'où l'apparente propriété bactériostatique de la transferrine. En cas de MPE, la chute du taux de transferrine entraîne une saturation en fer et tout fer supplémentaire reste ainsi libre, donc disponible pour la croissance bactérienne. Ce rôle de ligand du fer vaut aussi pour la lactoferrine présente dans le lait de femme et spécialement le colostrum.

La transferrine est aussi un transporteur du zinc, une baisse de son taux plasmatique peut se répercuter sur le zinc [Blazsek et Mathe, 1984; Prasad, 1991].

3.2.2.1.3 spécifique : Immunoglobulines.

Historiquement plusieurs auteurs travaillant en zone tropicale avaient observé une dysprotéïnémie avec élévation du taux des gammaglobulines estimées par électrophorèse [Busson et al, 1953; Charmot et al, 1960].

(*) Nous avons également noté au cours de nos enquêtes au Cameroun, un taux de gammaglobulines significativement plus élevé chez les enfants dénutris [Delpeuch et al, 1979].

Beatty et Dowdle [1978] signalent des taux de gammaglobulines plus élevés chez les dénutris avec des taux qui s'élèvent durant la récupération et des valeurs d'Immunoglobulines notamment IgG qui suivent le même modèle. McMurray et al [1981a] en Colombie et Awdeh et al [1977] au Liban observent également une augmentation des IgG, IgA et IgM après récupération. L'inverse est observé par McFarlane et al. [1970] chez des enfants admis pour Kwashiorkor, ils notent une baisse des IgG, IgM et IgA au cours de la réalimentation, il en est de même pour Munson et al [1974] qui signalent des valeurs plus basses à la sortie qu'à l'admission.

Neumann et al [1975] signalent des valeurs significativement plus élevées pour les IgG, IgM et IgA, seulement pour les formes sévères de dénutrition, et Nahani et al [1976] des valeurs similaires uniquement pour les IgG et IgA. Smythe et al [1971] notent des taux d'IgG, IgA et IgM, selon les individus, supérieurs ou inférieurs aux valeurs normales, Schopfer et Douglas [1976a] trouvent des valeurs légèrement inférieures chez les enfants atteints de Kwashiorkor. Reddy et al [1976] observent pour les IgG et les IgM des valeurs voisines des témoins en cas de dénutrition sévère et des valeurs supérieures en cas de forme modérée.

Geefhuysen et al [71] signalent des variations très fortes sans corrélation avec l'infection clinique ni le degré de sévérité du Kwashiorkor. De même Kielmann et al [1976] ne trouvent pas d'association avec les indices nutritionnelles. Suskind et al [1976] notent des valeurs supérieures ou égales aux témoins avec ou sans infections, par contre McFarlane [1976] avec ou sans infections trouve des valeurs

plus élevées. Pour Dutz et al [1976] et Chandra [1979], les taux d'immunoglobulines sont plus élevés en cas d'infections associées.

Malgré des résultats très discordants dus au fait que les facteurs infectieux qui interfèrent sur les taux d'Ig ne sont pas toujours pris en compte, il existe vraisemblablement lors de la dénutrition, une augmentation des immunoglobulines G (IgG), conséquence de processus infectieux de gravité variable et une augmentation des immunoglobulines E (IgE) due au parasitisme [McFarlane, 1976; Chandra, 1979].

3.2.2.1.4 Immunoglobulines sécrétoires.

La plupart des observateurs notent une baisse des taux d'IgA sécrétoires (IgA-S) en cas de dénutrition.

Dans les prélèvements de fluide gastro-intestinal provenant d'enfants marasmiques et atteints de gastro-entérites, MacFarlane [1976] signale chez certains enfants, l'absence d'IgA sécrétoires et /ou de composant sécrétoire (SC) et la présence en excès de pièces J libres. Bell et al [1976] enregistrent au niveau du jus duodéal des taux d'IgA, IgM et IgG, plus élevés chez des enfants malnutris avec des infections intestinales. Cependant ces taux ne sont pas différents de ceux observés chez des enfants normaux atteints également d'infections intestinales.

Chandra [1975a] note chez des enfants dénutris, une baisse des IgA-S dans les sécrétions naso-pharyngées; proportionnelle à la baisse du poids en fonction de l'âge [Chandra, 1981a].

Reddy et al. [1976] observent une diminution des IgA sécrétoires dans le fluide duodéal, la salive et les larmes d'enfants atteints de MPE sévère. En cas de MPE modérée, les diminutions observées ne sont pas significatives. Chez des enfants atteints de Kwashiorkor, Watson et al. [1985] observent également des taux plus bas d'IgA-S dans la salive et dans les sécrétions lacrymales, le composant sécrétoire (SC) est aussi abaissé.

3.2.2.2 immunité cellulaire.

3.2.2.2.1 Lignée blanche.

La leucopénie observée en cas de Kwashiorkor [Rosen et al, 1975; Kulapongs et al, 1977] ou d'autres formes sévères de dénutrition par Neumann et al [1975] n'est pas confirmée par tous les auteurs.

En ce qui concerne les lignées granulocytaire et monocyttaire, les mesures effectuées par Schopfer et Douglas [1976 a,b] montrent de fortes variations en cas de Kwashiorkor : augmentation significative du nombre de neutrophiles, chute significative des éosinophiles et doublement du nombre absolu de monocytes. Kulapongs et al. [1977] observent aussi une augmentation des PMN ou polymorphonucléaires et des monocytes alors que Bhaskaram et Reddy [1982] observent une augmentation des PMN mais une diminution des monocytes.

Le nombre de leukocytes semble très variable en fonction du type de malnutrition et des infections simultanées.

3.2.2.2.2 Immunité cellulaire non spécifique : cellules phagocytaires.

Les granulocytes ou Polymorphonucléaires (PMN) et les macrophages issus des monocytes jouent un rôle très important dans la défense de l'hôte : au niveau non-spécifique en tant que cellules phagocytaires et au niveau spécifique en tant que cellules présentatrices de l'antigène [Roitt et al, 1985].

Schopfer et Douglas [1975] notent une réponse chimiotactique retardée chez les enfants atteints de Kwashiorkor.

Kulapongs et al [1977] observent en cas de dénutrition une diminution de la migration des macrophages et une augmentation pour les PMN sans pouvoir expliquer cette différence.

En ce qui concerne la phagocytose proprement dite, il n'existe pas de différence significative entre enfants dénutris et témoins [Seth et Chandra, 1972 ; Douglas et Schopfer, 1974]. Les résultats sont discordants concernant l'activité bactéricide, l'observation dépendant beaucoup du test utilisé pour mesurer l'activité bactéricide :

Seth et Chandra [1972] mesurent le nombre de bactéries viables intracellulaires et trouvent environ trois fois plus de micro-organismes vivants chez les enfants

dénutris. Douglas et Schopfer [1974] trouvent 4 à 6 fois plus de cellules viables au bout de 2 heures pour les patients atteints de Kwashiorkor par rapport aux enfants témoins.

Altay et al [1972], Rosen et al [1975], Spirer et al [1981], via la réduction du Bleu de tétrazolium ou NBT [Alföldy et Lemmel, 1979], n'observent pas de différence alors que pour Debuse [1974], le groupe d'enfants malnutris est significativement plus bas.

Selvaraj et Bhat [1972] signalent des activités similaires des déshydrogénases mais une activité plus basse de la NADPH oxydase. Schopfer et Douglas [1975] rapportent une iodination plus basse chez les enfants souffrants de Kwashiorkor.

3.2.2.2.3 Immunité spécifique : lymphocytes et sous-populations lymphocytaires.

La lymphopénie due à la dénutrition, observée par plusieurs auteurs dont Neumann et al. [1975] et Fakhir et al [1989], n'est pas systématique [Jackson et Zaman, 1980 ; McMurray et al, 1981b], par contre il existe une modification de la répartition des sous-populations.

Le test de transformation lymphoblastique (TTL) avec la phytohéماغglutinine (PHA) ou d'autres mitogènes puis la technique des rosettes montrent en cas de MPE, une baisse très significative du nombre de lymphocytes T [Smythe et al, 1971 ; Bang et al, 1975], généralement sans changement du nombre de lymphocytes B [Chandra, 1977 ; Mahalanobis et al, 1979, Parent et al, 1994].

Parallèlement à la baisse des lymphocytes T, Chandra [1977, 1979a] note une augmentation des lymphocytes non T- non B ou 'nuls', alors que le nombre de lymphocytes B reste inchangé. L'enzyme TdT (terminal deoxynucleotidyl transférase) est spécifique des thymocytes [Tidman et al, 1981 ; Gelabert et al, 1982], en dosant son activité Chandra [1979a] démontre que l'augmentation du nombre de lymphocytes 'nuls' est liée à l'augmentation de l'activité TdT leucocytaire, ce qui suggère que ces lymphocytes 'nuls' sont des cellules immatures.

Quelques expériences semblent confirmer les observations de Chandra : 1°/ L'incubation de lymphocytes en présence d'une hormone thymique : thymosine ou thymopoïétine, entraîne une augmentation du nombre de cellules formant des

rosettes E caractéristiques des lymphocytes T matures [Jackson et Zaman, 1980; Olusi et al, 1980].

2°/ Keusch et al.[1987] observent une diminution du nombre de cellules ne formant pas de rosettes et une augmentation du nombre de cellules formant des Rosettes E après incubation en présence de thymosine. Ils proposent de considérer les cellules ne formant pas de rosettes comme des cellules immatures susceptibles de subir une maturation progressive en présence d'hormone thymique.

3°/ Gelabert et al. [1982] signalent que l'incubation de thymocytes en présence d'une autre hormone thymique, le Facteur Thymique Sérique, entraîne une diminution de l'activité TdT.

La dénutrition entraîne une involution du thymus qui se répercute sur les sécrétions hormonales et les capacités lymphodifférenciatrices, ce qui expliquerait le nombre anormalement élevé de lymphocytes dits nuls ou de lymphocytes immatures au niveau périphérique en cas de dénutrition (voir chapitre suivant 3.3).

Le Tableau 12 présente un récapitulatif des observations effectuées depuis une vingtaine d'années concernant l'atteinte lymphocytaire en cas de DNT. La quasi totalité des équipes observe une diminution des lymphocytes T sans changement des B.

Au niveau des sous-populations estimées avec les ACM (Tableau 13), Chandra [1983] indique que l'atteinte des lymphocytes T observée par la technique des rosettes, concerne les trois groupes de lymphocytes T : T3 ou lymphocytes matures, T4 ou auxiliaires, T8 ou suppresseurs-cytotoxiques et plus particulièrement les lymphocytes T4. Wade et al. [1988] au Sénégal observent également une atteinte importante des T4.

(*) Au niveau de la Bolivie, nos résultats confirment les quelques observations effectuées avec les ACM, d'une atteinte des lymphocytes T avec maintien des lymphocytes B [Parent et al., 1994]. A la différence de Chandra [1983], nous observons qu'une légère diminution des lymphocytes T3 et T4 mais une forte augmentation des lymphocytes T6 ou CD1a correspondant à des lymphocytes immatures.

Tableau 12. Atteinte lymphocytaire en cas de DNT, techniques TTL et CFR.

Auteur	Date	Tech.	lymphocytes T	lymphocytes B	Nuls
Balakrishna	1982	TTL	+		
Bang	1975	CFR	-	+	+
Bhaskaram	1980	TTL	-	°	
Bistrian *	1977	TTL	-	°	
Carney	1980	CFR	-		
Chandra	1977	CFR	-	°	+
Chandra	1979a	CFR	-	°	+
Cruz	1987	CFR	-		+
Fakhir	1989	CFR	-		
Fergusson	1974	CFR	-		
Geefhuysen	1971	TTL	-		
Jackson	1980	CFR	-		
Kanyike	1980	CFR	°		
Keusch	1987	CFR	-		+
Mahalanabis	1979	CFR	-	°	
McFarlane	1977	CFR	-		
McMurray	1981b	TTL	-	-	
Nahani	1976	CFR	-	+	
Neumann	1975	TTL	-		
Olusi	1980	CFR	-		
Parent	1974	TTL	-		
Rivera	1986	CFR	-		
Smythe	1971	TTL	-		
Schlesinger	1974	TTL	-		
Schopfer	1976a	CFR	-	+	

CFR : cellules formant des Rosettes avec les globules rouges de mouton

TTL : test de transformation lymphoblastique avec des mitogènes (PHA...)

voir la partie commune de la légende avec tableau 13.

En dehors de notre équipe, les auteurs ayant notifié une augmentation des lymphocytes immatures se sont basés sur un dosage indirect via l'estimation des rosettes E et EAC caractéristiques respectivement des lymphocytes T et B [Chandra, 1979a]. L'anticorps monoclonal correspondant au marqueur de membrane pour les rosettes est le CD2 (T11) différent des ACM T3, T4, T8 et T6 correspondant aux clusters CD3, CD4, CD8 et CD1. Il est donc pratiquement impossible de comparer les résultats obtenus.

Tableau 13. Atteinte lymphocytaire en cas de DNT, technique ACM.

Auteur	Date	Tech.	ly T	ly B	Nuls	T3	T4	T8	T4/T8	T6
Abbott *	1986	ACM				-	-	-	-	
Chandra	1982a	ACM				-	-	-	-	
Chandra	1983a	ACM				-	-	-		
Chevalier	1994	ACM				-				+
Jambon	1989	ACM		°		-	-	°		+
Parent G	1994	ACM		°		-	-	°	-	+
Rambukhana	1988	ACM		°		-	-	°	-	
Wade	1988	ACM		-		-	-	°	-	

* observations chez des adultes malnutris type marasme ou kwashiorkor

(-) correspond à des valeurs inférieures à celles observées pour le groupe témoin

(+) correspond à des valeurs supérieures à celles observées pour le groupe témoin

(°) correspond à des valeurs non différentes de celles du groupe témoin

ACM : Anticorps monoclonaux

ly T et ly B : lymphocytes T (thymo-dépendants) et lymphocytes B

Nuls : lymphocytes "Nuls" c'est à dire non T-non B

T3 : lymphocytes T matures (marqueur Ortho-Mune OKT3, cluster CD3)

T4 : lymphocytes T auxiliaires (OKT4, cluster CD4)

T8 : lymphocytes T cytotoxiques/suppresseurs (OKT8, cluster CD8)

T6 : lymphocytes T immatures ou thymocytes (OKT6, cluster CD1a)

Cependant, les résultats obtenus après incubation en présence de diverses hormones thymiques [Cruz et al, 1987 ; Keusch et al, 1987 ; Parent et al. 1994 ; Chevalier et al. 1994], permettent de considérer ces cellules "nulles" au même titre que les cellules "T6" comme des lymphocytes immatures. Ces cellules ont la possibilité de se différencier en cellules matures dès réception du message hormonal [Jambon et al. 1988].

3.2.2.3 coopération cellulaire, cytokines.

La réaction immunitaire met en jeu de manière intégrée, différents processus où s'impliquent les divers groupes cellulaires responsables : des cellules phagocytaires

présentatrices de l'antigène jusqu'aux immunoglobulines, pour aboutir à une réponse immunitaire ultra-spécifique et douée de mémoire.

Les premières expériences relatant une coopération cellulaire datent de la fin des années 60 [Claman et al, 1966 et Miller et Mitchell, 1967 cités par Truffa-Bachi et Leclerc, 1986]. Suite à une immunisation chez des souris thymectomisées et irradiées, il n'y a production d'anticorps qu'après introduction de cellules provenant du thymus et de cellules de la moelle osseuse (Tableau 14).

Chandra [1983] s'est inspiré de ce modèle en utilisant un mélange de cellules T et de cellules B provenant soit de patients dénutris, soit de témoins (notées respectivement Td, Bd, Tt, Bt). Toute association contenant des cellules T issues des patients dénutris entraîne un nombre très réduit de cellules formatrices de plaque (PFC). L'association de cellules B issues de dénutris avec des cellules T de témoins donne un nombre de PFC voisin du mélange témoin pur ce qui signifie que seules les cellules de la lignée T sont touchées en cas de dénutrition (Tableau 15).

Tableau 14. Coopération cellulaire et production d'anticorps (d'après Truffa-Bachi, 1986).

cellules de thymus	cellules de moelle osseuse	production d'anticorps
+	-	-
-	+	-
+	+	+

Tableau 15. Cellules formatrices de plaque selon l'état nutritionnel (d'après Chandra, 1983).

Etat nutritionnel du donneur de cellules T	Etat nutritionnel du donneur de cellules B	Nombre de cellules formatrices de plaque
DNT	DNT	-
DNT	Témoin	-
Témoin	DNT	+
Témoin	Témoin	+

De nombreux travaux au cours des cinq dernières années ont mis en évidence un réseau de coopération entre cellules immunitaires ayant fait l'objet de synthèses récentes [von Boehmer et Kisielow, 1991 ; Marrack et Kappler, 1993; Nossal, 1993]. Hormis l'expérience précédente de Chandra [1983], il n'existe pas d'observation globale d'une atteinte de ces mécanismes en cas de dénutrition.

La communication et la coopération entre les différentes cellules responsables de la réponse immunitaire sont basées essentiellement sur les interactions moléculaires provenant des cytokines, véritables hormones du système immunitaire [Smith, 1990; Hirano, 1990; Touzé, 1991; Johnson, 1994]. Il existe encore très peu d'études systématiques des effets délétères d'une dénutrition sur ces médiateurs.

Selon Hoffman-Goetz [1988] si la dénutrition induit des changements au niveau des lymphocytes, des monocytes et des macrophages, nous pouvons concevoir qu'elle a des effets similaires sur les molécules produites par ces cellules.

Keenan et al [1982] puis Kauffman et al [1986] signalent une substance assimilée au groupe de l'interleukine 1 (IL-1) : le EP ("endogenous pyrogen") responsable du pic fébrile, produit en plus faible quantité chez les patients dénutris. Bhaskaram et Sivakumar [1986] trouvent également des valeurs de IL-1 abaissées chez des enfants atteints de dénutrition sévère. Récemment, Muñoz et al [1994] signalent une baisse de IL-1 chez des enfants atteints de marasme, baisse associée à celle d'une autre cytokine produite par les macrophages : le TNF ("Tumor necrosis factor") ou cachexine [Beutler, 1988]. L'interféron (IFN), est aussi abaissé chez des enfants atteints de marasme [Schlesinger et al, 1976].

En cas de marasme, Heresi et al [1981] n'observent pas de différences dans la capacité des lymphocytes à produire le LIF ("leukocyte migration inhibition factor"). En cas de kwashiorkor, Beatty et Dowdle [1978, 1979] signalent la déficience d'un facteur de croissance lymphocytaire de bas poids moléculaire et Salimonu et al. [1982] notent la présence d'une substance inhibitrice de la formation de rosettes.

Les cytokines peuvent être séparées, selon leur origine, en monokines pour les molécules produites par les monocytes et les macrophages et en lymphokines pour celles produites par les lymphocytes. L'atteinte nutritionnelle s'effectue en amont de la chaîne de coopération cellulaire : les principales monokines : l'interféron (IFN) et l'interleukine 1 (IL-1) sont affectées par le stress nutritionnel; alors que les principales lymphokines : le MIF ("Macrophage Migration Inhibitory Factor") et l'interleukine 2 (IL-2) ne sont pas modifiées [Hoffman-Goetz, 1988].

3.3 EFFETS DE LA MPE SUR LE THYMUS.

L'effet de la MPE sur les organes lymphoïdes secondaires a été abordé dans la première partie de ce chapitre. Nous nous limiterons à l'étude de l'atteinte thymique consécutive à la dénutrition, après un rappel du rôle immunologique du thymus.

3.3.1 le thymus, organe clé de l'immunité.

Les expériences de Miller en 1961 ont démontré le rôle du thymus au niveau immunitaire [Miller, 1991]. Après la mise en évidence des premières hormones thymiques, Bach [1974] qualifiait "le thymus d'organe clé de l'immunité".

3.3.1.1 structure et fonctions.

3.3.1.1.1 aspect anatomique.

Développé à partir de la troisième fente branchiale, de même que la thyroïde et les parathyroïdes, le thymus est un organe bilobé de couleur gris-rosée, situé dans la partie supérieure du médiastin antérieur au niveau de l'espace rétrosternal [Escande et Cambier, 1970; Bach et al, 1978]. Il est relié à la thyroïde par le ligament thyro-thymique et la veine thyroïde inférieure [Ghali et al, 1980].

En 1925, Bratton publie le poids moyen du thymus en fonction des sexes et de l'âge. Kendall et al [1980] confirment l'évolution avec croissance pondérale jusqu'à la puberté. Selon Kendall et al [1980], le poids à la naissance est de 10 à 15 g. Le poids maximum : 30 à 40 g est atteint aux alentours de la période pubertaire puis décline progressivement pour retourner vers 60 ans à 10-15 g. L'involution due à l'âge s'accompagne d'une augmentation des tissus adipeux et conjonctifs [Kendall et al, 1980] avec modification du rapport cortex / medulla [Burnet, 1974].

3.3.1.1.2 aspect histologique.

Au niveau histologique, chaque lobe est subdivisé en lobules constitués de deux zones : l'une périphérique plus sombre : le cortex et l'autre centrale plus claire : la medulla. Chaque zone est composée des mêmes cellules : cellules épithéliales et lymphocytes, seules changent les proportions, les lymphocytes étant plus nombreux dans la zone corticale [Escande et Cambier, 1970; Weiss, 1972, Bach et al, 1978]. Selon Weiss [1972], le thymus peut être considéré comme un épithélium infiltré de lymphocytes selon un gradient décroissant du cortex à la medulla (voir annexe 6).

Les cellules épithéliales thymiques (TEC) et les corpuscules de Hassall (CH), correspondant à un arrangement concentrique de cellules épithéliales jouent un rôle clé dans la maturation des thymocytes [Weisman et Cooper, 1986; Wick et Oberhuger, 1986; Van Ewijk, 1991; Von Gaudecker, 1991; Hadden et al, 1992].

Il existe 2 autres classes de cellules, d'origine monocytaire : les macrophages chargés de l'élimination des thymocytes suite à la sélection négative et les cellules interdigitées (IDC) intervenant dans l'un des processus finaux de la maturation, mais dont le rôle exact n'est pas encore élucidé [Van Ewijk, 1991].

3.3.1.1.3 aspect fonctionnel: ontogénie des lymphocytes T.

Durant l'embryogenèse, les cellules souches lymphoïdes vont coloniser les 2 organes lymphoïdes primaires : la moelle osseuse où elles continueront d'être produites après la naissance et le thymus.

Les cellules restant au niveau de la moelle donneront naissance aux cellules de la lignée B (Bone Marrow) ou lymphocytes B, celles transitant par le thymus, constitueront les cellules de la lignée T (Thymus) ou lymphocytes T [Butcher et Weissman, 1984; Abbas et al, 1991; Miller, 1991].

3.3.1.1.3.1 rappel du rôle des lymphocytes T au niveau périphérique.

Les lymphocytes T circulants sont de deux sortes: les T auxiliaires ou helpers et les T cytotoxiques-suppresseurs, codés respectivement T4 et T8 pour les groupes de différenciation (Clusters de différenciation) CD4 et CD8 [Knapp et al. 1989].

Le but de ces cellules est de reconnaître les peptides d'origine étrangère (non soi) ou ceux d'origine endogène modifiés (soi altéré). Ils sont présentés via les molécules du CMH, au niveau de la membrane cellulaire des cellules présentant l'antigène (APC).

Les peptides exogènes provenant de protéines bactériennes ou de parasites intracellulaires, phagocytés puis digérés, se lient aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH2). Leur détection s'effectue par les lymphocytes auxiliaires CD4. Si la cellule présentatrice est un macrophage, cette détection entraînera une stimulation de la capacité du macrophage à détruire l'envahisseur. Si la cellule présentatrice est un lymphocyte B ayant capté un antigène étranger, le lymphocyte T4 activera la transformation et la prolifération de

la lignée de ce lymphocyte B pour la production d'anticorps. [Colombani, 1991; Janeway, 1993; Paul, 1993].

Les peptides endogènes provenant de protéines virales ou tumorales synthétisées dans le cytosol, se lient aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH1). Leur détection par les lymphocytes tueurs (cytotoxiques) CD8 entraînera la destruction de la cellule, [Colombani, 1991; Paul, 1993].

Le premier couple de signalisation correspond à la liaison du CMH présentant le peptide avec le récepteur des cellules T ou TCR ("T Cell Receptor"). Cependant les lymphocytes T ont besoin de recevoir un second signal comme le couple B7-CD28, pour être activés et synthétiser des cytokines comme l'interleukine 2 (IL-2) [Marrack et Kappler, 1993; Schwartz, 1993].

3.3.1.1.3.2 ontogénie des lymphocytes dans le micro-environnement thymique.

Les cellules souches provenant de la moelle sont attirées par la thymotaxine, identique à la $\beta 2$ microglobuline, constituant du CMH1 [Dargemont et al, 1989]. Au cours de leur passage dans le thymus, elles sont soumises à un gradient de maturation cortico-médullaire à travers le micro-environnement thymique, constitué de cellules épithéliales et de cellules non-lymphoïdes [Van Ewijk, 1991]. Le micro-environnement thymique va induire l'expression de marqueurs de membrane parfois de manière transitoire et soumettre les cellules souches à un apprentissage du soi ultra-sélectif.

Lors de cette maturation, les cellules souches se transforment en pré-thymocytes, puis en thymocytes immatures et matures (voir Tableau 16) [Haynes et al, 1989; von Gaudecker, 1991] avant de quitter le thymus et rejoindre la circulation générale à travers l'endothélium des veinules post capillaires (voir annexe 7) [Ushiki, 1986].

3.3.1.1.3.2.1 acquisition du récepteur TCR pour le CMH.

Le récepteur des cellules T ou TCR (T Cell Receptor) est constitué de deux chaînes, α et β pour 95% des lymphocytes ($TCR\alpha\beta$) ou γ et δ pour 5% des lymphocytes ($TCR\gamma\delta$) [Triebel et Hercend, 1991].

Les récepteurs $TCR\alpha\beta$ des thymocytes sont codés par des combinaisons aléatoires de cinq fragments de gènes. De courtes séquences supplémentaires sont insérées

lors de l'assemblage ce qui multiplie encore le nombre de combinaisons possibles [von Boehmer et Kisielow, 1991; Marrack et Kappler, 1993].

Chez l'homme, les lymphocytes TCR $\gamma\delta$ se retrouvent dans tous les organes lymphoïdes sans tropisme particulier [Triebel et Hercend, 1991]. Ensuite, au cours de la vie, les cellules souches donneront essentiellement des TCR du type $\alpha\beta$ qui se différencieront en lymphocytes auxiliaires (helpers) et tueurs (cytotoxiques) [Ferrick et al, 1989; Haynes et al, 1989].

Du fait de cette synthèse aléatoire donc non contrôlée, l'organisme se trouve au niveau thymique avec trois classes de TCR [von Boehmer et Kisielow, 1991].

Seuls les thymocytes possesseurs d'un TCR utile, qui ne réagit pas contre les molécules du soi, donc incapable d'induire une réaction auto-immune, seront sélectionnés et donneront après maturation les futurs lymphocytes. Ceux possesseurs d'un TCR nuisible seront systématiquement détruits (délétion clonale) [Marrack et Kappler, 1993]. C'est par ce processus de sélection négative que les lymphocytes se trouvent donc tolérants au soi, puisqu'en théorie toutes les cellules autoréagissantes ont été supprimées.

3.3.1.1.3.2.2 acquisition des différents marqueurs de membrane.

Au cours de l'ontogénèse, les cellules vont présenter divers marqueurs de surface comme l'indique le récapitulatif (Tableau 16) inspiré des données de Campana et Janossy [1989], Ferrick et al [1989], van Ewijk [1991] et Godfrey et al [1992].

Haynes et al. [1989] signalent que la forme d'entrée des cellules souches dans le thymus est un triple négatif CD3⁻ CD4⁻ CD8⁻ mais CD7⁺, les thymocytes expriment ensuite la forme cytoplasmique du CD3 puis le CD2 (ou T11, correspondant aux cellules formant des rosettes mouton), Merckenschlager et Fisher [1992] estiment que les précurseurs sont CD7⁺ CD45⁺.

Blue et al [1986] et Silverstone et al [1976] observent la perte graduelle de CD1 avec l'acquisition du CD3 au niveau membranaire, ce que confirment Merckenschlager et Fisher [1992]. Pour Tidman et al [1981] les thymocytes corticaux sont CD1⁺ et TdT⁺ alors que les médullaires sont CD3⁺ mais TdT⁻. Chang et Bollum [1970] signalent la possibilité d'inhiber l'activité TdT par divers ligands des métaux. Seul le zinc (Zn⁺⁺) sous la forme de sulfate peut lever cette inhibition. Gelabert et al.

[1982] indiquent que le FTS et l'acide rétinoïque peuvent diminuer l'expression de TdT et augmenter le pourcentage de CD3, ce que confirment Ho et al. [1983] avec la thymopoïétine et la thymosine.

Tableau 16. Evolution de différents marqueurs membranaires selon les stades.

stade I	stade II	stade III	stade IV
CORTEX	CORTEX		MEDULLA
CD3c	CD3c	CD3m	CD3m
TdT ⁺⁺	TdT ⁺	TdT ⁻	TdT ⁻
TSA 1	TSA 1		
	TCR β	TCR β	TCR $\alpha+\beta$
TCR $\gamma\delta$	TCR $\gamma\delta$		
CD1 ⁻	CD1 ⁺	CD1 ⁺	CD1 ⁻
CD4 ⁻ CD8 ⁻	CD4 ⁺ CD8 ⁺	(CD4 ⁺ CD8 ⁺)	CD4 ⁺ CD8 ⁻
(Double Négatif)	(Double Positif)	intermédiaire	CD4 ⁻ CD8 ⁺

(CD3c et CD3m correspondent respectivement à l'expression cytoplasmique puis membranaire de CD3).

Au cours des stades II et III, les thymocytes corticaux immatures, double-positifs (DP : D4+CD8+) sont soumis en fonction de leur TCR à une sélection soit positive avec prolifération cellulaire évoluant vers les thymocytes du stade IV considérés comme matures [Kendall, 1991], soit négative (délétion clonale) [Fowkles et al, 1988; Swat et al, 1991] qui correspond à un phénomène de mort cellulaire programmée ou apoptose [McConkey et al, 1990; Compton et Cidlowski, 1992; Migliorati et al, 1992].

L'apoptose est le résultat d'une fragmentation de l'ADN cellulaire consécutive à l'action d'une endonucléase calcium-dépendante. Cette enzyme est activée par l'intermédiaire d'un récepteur aux glucostéroïdes favorisant l'entrée du calcium [McConkey et al, 1990; Compton et Cidlowski, 1992] et inhibée directement par le zinc [Compton et Cidlowski, 1992; Monti et al, 1992].

Cette mort programmée peut être induite par les glucocorticoïdes or les thymocytes immatures des stades II et III, très sensibles à l'action lytique des glucocorticoïdes possèdent un récepteur spécifique pour les glucocorticoïdes [Compton et al, 1987].

Les thymocytes matures du stade IV qui ne diffèrent pas des lymphocytes périphériques sont devenus stéroïde-résistants [Kendall, 1991].

3.3.1.1.3.2.3 marqueurs de membrane et TCR.

Les chaînes α et β du TCR sont intimement associées avec divers groupes protéiques et plus spécialement le complexe pentamérique CD3, responsable du transfert du signal du TCR vers l'intérieur de la cellule [Allison et Lanier, 1987; Alexander et Cantrell, 1989; Ashwell et Klausner, 1990]. Couplé à un second signal il déclenche une cascade de phosphorylations conduisant à la transcription de l'interleukine 2 (IL-2) [Alexander et Cantrell, 1989; Meuer et Resch, 1989; Robinson, 1991; Schwartz, 1993].

3.3.1.1.4 aspect endocrine : les hormones thymiques.

La période charnière pour le thymus se situe au début des années 60 avec Miller qui démontre l'existence de substances diffusibles sécrétées par le thymus corrigeant les anomalies rencontrées chez les animaux thymectomisés [Miller, 1991, et historiques de Stolkowski, 1969; Mary, 1970; Comsa, 1973a].

3.3.1.1.4.1 hormones thymiques.

Quatre hormones et leurs dérivés ont été découvertes au début des années 70 : la thymosine (fraction V, thymosines α et β) de AL Goldstein, la thymopoïétine (thymopentine) de G Goldstein, le Facteur humoral thymique ou THF de N Trainin et le Facteur Thymique Sérique ou FTS (Thymuline) de JF Bach, [Goldstein AL et al, 1977, 1981; Goldstein G et al, 1977, 1979, 1980; Trainin et al, 1980; Bach et al, 1972; Dardenne et al, 1982].

De nombreuses synthèses concernant les hormones thymiques et leurs fonctions ont été publiées depuis leur découverte [Schulof et al, 1981, Martin du Pan, 1984; Dardenne et Bach, 1981, 1988].

Les trois principales hormones : Thymosine, Thymopoïétine et Thymuline et leurs dérivés ont été isolées, purifiées, séquencées et synthétisées (voir annexe 8). En dépit de longueurs différentes de leurs chaînes polypeptidiques et d'absence d'homologie des séquences en acides aminés [Goldstein AL et al, 1981], il existe une similitude de fonction concernant la maturation des thymocytes [Incefy et al,

1980; Kaufman, 1980; Schulof et al, 1981, Trainin et al, 1983] et l'expression membranaire de TdT [Goldschneider et al, 1981; Gélabert et al, 1982]. Cette similitude pourrait s'expliquer par des interférences au niveau des cellules cibles, par l'existence d'un récepteur commun ou par la modification du récepteur des autres hormones [Gastinel et al, 1983]. Il peut s'agir aussi d'une analogie de séquences entre différents peptides [Dardenne et al, 1980].

(*) Notre expérience personnelle nous a montré que ces trois hormones ont des propriétés similaires quant à la maturation des lymphocytes provenant d'enfants dénutris.

L'origine thymique de la thymuline a été démontrée au niveau des cellules épithéliales thymiques (TEC) [Schmitt et al, 1980; Jambon et al, 1981; Auger et al, 1982; Savino et Dardenne, 1984]. Sa structure spatiale a été déterminée par résonance magnétique nucléaire et montre la nécessité du couplage avec un atome de zinc pour lui donner sa forme biologiquement active [Dardenne et al, 1982; Laussac et al, 1985].

Il y a vingt ans, Bach et al [1974a, b] proposait de déterminer le taux sérique de FTS en utilisant le test des "rosettes mouton" marqueur des lymphocytes thymo-dépendants. Depuis quelques années il existe une technique de dosage par Radio Immuno Essai (RIA) et par Elisa mais à notre connaissance pas encore commercialisée [Metreau et al, 1987; Safieh et Kendall, 1990, Mukaida et al, 1992].

La thymopentine, pentapeptide extrait de la thymopoïétine est aussi sécrétée par les cellules épithéliales thymiques (TEC) et dosée par RIA [Goldstein G et Audhya, 1985]. La Thymosine $\alpha 1$ (dosée aussi par RIA) a été détectée spécifiquement au niveau des TEC de la medulla et des cellules de la surface corticale et les Thymosines $\beta 3$ et $\beta 4$ exclusivement au niveau des cellules de la surface corticale [Goldstein AL et al, 1981].

3.3.1.1.4.2 peptides ayant une activité thymique similaire (« thymic hormone like »).

De très nombreux peptides, avec des propriétés parfois très voisines ont été découverts [voir revue de White, 1980]. Certaines de ces substances sont des artefacts d'extraction ou des substances présentes dans de nombreux tissus, telle la thymosine $\beta 1$ identique à l'ubiquitine [Goldstein AL et al, 1981].

Seule la recherche systématique des homologues de séquences peptidiques après une extraction réalisée de manière similaire permettra d'inventorier avec exactitude les hormones ayant une activité réelle au niveau immunitaire parmi tous ces candidats. Dardenne et al. [1980] en utilisant les mêmes procédures d'extraction ont trouvé la même séquence en acides aminés pour la Thymuline (FTS) et un peptide isolé de la fraction V de la thymosine.

Outre ces peptides, un analogue de la prostaglandine PGE2 peut induire un effet similaire au FTS ("Thymic like") chez des souris thymectomisées [Rinaldi-Garaci, 1982]. Parallèlement l'équipe de Bach [Gualde et al, 1982] avait observé une stimulation de la synthèse de PGE2 par le FTS. Ces deux effets pourraient être liés via leur effet résultant au niveau de l'AMPc [Dardenne et Bach, 1988]. Horrobin [1979] signale la forte concentration intra-thymique de prostaglandine PGE1 qui possède également une activité similaire à celles des hormones thymiques pour la maturation lymphocytaire.

3.3.1.2 liaisons neuro-endocriniennes.

3.3.1.2.1 Interactions endocriniennes.

3.3.1.2.1.1 Le thymus, organe cible.

L'existence d'interactions du thymus avec d'autres glandes endocrines est démontrée depuis longtemps. En 1936, Selye signalait déjà l'absence de réduction pondérale du thymus, après un stress d'origine nutritionnelle (96 heures de jeûne) chez des souris surrénalectomisées.

En l'absence de tout stress spécifique, Deschaux et Fontanges [1978] observent un poids de thymus significativement supérieur à celui des animaux témoins après orchidectomie ou surrénalectomie. Plus récemment, Compton et al. [1987] démontrent, chez des animaux surrénalectomisés, l'effet rapide (48h) d'une injection unique de dexaméthasone sur la taille du thymus : perte pondérale de 50% et réduction de 80% de la population cellulaire.

Chez l'homme, Caffey et Silbey [1960] ont montré *in situ*, grâce à des clichés radiologiques, l'involution thymique consécutive à l'administration orale de corticostéroïdes puis la récupération de l'ombre thymique après arrêt du traitement. En cas

de "gros thymus", Ponte et Rémy [1970] reconnaissent l'activité thymolytique de l'ACTH, de la cortisone et des corticoïdes mais précisent que ce traitement rapide est d'efficacité inconstante.

La preuve directe de l'action des glucocorticoïdes sur le thymus est apportée par le RU486, antagoniste de la dexaméthasone, ayant une affinité trois fois supérieure pour le récepteur des glucocorticoïdes [Ulmann et al, 1986]. Le RU 486 stoppe l'involution thymique consécutive à l'injection de dexaméthasone [Konagaya et al, 1986; Compton et al, 1987]. De la même manière, il stoppe l'induction de l'endonucléase responsable de l'apoptose.

L'action de nombreuses hormones sur le thymus a été mise en évidence [voir synthèses de Marchalonis, 1977; Deschaux et Fontanges, 1978]; bien avant la découverte de leurs récepteurs au niveau du thymus [Stimson et Crilly, 1981; Zilliacus et al, 1992].

Les lymphocytes possèdent aussi des récepteurs pour de nombreux neuropeptides et d'autres substances (autacoïdes) [Plaut, 1987; Kendall, 1988, 1991; Khansari et al, 1990].

3.3.1.2.1.2 Le thymus, organe endocrinien.

Le thymus possède une action au niveau de plusieurs organes cibles dont les surrénales [Comsa, 1973c; Deschaux et Fontanges, 1978]. Il peut induire via ses hormones, une rétroaction au niveau hypothalamo-hypophysaire en modifiant le taux d'ACTH.

Les lymphocytes eux mêmes peuvent être considérés comme des cellules endocrines [Modigliani et Gattegno, 1987], susceptibles de sécréter de nombreux neuropeptides, appelés parfois "lymphomorphines" [Maestroni et Conti, 1991]. Hall et al [1985] proposent le terme d'immunotransmetteurs pour les substances produites par le système immunitaire et qui servent à transmettre une information au niveau du système nerveux central (voir schéma en annexe 9).

3.3.1.2.2 innervations du thymus et liaisons neurothymiques.

Il existe une innervation sympathique et parasympathique du thymus [Ghali et al, 1980; LeFur et al, 1980; Williams et al, 1981; Martin du Pan, 1984; Felten et al, 1985; Kendall, 1988], susceptible de moduler la réponse immunitaire. Kendall [1991]

signale qu'une sympathectomie chimique provoque en l'espace d'une semaine, une augmentation très significative de l'apoptose et une diminution du nombre de thymocytes corticaux.

3.3.1.2.3 réseau Neuro-Immuno-Endocrinien.

Les données expérimentales démontrant l'existence de récepteurs pour de nombreuses hormones et neuropeptides tant au niveau du thymus que des lymphocytes et celles démontrant la synthèse et la sécrétion par le thymus et les lymphocytes d'hormones et de neuropeptides, viennent étayer le modèle d'une intégration du thymus dans un réseau Neuro-Immuno-Endocrinien.

Plusieurs équipes ont tenté de représenter ce réseau [Deschaux et Fontanges, 1978; Martin du Pan, 1984; Blalock et al, 1985; Hall et al, 1985; Modigliani et Gattegno, 1987; Fabris et al, 1988; Khansari et al, 1990], mais aucune de ces figures ne paraît satisfaisante.

Parallèlement au système nerveux apte à percevoir les messages cognitifs, Blalock [1984] considère le système immunitaire comme un organe sensoriel capable de percevoir les stimuli non-cognitifs tels ceux transmis par les micro-organismes pathogènes (non-soi) ou par les tumeurs (soi altéré). Ce modèle peut nous aider à comprendre la liaison de ces deux systèmes de perception et leur rôle entrecroisé au niveau des organes cibles.

L'approche neuro-immuno-endocrinologique permettrait d'expliquer notamment comment les stimuli affectifs appliqués aux enfants gravement dénutris peuvent accélérer leur récupération nutritionnelle et participer à leur réhabilitation immunitaire.

3.3.2 Effets de la dénutrition sur le thymus.

Lorsque Miller démontra le rôle endocrine du thymus, la première description connue d'une atrophie thymique chez des patients malnourris datait déjà de plus de 150 ans. Cette observation faite par Menkel en 1810 [cité par Beisel, 1992], confirmée par Hammar en 1905 et Jackson en 1925 [cités par Mac Farlane, 1977] avait permis à Simon en 1845 [cité par Beisel, 1992] de considérer le "thymus comme un baromètre précoce de la nutrition".

3.3.2.1 étude *post-mortem* et biopsies.

Pendant longtemps, l'étude du thymus a été une approche pondérale ou volumétrique uniquement par nécropsie. Certains auteurs ont profité d'une intervention chirurgicale cardiaque ou pulmonaire pour effectuer une biopsie thymique [Christensson, 1980]. Cette technique ne peut être retenue car l'état pathologique ayant conduit à l'intervention se répercute automatiquement sur le thymus et fausse l'interprétation.

La proposition faite par Borzy et al. [1979] d'une utilisation systématique d'une biopsie du thymus pour évaluer l'immunité, est exclue vue son aspect invasif.

3.3.2.1.1 approche pondérale.

La première notification d'une atrophie thymique consécutive à un état de dénutrition provient de Vint [1937] au Kenya. Chez des enfants morts d'oedème infantile, il observe une atrophie ou une absence de thymus avec une dégénérescence graisseuse voisine de celle observée chez l'adulte.

Watts [1969] en Ouganda chez des enfants atteints de Kwashiorkor ou de Marasme, confirme l'atrophie thymique observée par Vint [1937]. Elle précise que le poids relatif du thymus est d'environ 1/6 ème de celui d'enfants normaux du même âge. L'atteinte est plus importante en cas de Kwashiorkor et l'atrophie est proportionnelle à la durée et à la sévérité du déficit nutritionnel.

Smythe et al [1971] en Afrique du sud confirment l'atrophie supérieure en cas de Kwashiorkor et signalent une diminution de l'épaisseur des lobules au tiers de leur valeur normale. Purtilo et Connor [1975] en Ouganda, Maamouri et al [1976] en Tunisie et Aref et al [1982] en Egypte confirment cette atrophie ou une forte involution de la glande en cas de dénutrition.

Dutz et al [1973] et Ghavami et al [1979] en Iran, observent une atrophie thymique liée à une atrophie des villosités intestinales en cas de pathologie associée diarrhée-malnutrition.

Au Sénégal, des chercheurs de l'ORSTOM signalent que les enfants dénutris graves ont un thymus réduit au dixième d'un thymus normal. La quasi totalité présente une involution thymique sévère ou extrême (voir Tableau 17) [Jambon et al, 1988].

Tableau 17 . Données thymiques d'enfants dénutris décédés (Jambon et al, 1988)

	GROUPES NUTRITIONNELS			
	sous-nutris	marasme	kwashiorkor	mar-kwash
poids absolu thymus (g)	8.0	1.7	3.0	1.4
en % normale	68.5	17.1	19.7	10.3
fibrose	21.9	49.7	60.7	60.6
densité lymphocytaire (bas/moyen/haut)	1/8/9	8/7/0	7/4/0	13/1/0
nbre corpuscul.Hassall (abs.rare/mod/important)	1/7/10	7/3/5	5/4/2	6/6/2
niveau d'involution (modéré/sévère/extrême)	15/3/0	2/8/5	0/5/6	0/3/11

3.3.2.1.2 approche anatomo-histologique

Il existe un consensus des auteurs [Smythe et al, 1971; Purtilo et Connor, 1975; Maamouri et al, 1976; Faulk, 1976; Aref et al; 1982; Jambon et al, 1988] pour décrire une perte de la différenciation cortico-médullaire et une diminution du nombre de thymocytes. La majorité signale une augmentation du tissu conjonctif et une infiltration graisseuse. Dourov [1986] compare la fibrose à celle observée après un traitement aux corticostéroïdes.

Les lobules sont petits [Aref et al, 1982], désertifiés [Maamouri et al, 1976] et les corpuscules de Hassall absents ou rares, dans ce cas, leur aspect est dilaté et nécrotique (voir Tableau 17) [Jambon et al, 1988, 1989].

3.3.2.2 étude *in situ*.

Les premières techniques d'imagerie médicale appliquées au thymus concernent l'utilisation des rayons X et datent des travaux de Soffer en 1952 [cité par Caffey et Silbey, 1960].

3.3.2.2.1 approche radiologique.

Dès 1960, Caffey et Silbey mesurent sur le cliché la surface de l'image médiastinale cardiothymique et souligne la difficulté pour en définir les bords. Ils notent une

réduction de l'épaisseur de l'image cardiodymique surtout au niveau supracardiaque lors d'un traitement par les stéroïdes.

Ponté et Rémy [1970] signalent qu'il n'existe pas de parallèle entre le volume de la glande et sa projection radiologique car le thymus est une glande très malléable qui s'étale sur la paroi antérieure du thorax. Ils précisent que la visibilité radio est banale jusqu'à l'âge de deux ans.

Vessal et al [1974] indiquent que l'ombre thymique très réduite observée en cas de pneumonie (*pneumocystis carinii*) est confirmée à l'autopsie. Harris et al [1980] notent une involution très rapide dans les 48 heures qui suivent une infection et une récupération de l'image entre 4 et 6 semaines.

En cas de MPE, les seules observations existantes sont celles effectuées par Dutz et al [1973] et Ghavami et al [1979] en Iran et par Golden et al [1977] en Jamaïque.

Dutz et al [1973] puis Ghavami et al [1979] utilisent la radiographie thoracique avec estimation de l'image thymique de manière purement qualitative. L'absence d'image thymique décelable correspond à une atrophie de la glande. Cette observation est corroborée lors des autopsies effectuées chez une partie des enfants décédés ultérieurement [Ghavami et al, 1979]. Cette atrophie thymique se rencontre chez 75% des enfants présentant une diarrhée avec marasme contre seulement 40% des enfants ayant un état nutritionnel régulier. Tous les enfants décédés des suites d'une infection à *pneumocystis carinii* présentaient une atrophie thymique [Dutz et al, 1973].

La technique utilisée par Golden et al [1977] est basée sur le travail de Caffey et Silbey [1960], mais leur approche quantitative (mesure de la surface de projection de l'image cardiodymique) a été abandonnée au profit d'une technique semi-quantitative en trois classes. Chez des enfants atteints de Kwashiorkor ou de marasme et réalimentés de façon standard avec un régime hypercalorique supplémenté en zinc, cette technique démontre la réversibilité de l'involution du thymus [Golden et al, 1977].

3.3.2.2.2 tomographie.

Pugatch et al [1978] proposent de passer à la tomographie informatisée (CT pour "computed tomography") ou "scanner" en cas d'information insuffisante par cliché

radio. Baron et al [1981] suggèrent l'utilisation d'un milieu contrastant par voie intraveineuse. Heiberg et al [1982] proposent aussi l'injection d'un milieu contrastant et constatent que le thymus se moule sur le coeur et les gros vaisseaux.

Moore et al [1983] utilisant l'injection d'un milieu contrastant n'observent pas de changement global de taille avec l'âge mais une infiltration graisseuse qui change l'échogénéicité de la glande dont le lobe gauche leur semble plus développé. Steinmann [1986] au niveau histologique confirme cette observation. Il estime que la croissance thymique tissulaire s'arrête au bout de la première année et que commence une lente involution avec envahissement graisseux progressif. Il préconise d'utiliser le volume plutôt que le poids pour estimer le thymus.

Pour Salonen et al [1984] travaillant également avec un milieu de contraste, le scanner permet de distinguer les contours de la glande et de bien séparer le thymus des autres structures médiastinales.

Francis et al [1985] passent à une observation quantitative avec diverses mesures de la glande selon des axes standardisés. Outre l'utilisation d'un milieu contrastant, ils proposent l'utilisation de deux mesures pour diagnostiquer les anomalies thymiques même si la simple mesure de l'épaisseur leur paraît un indicateur déjà sensible.

Il n'existe à notre connaissance aucune publication de tomographie du thymus en cas de MPE. Cette technique, outre son coût, est invasive. Elle nécessite parfois un milieu de contraste et régulièrement chez les enfants en bas âge, une injection dite de sédation.

3.3.2.2.3 approche échographique.

Les premiers essais d'ultrasonographie il y a une vingtaine d'années n'étaient pas suffisamment sensibles et ont limité l'usage de l'échographie pour l'étude du thymus [Wolson, 1976]. L'amélioration des sondes a relancé l'utilisation de l'échographie pour l'étude de la zone médiastinale [Haller et al, 1980].

Matter et al [1987] et Lemaitre et al [1987] décrivent une glande bien visible, moulée sur le coeur et les gros vaisseaux, avec une échogénéicité similaire à celle du foie et de la rate. Leur approche se fait avec une sonde sectorielle essentiellement au niveau de la fosse suprasternale.

Kim Han et al [1989] au cours d'une étude systématique avec une sonde sectorielle et une sonde linéaire, confirment les observations précédentes. Le thymus est facilement identifié malgré la variabilité due à la respiration. Il est moulé sur le coeur et les gros vaisseaux avec une prédominance du lobe gauche. Son échogénéicité est similaire au foie et à la rate.

Chez l'enfant dénutri, cette technique a été développée pour la première fois au sein de l'équipe ORSTOM à Dakar. Elle a fait l'objet d'une thèse de médecine en 1985 [Ricard, 1985].

Ricard [1985] a démontré la possibilité d'une exploration du médiastin antérieur par l'échographie en temps réel avec localisation de la loge thymique dont les limites très échogènes permettent la prise standardisée de mesures dans un plan de référence.

Les mesures effectuées montrent l'existence d'une forte liaison entre la dégradation progressive de l'état nutritionnel mesuré par différents paramètres anthropométriques et l'épaisseur du lobe gauche du thymus retenue comme mesure d'estimation de la taille du thymus. Les coefficients de corrélation les plus significatifs sont ceux observés pour le poids en fonction de la taille, le pli cutané et la masse musculaire [Ricard, 1985].

La reprise d'une partie de ces données par Maire [1990] indique l'existence d'un gradient d'involution thymique en fonction de la gravité de l'état nutritionnel estimé par le critère poids en fonction de la taille (Tableau 18).

Les formes de dénutrition avec oedème présentent ou induisent une épaisseur thymique inférieure (1.6 vs 2.3). Jambon et al [1989] signalent une épaisseur thymique de presque 1 cm pour les enfants témoins alors que cette épaisseur est indécélable chez 12 dénutris graves parmi 13.

Tableau 18. Epaisseur du thymus selon l'anthropométrie [Maire, 1990].

classes anthropométriques	≥ moyenne	≥ -1 ET	≥ -2 Et	< -2 ET
Poids (taille)				
épaisseur thymus (mm)	9.3	8.4	7.4	5.7
Taille (âge)				
épaisseur thymus (mm)	9.7	8.3	8.3	7.7

3.3.2.2.4 contribution personnelle.

a) méthodologie :

Nous avons poursuivi cette technique de nombreuses années en Bolivie, tant en milieu hospitalier que sur le terrain avec un appareil portable, alimenté dans les zones non électrifiées par un petit générateur à essence. Nous confirmons qu'il s'agit, avec ce type d'appareil, d'une technique mobile, transportable au chevet du patient au même titre qu'un électrocardiographe. Cette technique est non-invasive, facilement maîtrisable et d'un coût de revient très faible, compatible avec les moyens des PVD. L'appareil utilisé correspond aux spécifications de l'OMS [1986] sur l'imagerie médicale dans les PVD.

Au bout d'un an de pratique régulière, notre propre expérience nous a conduit à adopter une mesure bidimensionnelle de l'image de la loge thymique de préférence à la seule épaisseur.

L'image du thymus telle qu'observée sur l'écran de l'échographe est assimilable à un trapèze rectangle. L'observation montre que le thymus au niveau du lobe gauche entre les premières côtes est soumis aux répercussions des contractions cardiaques. Cette pulsation en s'appliquant sur une glande déformable mais pratiquement incompressible entraîne une modification du trapèze, un des côtés diminue pendant que l'autre augmente.

Selon le moment exact de fixation de l'image échographique, une mesure en un seul lieu et dans une seule dimension de la même image donne des valeurs très différentes. Une mesure effectuée en deux points différents ou mieux encore dans deux dimensions intègre mieux cette déformation et présente une variation moindre. C'est aussi la conclusion de Francis et al [1985] après diverses mesures standardisées des axes du thymus en tomographie.

Les photos et le schéma en annexe 10 illustrent notre manière d'apprécier la masse thymique de manière standardisée. Nous calculons la surface corrigée (en mm²) de l'image du lobe thymique comprise entre l'aplomb des seconde et quatrième côtes. L'image est transmise par une sonde pédiatrique linéaire de 5 Mhz. La sonde est appliquée longitudinalement au sternum, en position paramédiane gauche, de la fourchette sternale à l'appendice xiphoïde.

Cette technique présentée lors d'un symposium durant le Congrès International de Pédiatrie de 1992, est utilisée en routine par deux équipes hospitalières en Bolivie et par quelques collègues médecins hospitaliers du Pérou et d'Equateur venus se former à cette technique au CRIN de Cochabamba.

b) résultats.

Une étude en milieu rural, sur un échantillon d'enfants préscolaires, nous a permis de définir comme normale, une surface du lobe thymique de 350 mm² pour un enfant de moins de cinq ans ayant un poids pour la taille supérieur à 90% de la médiane NCHS et une taille pour l'âge supérieure à 90% de la médiane NCHS (voir Tableau 19) [Chevalier et al, 1988].

Tableau 19. Superficie du lobe thymique gauche selon la classification de Waterlow.

Paramètres	TA $\geq$ 90% médiane	TA <90% médiane
PT $\geq$ 90% médiane	349.2 $\pm$ 145.5 (n=87)	328.2 $\pm$ 153.5 (n=22)
seuil de signification	p< 0.01	p< 0.05
PT < 90% médiane	249.8 $\pm$ 110.8 (n=17)	199.0 $\pm$ 127.9 (n=10)

(moyenne $\pm$ écart type).

Nous observons toujours une forte variabilité de la mesure, similaire ou inférieure à celle observée par Ricard [1985] : épaisseur du thymus 7 $\pm$ 4 (mm).

Nous avons confirmé les relations avec l'anthropométrie, observées par Ricard [1985] et Maire [1990] en Afrique et montré l'existence de gradients d'involution du thymus selon des points de coupure significatifs des paramètres anthropométriques.

Le tableau suivant (Tableau 20) montre l'existence de ce gradient pour la classification de Gomez et al [1956] basée sur le poids en fonction de l'âge. Le graphique ci-après (Figure 3) illustre le décrochage des valeurs moyennes de superficie thymique des enfants classés selon les points de coupure 14 et 12 cm du périmètre brachial (PB). D'autres paramètres anthropométriques comme le pli cutané tricipital (PCT) et la superficie oséo-musculaire (SOM) présentent le même type de coupure avec des valeurs significativement différentes pour la superficie thymique.

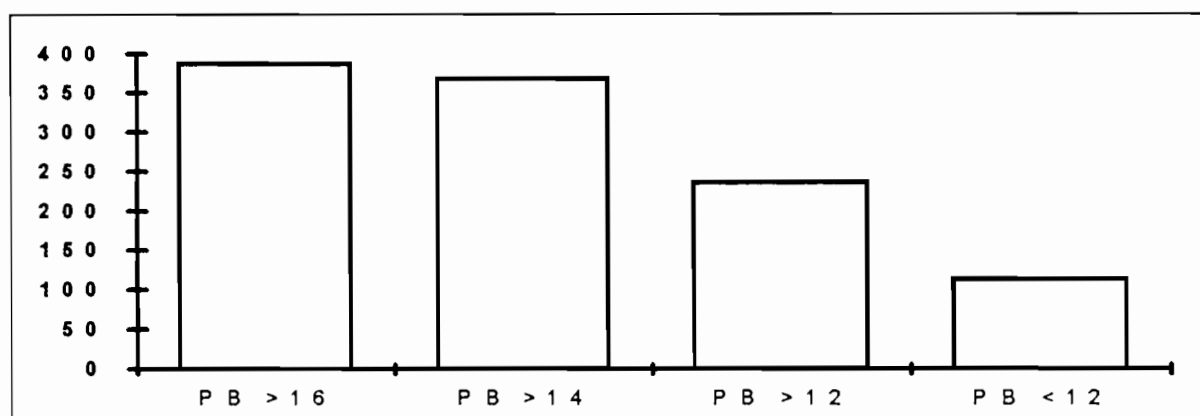
Tableau 20. Taille du lobe thymique gauche selon la classification de Gomez.

	PA > 90%	PA > 75%	PA > 60%	PA < 60%
Classif. Gomez	normal	grade 1	grade 2	grade 3
Effectif	58	56	19	3
Superficie (mm ²)	370 ± 139 *	313 ± 139 *	227 ± 146	164
Epaisseur (mm)	13 ± 4	13 ± 5 *	10 ± 6	7

(moyenne ± écart type)

* différence significative ($p < 0.05$) avec la cellule suivante de la même ligne.

Figure 3. Surface thymique (mm²) en fonction des classes de périmètre brachial.



La poursuite de cette technique en milieu hospitalier confirme la forte atteinte du thymus en cas de dénutrition, l'image de la loge thymique pouvant se réduire à l'épaisseur des deux lamelles (voir photos en annexe 10).

Les résultats d'une étude transversale (a) [Parent et al 1994] et de deux études longitudinales (b) et (c) [Chevalier et al, 1994 et manuscrit en cours] sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 21).

Entre enfants dénutris et témoins, le rapport de superficie thymique est de 1 à 9. Chez les enfants dénutris, entre leur admission et leur sortie deux mois après, le rapport est de 1 à 9 ou de 1 à 5-6 dans la dernière expérience.

Malgré la forte variabilité de cette mesure, de tels rapports permettent de visualiser semaine après semaine le gain de superficie thymique lors de la récupération de ces enfants.

Tableau 21. variation de la superficie thymique chez le dénutri grave.

enfants hospitalisés	surface thymique (mm ²)
a/ témoins non dénutris	446
a/ dénutris	48
b/ dénutris à l'admission	39
b/ dénutris après 2 mois de récupération classique	349
c/ dénutris à l'admission	76
c/ dénutris après 2 mois de récupération classique	388
c/ dénutris après 2 mois de récupération + zinc	453

3.3.2.3 étude *in vivo*.

3.3.2.3.1 exploration fonctionnelle directe.

L'exploration de la fonction du thymus fait suite à la découverte du rôle endocrine du thymus et des premières hormones thymiques.

3.3.2.3.1.1 évaluation de la fonction thymique par dosage des hormones produites.

Le dosage indirect par les rosettes mouton [Bach et al, 1974a, 1974b], a été longtemps la seule technique disponible pour mesurer l'activité fonctionnelle thymique. Diverses techniques de dosage par Elisa et RIA sont en cours mais à notre connaissance pas encore commercialisées [Metreau et al, 1987; Safieh et al, 1990, Mukaida et al, 1992].

Il est fort probable que les équipes concernées se soient heurtées au même type de problème que celui rencontré par des chercheurs de l'ORSTOM avec la mise au point de ce dosage par Immuno-Néphélométrie à supports microparticulaires [Carles et al, 1989; Gartner et al, 1991].

Il existe également un dosage par RIA pour la Thymopentine [Goldstein G et Audhya, 1985] et pour la Thymosine $\alpha 1$ [Goldstein AL et al, 1981].

3.3.2.3.1.2 effet de la MPE sur la production d'hormones.

Jambon et al [1981] ont démontré sur des coupes de thymus humain, la localisation réticulo-épithéliale d'une de ces hormones, le FTS (facteur thymique sérique) ou Thymuline. Un travail ultérieur [Jambon et al, 1988] a permis, sur des coupes de

thymus provenant d'enfants dénutris décédés, de localiser et de quantifier la thymuline au niveau des cellules épithéliales (TEC) et des corpuscules de Hassall (CH).

En cas de dénutrition il existe une diminution des TEC-Thymuline positive, des CH-Thymuline positive et de la concentration intrathymique de thymuline (Tableau 22).

Selon Jambon et al. [1981], "le contenu en thymuline du thymus peut être considéré comme représentatif de la fonction lymphodifférentiatrice de l'épithélium thymique", Mais seule l'autopsie ou une biopsie fortement invasive permet l'estimation de la thymuline intrathymique.

Tableau 22. Contenu en thymuline du thymus (Jambon et al, 1988).

	sous-nutris	marasme	kwashiorkor	mar-kwash
nombre TEC thymuline + (abs/mod/haut)*	1/5/11	7/5/3	4/6/1	7/6/1
nombre CH thymuline + (abs/mod/haut)	0/10/7	4/11/0	4/5/2	8/6/0
index [thymuline]	51.6	15.8	21.7	12.5

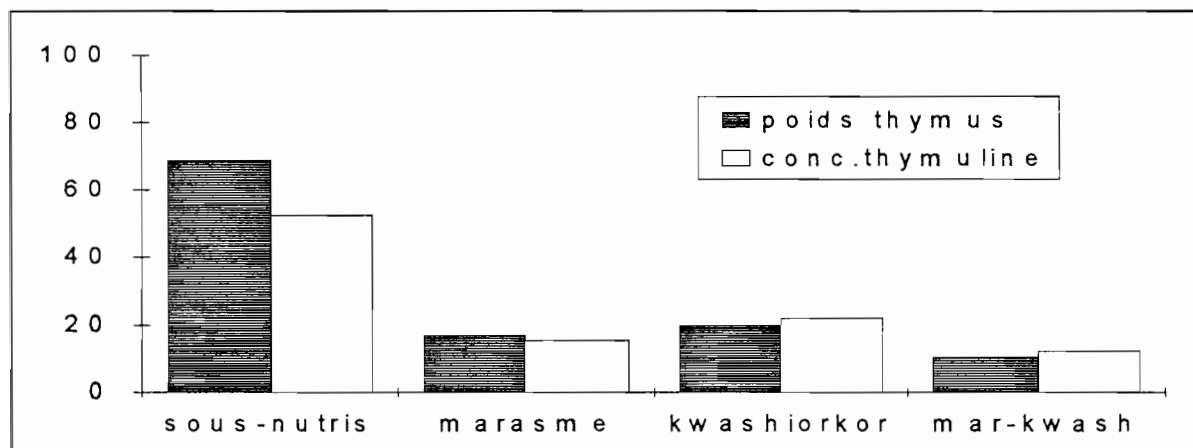
TEC : cellules épithéliales, CH : corpuscules de Hassall

* Intensité de fluorescence: absence, modérée, haute

Jambon et al [1988] notent également une forte relation entre le poids du thymus et la concentration en thymuline (Figure 4) qui confirme l'intérêt d'une approche non-invasive susceptible d'estimer la masse thymique (échographie).

Pour Chandra [1979b] les hormones thymiques produites par les TEC sont considérées comme essentielles pour la différenciation normale des thymocytes et peuvent être estimées par l'évaluation de leur taux au niveau périphérique. A ce niveau, le dosage direct par bioessai selon la technique des rosettes est parfois difficile à interpréter compte tenu de nombreux facteurs sériques qui peuvent interférer [Maire et al, 1982; Wade et al, 1988].

Figure 4. Relation entre le poids du thymus (en % de la normale) et l'index de concentration en thymuline (en %) [Jambon et al, 1988].



En cas de dénutrition, le dosage direct du FTS montre une diminution de moitié de l'activité FTS au niveau du sang du cordon chez des nouveaux nés mexicains dénutris [Martinez et al, 1985]. Chandra [1979b] obtient une activité du FTS entre 3 et 6 (unités log) pour les enfants atteints de MPE et entre 6 et 8 pour les témoins appariés (moyennes : 4.8 et 6.9). Il conclut à une déficience de la capacité inductive du thymus. Au Sénégal, Maire et al [1982] ne trouvent pas de différence significative entre enfants normaux et dénutris, alors que Wade et al [1988] décèlent une activité inférieure en cas de dénutrition mais notent l'influence des processus infectieux sur le résultat.

3.3.2.3.2 exploration fonctionnelle indirecte.

3.3.2.3.2.1 dosage des lymphocytes immatures.

Tout dysfonctionnement du processus de maturation au niveau thymique entraîne une augmentation du taux de lymphocytes immatures au niveau périphérique. Les techniques permettant de dénombrer les sous-populations lymphocytaires d'origine thymique et les lymphocytes immatures constituent un moyen indirect de dépister ce dysfonctionnement thymique.

contribution personnelle.

Nous avons retenu le taux de lymphocytes T porteurs du marqueur de membrane T6 ou CD1a, spécifique des thymocytes donc des lymphocytes immatures.

Actuellement la plupart des équipes ont abandonné la technique des rosettes mouton [Bach et al, 1974b] au profit des techniques utilisant les anticorps monoclonaux (ACM) [Abbas et al, 1991]. A notre connaissance, aucune autre équipe utilise l'ACM T6 (CD1a) pour estimer le taux de lymphocytes immatures en cas de MPE.

Les résultats d'une étude transversale (a) [Parent et al 1994] et de deux études longitudinales (b) et (c) [Chevalier et al, 1994 et manuscrit en cours] sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 23) qui présentent les pourcentages de lymphocytes CD1 selon l'état nutritionnel.

Tableau 23. taux de lymphocytes CD1 (%) en cas de dénutrition.

enfants hospitalisés	Taux de CD1a (en %)
a/ témoins non dénutris	7.6
a/ dénutris	27.7
b/ dénutris à l'admission	28.3
b/ dénutris après 2 mois de récupération classique	10.5
c/ dénutris à l'admission	31.3
c/ dénutris après 2 mois de récupération classique	11.1
c/ dénutris après 2 mois de récupération + zinc	8.1

Chez l'enfant dénutri, le taux de lymphocytes immatures est 4 fois celui d'un témoin. Une récupération « classique » diminue fortement ce taux mais le retour à un taux voisin de celui des témoins n'est observé qu'après deux mois d'une récupération avec supplément de zinc.

3.3.2.3.2.2 effet d'une incubation d'hormone thymique *in vitro*.

Une autre possibilité de quantifier l'atteinte thymique est de tester la réponse d'une sous-population lymphocytaire à une hormone thymique. Deux voies sont possibles, étudier l'augmentation du nombre de cellules formant des rosettes (CFR) parmi la population de lymphocytes T ou étudier la diminution du nombre de lymphocytes immatures (Tableau 24).

Olusi et al [1980] et Jackson et Zaman [1980] notent une augmentation significative des CFR en présence de thymosine et de thymopoïétine, ce qui démontre

l'existence d'une sensibilité des lymphocytes périphériques aux hormones thymiques utilisées chez des enfants dénutris.

Cruz et al [1987] et Keusch et al [1987] distinguent parmi les lymphocytes périphériques, trois sortes de cellules : les CFR, les cellules formant des petites rosettes et celles n'en formant pas. Ils considèrent les deux dernières comme des cellules immatures. En présence de thymosine fraction 5, ils observent une diminution de ces deux groupes au profit des CFR.

Tableau 24. Effet *in vitro* des hormones thymiques sur les lymphocytes (%) d'enfants dénutris

Equipe (année publi)	Test utilisé (%)	Horm. utilisée	sans Horm.	avec Horm
Jackson (1980)	Rosettes (CD2)	thymopoïétine	38.6	48.5
Olusi (1980)	Rosettes	thymosine	26.1	49.7
Cruz Keusch (1987)	Rosettes	thymosine	43.3	49.1
Keusch Cruz (1987)	immatures (NR*)	thymosine	41.7	37.4

* NR : sont considérées comme immatures, les cellules ne formant pas de Rosettes

contribution personnelle.

Nous avons tout d'abord comparé l'activité de la thymuline à celles de la thymosine et de la thymopoïétine sur un petit échantillon de prélèvements (10), (Tableau 25).

Tableau 25. Effet d'une incubation de différentes hormones thymiques

<i>milieu RPMI</i>	<i>seul</i>	<i>+ Thymuline</i>	<i>+ Thymosine</i>	<i>+ Thymopoïétine</i>
CD4 (OKT4)	40.7 ± 10.4	49.1 ± 10.6	48.4 ± 8.7	48.0 ± 9.9
CD8 (OKT8)	34.0 ± 7.0	28.1 ± 16.3	28.6 ± 7.2	27.9 ± 6.6
CD1 (OKT6)	30.0 ± 10.3	17.5 ± 4.4	16.1 ± 2.8	15.9 ± 2.8
CD4/CD8	1.24 ± 0.40	1.84 ± 0.61	1.80 ± 0.53	1.81 ± 0.54

(moyenne ± écart-type; effectif = 10)

CD4: lymphocytes T auxiliaires, CD8: lymphocytes T suppresseurs-cytotoxiques

CD1: lymphocytes immatures (thymocytes)

Quelque soit l'hormone utilisée, l'effet est identique: augmentation significative du pourcentage de CD4 et diminution significative du pourcentage de CD8, qui se traduit par une modification significative du rapport CD4/CD8.

Au niveau des CD1 ou lymphocytes immatures, nous observons une réduction de près de moitié du taux de lymphocytes immatures. Les valeurs similaires pour les trois hormones et le faible effectif ne permettent pas de conclure à l'effet prédominant d'une des hormones.

A la différence des marqueurs utilisés par les autres équipes, le marqueur que nous utilisons (CD1a : ACM OKT6) est spécifique des thymocytes. Il est normalement présent sur moins de 5% des lymphocytes circulants. Sa présence à un taux élevé est signe d'un défaut de maturation. La sensibilité à la thymuline a été estimée en incubant la suspension de lymphocytes durant 2 heures en présence du milieu de culture (RPMI) seul ou avec Thymuline (FTS-Zn) (Tableau 26).

Tableau 26. Effet d'une incubation en présence de thymuline sur le taux de lymphocytes immatures (%T6).

Source :	milieu RPMI	RPMI + FTS-Zn
Chevalier et al. 1993a	32.3	17.8
Parent et al. 1994	27.7	15.2
Chevalier et al. 1994	28.3	14.5

L'effet lymphodifférentiateur de la thymuline est hautement significatif. Deux heures suffisent à diminuer de moitié le taux de lymphocytes immatures. L'absence de moyens plus performants pour la typologie cellulaire ne nous a pas permis de déterminer le devenir exact des cellules qui perdent leur marqueur CD1 (OKT6). Rien ne nous permet d'affirmer qu'elles acquièrent ipso facto le marqueur CD3.

3.3.3 Pathogenèse de l'involution thymique: voies possibles.

L'impact de la MPE sur l'immunité cellulaire et les organes lymphoïdes a fait l'objet de nombreuses études essentiellement descriptives. Selon Gershwin et al [1985] "il n'existe pratiquement rien de connu concernant les mécanismes par lesquels les facteurs nutritionnels peuvent affecter le système immunitaire".

Les travaux proviennent de deux sources distinctes, d'un côté les nutritionnistes travaillant dans les PVD et ayant abordé l'immunologie en tant que système cible, de l'autre côté les immunologistes, souvent fort éloignés des problèmes nutritionnels et encore plus de ceux des PVD.

A la frontière des deux disciplines, dans un domaine appelé immuno-nutrition ou immunologie nutritionnelle, Aschkenasy [1973] est un des premiers à avoir exploré sur modèle animal les changements physiologiques du thymus et envisagé les causes possibles d'involution rapide du thymus : une agression et/ou une carence en nutriments. Keusch et al [1983] et Chandra [1991] ont inventorié les principaux nutriments ayant un effet immunologique sans pouvoir dégager un schéma suffisamment synthétique.

Une nouvelle voie est en train de se constituer via la neuro-immuno-endocrinologie mais sa problématique est loin de l'immunodéficience secondaire à la dénutrition ou NAIDS (Nutritional AIDS) [Beisel, 1992]. Parallèlement, les équipes travaillant sur le SIDA redécouvrent l'importance de maintenir un bon état nutritionnel afin de retarder l'apparition de la phase clinique et la dégradation rapide du patient [Melchior, 1994; Pichard, 1994]. Il est souhaitable que ces deux groupes se rejoignent.

3.3.3.1 approche nutritionnelle.

La dénutrition peut interférer à différents niveaux sur le système immunitaire et plus particulièrement sur le thymus. Elle peut aussi être considérée comme une agression donc un facteur de stress au même titre qu'un choc affectif ou un épisode infectieux.

3.3.3.1.1 effet d'une carence en nutriments.

Les infections souvent liées à la MPE entraînent un besoin accru de protéines spécifiques (Immunoglobulines, protéines de la phase aiguë, fractions du Complément...). Outre ces besoins, la fièvre provoque une accélération du métabolisme et l'anorexie réduit les apports. L'ensemble se traduit par une balance azotée négative [Beisel, 1977] or le thymus est le premier organe à s'atrophier en cas de carence protéique [Aschkenasy, 1971].

Bien que Beisel [1977] considère les altérations du métabolisme protéique comme la conséquence la plus importante, de nombreux nutriments peuvent interférer sur le système immunitaire [Beisel, 1982; Keusch et al, 1983; Chandra, 1991]. Nous ne présenterons à continuation que deux cas ayant un lien direct avec notre travail.

3.3.3.1.1.1 cas des acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA).

Holt et Snyderman [1963] ainsi que Munro [1982] et Smith [1983] notent que les acides aminés à chaîne ramifiée présentent, en cas de malnutrition, la plus forte déviation à la normale. Acides aminés glucoformateurs, ils sont également catabolisés à partir des muscles pour la néoglucogenèse, ce qui accélère leur déficit. Chez des rats soumis à divers régimes synthétiques, l'involution thymique la plus forte est observée avec une carence en Valine ou en Isoleucine [Aschkenasy, 1964; Aschkenasy, 1971].

Le rôle particulier des acides aminés à chaîne ramifiée est confirmé par Jose et Good [1973] qui observent une diminution de l'immunité à médiation cellulaire en cas de restriction du régime en leucine.

(*) Nous avons pu montrer qu'un régime hypoprotéique déséquilibré par excès de Leucine (cas des régimes latino-américains riches en maïs) induit une carence secondaire en Isoleucine et Valine qui provoque une atrophie thymique [Chevalier et Aschkenasy, 1977]. Cette atrophie est corrigée avec un léger supplément en Isoleucine et Valine [Aschkenasy, 1979].

D'autres acides aminés ont également un effet sur le thymus mais les plus fortes variations s'observent avec les acides aminés à chaîne ramifiée. Les fortes carences observées pour ces trois acides aminés pourraient être un des principaux facteurs responsables de l'involution thymique.

3.3.3.1.1.2 cas du zinc.

Le zinc intervient dans d'innombrables réactions en tant que métallo-enzyme et semble de plus en plus impliqué dans les réactions immunitaires [voir les synthèses de Dardenne et Bach, 1988; Mills, 1989; Keen et Gerschwin, 1990].

Il est nécessaire à la thymuline pour lui conférer sa structure tertiaire biologiquement active [Dardenne et al, 1982], à l'enzyme TdT, marqueur spécifique des lymphocytes immatures [Chandra, 1979a; Blazsek et Mathe, 1984] et à la synthèse de la prostaglandine PGE1 qui possède un effet similaire aux hormones thymiques [Horrobin et al, 1979].

Le zinc est aussi une des principales substances antiradicalaires, capable d'assurer le contrôle des radicaux libres [Golden et Ramdath, 1987]. Il inhibe l'endonucléase responsable de la mort programmée des thymocytes [Compton et Cidlowski, 1992].

Des études moléculaires récentes montre l'implication de plus en plus importante du zinc au niveau du génome, ainsi la protéine réceptrice pour les stéroïdes et rétinoïdes contient des doigts de zinc [Chesters, 1992; Zilliacus et al, 1992; Luisi, 1992].

L'évaluation de l'état nutritionnel en zinc est très difficile compte tenu de sa concentration très faible au niveau tissulaire: 1 µg/ml au niveau plasmatique [Van Caillie-Bertrand, 1993]. Le zinc fait partie des nutriments du groupe II pour lesquels une déficience se manifesterait par une altération fonctionnelle avant un déficit tissulaire [Golden, 1988].

Selon Dardenne [1988], les conséquences sur le système immunitaire d'une déficience en zinc seraient semblables à celles d'une thymectomie.

La déficience en zinc exerce un effet profond et apparemment spécifique sur le thymus, les thymocytes et les fonctions cellulaires. Cet effet est réversible avec un apport de zinc [Prasad, 1991].

L'Acrodermatite entéropathique (AE) due à un déficit iatrogène en zinc (nutrition parentérale totale, TPN) peut être assimilée à une carence expérimentale pure [Chandra, 1980b]. Chez des patients atteints d'une AE, Couvreur et al [1986] observent une diminution des sous-populations lymphocytaires suivie d'une remontée spectaculaire après 9 jours de traitement.

L'atrophie thymique et l'atteinte de la population lymphocytaire T sont une des principales caractéristiques d'une carence en zinc [Chandra, 1980; 1983; Hansen et al, 1982]. Il est fort probable que de nombreux régimes des PVD, pauvres en protéines animales mais riches en fibres soient carencés ou subcarencés en zinc ce qui expliquerait l'effet immunostimulant d'un supplément de zinc [Golden et al, 1977].

3.3.3.1.2 répercussion indirecte de l'état nutritionnel.

En cas de MPE, la baisse des protéines sériques peut agir indirectement.

La baisse de l'albumine entraîne une augmentation du cortisol libre dont l'effet lytique sur les thymocytes stéroïdes sensibles a été démontré [Compton et al, 1987].

La préalbumine transporte la thymuline et prolonge sa demi-vie habituellement très courte (10 à 15 minutes) [Dardenne et al, 1980]. La baisse significative du taux de préalbumine peut indirectement participer à la diminution de l'activité thymuline et à son effet sur la maturation lymphocytaire.

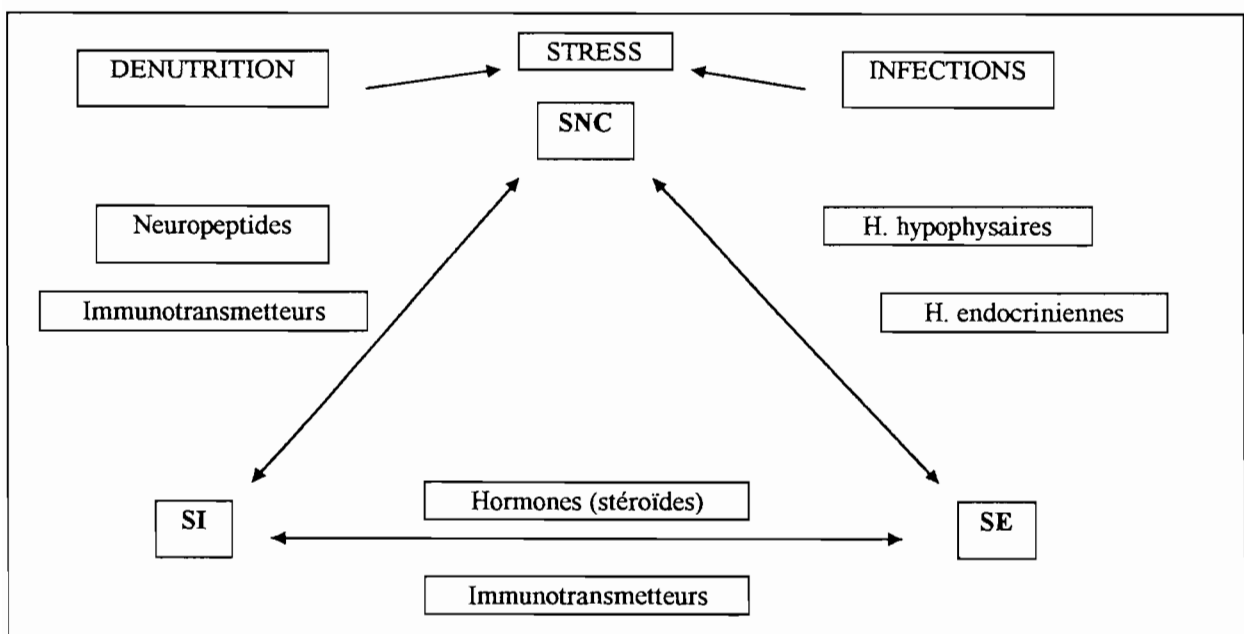
La transferrine est un des principaux transporteurs du zinc au niveau plasmatique [Blazsek et Mathe, 1984; Cousins, 1989]. Elle assure le transport transmembranaire du zinc dans les thymocytes [Prasad, 1991], sa baisse peut accentuer la carence intracellulaire en zinc.

3.3.3.2 approche neuro-endocrinienne.

Une agression, qu'elle soit d'origine émotionnelle, nutritionnelle ou infectieuse, se traduit par une décharge de glucocorticoïdes via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire (SN, SE, SI) communiquent. Le thymus peut être, autant un des organes cibles des glucocorticoïdes synthétisés par les surrénales, qu'un organe effecteur via les lymphocytes T. Cette interaction entre les 3 systèmes est résumée dans le schéma de Khansari et al [1990] (Figure 5).

Figure 5. Relations entre les trois systèmes (adapté de Khansari et al, 1990).



L'involution thymique avec déplétion cellulaire, consécutive à l'administration de stéroïdes est similaire à celle observée en cas de dénutrition. Les observations concordent, tant au niveau anatomique *post-mortem* qu'à l'échographie. Le thymus peut se réduire à un lobe atrophié, vidé, composé de deux lamelles pratiquement collées [Smythe et al, 1971; Dourov, 1986; Jambon et al, 1988]. Selon Dourov [1986] cette atrophie des lobes thymiques est surtout l'expression d'une perte cellulaire due à une destruction des thymocytes, suite à un stress qu'il soit psychique, nutritionnel ou artificiellement provoqué par des corticostéroïdes.

Dans des conditions normales, le processus de mort cellulaire programmée (apoptose) s'applique à la majorité des thymocytes [Compton et Cidlowski, 1992] au cours de la sélection négative ou délétion clonale. Cette apoptose résulte de l'action d'une endonucléase activée par l'intermédiaire d'un récepteur aux glucocorticoïdes que possèdent les thymocytes des stades II et III [Compton et al, 1987].

En cas de stress, l'augmentation du taux de cortisol libre, éventuellement amplifiée par la baisse sérique d'albumine, ne fait qu'accentuer un phénomène naturel de mort programmée des thymocytes immatures, stéroïde-sensibles, laissant les lobules thymiques vidés de leurs cellules.

Le rôle des glucocorticoïdes au niveau de l'apoptose apparaît donc comme le modèle pouvant expliquer partiellement l'involution thymique.

Les glucocorticoïdes ont divers autres effets qui viennent s'ajouter à l'accélération de l'apoptose comme l'inhibition de la prolifération cellulaire via l'effet inhibiteur sur l'IL-2 et le LTB4 [Goodwin et al, 1986; Raneletti et al, 1986; Daynes et Araneo, 1991]. Inversement les interleukines peuvent inhiber l'apoptose induite par les glucocorticoïdes [Migliorati et al, 1992] et contribuer avec les hormones thymiques à la maturation des thymocytes DN [Hadden et al, 1992].

En fait un stress quel que soit son origine, s'attaquera à la triade SN-SE-SI qui le répercutera sur les 3 systèmes compte tenu des interactions multiples [Khansari et al, 1990].

Toute situation stressante a un effet délétère sur le SI dans son ensemble. Elle peut conduire à une diminution de la surveillance immunitaire et des mécanismes d'élimination des intrus dont la principale conséquence est l'augmentation des processus infectieux.

4. RENUTRITION OU RESTAURATION IMMUNO-NUTRITIONNELLE

4.1 REHABILITATION NUTRITIONNELLE

Dans un document de synthèse pour la Banque mondiale concernant l'évaluation des projets de lutte contre la malnutrition en Afrique, Maire propose la définition suivante: "La réhabilitation nutritionnelle concerne le processus de prise en charge de la malnutrition sévère pour en assurer la guérison et la convalescence. Elle a aussi pour but d'empêcher toute rechute et d'éliminer les séquelles éventuelles à plus ou moins long terme." [Maire, 1993].

En théorie, "empêcher toute rechute et éliminer les séquelles", suppose que tout est mis en oeuvre afin d'assurer un développement staturo-pondéral et psychomoteur normal, libre de toute infection. En pratique, peu de centres hospitaliers ou spécialisés peuvent le réaliser.

4.1.1 Revue des traitements classiques

Le traitement classique officialisé par l'OMS en 1982, outre le traitement des infections associées et de la déshydratation, correspond à une alimentation initiale progressive suivie d'une alimentation lactée liquide ou semi-liquide à haute valeur énergétique. Ce traitement, constitué d'un apport énergétique suffisant sans excès de protéines, est basé sur les premiers résultats de Waterlow en Jamaïque démontrant, que le facteur limitant de la récupération, estimée via le gain de poids, était l'énergie et non les protéines [Waterlow, 1961].

4.1.1.1 Qui traiter?

La réhabilitation nutritionnelle s'adresse aux cas de MPE sévère diagnostiqués grâce à la présence de signes cliniques suffisamment probants [Golden et Jackson, 1981]. Ce diagnostic est, en théorie, confirmé par l'anthropométrie et par des examens biochimiques, quand les moyens le permettent (chapitre 2).

4.1.1.2 Où traiter: milieu hospitalier ou centre spécialisé?

Le problème du lieu de traitement a été largement commenté dans plusieurs chapitres de la monographie éditée par Olson en 1975. Bengoa [1975] propose trois

lieux : l'hôpital, le Centre de Récupération Nutritionnelle (CRN) et le domicile. Le traitement à domicile est considéré comme prometteur mais sa faisabilité est problématique. Ifekwunigwe [1975] et Suskind [1975] ainsi que Golden et Jackson [1981] prennent en compte seulement deux lieux: l'hôpital et le centre spécialisé.

Selon les expériences analysées par Maire [1993], la mortalité en cas de traitement hospitalier varie de 9 à 43%, celle de la majorité des centres hospitaliers étant de 20 à 30%. Cette mortalité est plus faible dans les CRN: 3 à 12% mais dans beaucoup de cas, les complications de la phase initiale (diarrhée, déshydratation, infections associées) ont déjà été traitées, il est donc difficile de comparer en terme de mortalité deux groupes cliniquement différents [Waterlow, 1992]. De plus, le taux d'abandon du traitement y est très élevé : 25 à 40%.

Pour la majorité des auteurs, l'hôpital est le meilleur lieu de traitement pour la phase initiale de récupération, malgré un coût de traitement plus élevé, des risques d'infections croisées et la possibilité d'un trauma psychique consécutif à la séparation mère-enfant [Ifekwunigwe, 1975]. La forte mortalité existante semble due autant à des infections qu'à un traitement mal conduit. Elle peut descendre au-dessous de 10% quand les règles de base du traitement sont observées et le personnel disponible...

Le centre spécialisé type CRN présente un coût de traitement inférieur et offre la possibilité d'éduquer les mères et de leur apprendre les rudiments indispensables de l'hygiène alimentaire [Golden et Jackson, 1981]. Il doit être réservé à la phase de réhabilitation nutritionnelle proprement dite, une fois les dangers de la phase dite aiguë ou initiale passés. Cette position associant les deux lieux de traitement, confirmée par Waterlow [1992], est celle la plus à même de récupérer le maximum d'enfants en minimisant les rechutes.

4.1.1.3 Comment traiter?

4.1.1.3.1 historique.

Durant la première moitié du siècle, le Kwashiorkor découvert par Cicely Williams [1933] fut longtemps confondu avec une forme infantile de la pellagre et traité comme tel mais sans grand succès avec l'acide nicotinique [Trowell et al, 1954]. Jusqu'à la fin de la dernière guerre mondiale, aucun traitement réellement efficace

des dénutritions sévères n'existait. Après la guerre, l'ère des vitamines fut remplacée par celle des protéines et Trowell affirmait en 1954 : "the most important dietary factor involved is protein". Le traitement était axé sur l'importance des protéines. La démonstration faite par Waterlow [1961] du rôle de l'énergie comme facteur limitant de la récupération a permis la mise au point de mélanges à haute densité énergétique, à l'origine du traitement classique actuellement pratiqué.

4.1.1.3.2 traitement diététique.

En 1975, en Thaïlande, Olson et al [1975] combinant 4 régimes à partir de 2 taux de Calories (100 et 175 kCal/kg/j) et 2 taux de protéines (1 et 4 g de protéines/kg/j), démontrent que la combinaison de 175 kCal/kg/j avec 4 g de protéines/kg/j correspond au mélange le plus adéquat pour un gain de poids optimal et la normalisation des protéines plasmatiques.

Parallèlement, aux Indes, Gopalan [1975] démontrait, chez des enfants traités pour kwashiorkor, qu'un ingéré protéique de 6 g/kg/j allié à un ingéré calorique de 200 kCal/kg/j n'améliorait pas le gain de poids, ni n'augmentait le taux sérique d'albumine par rapport à un ingéré protéique de 3.5 g/kg/j avec 200 kCal/kg/j.

En 1982, l'OMS proposait dans son guide de traitement : 200 kCal/kg/j et 4.5 g de protéines/kg/j (4) [OMS, 1982], valeurs très proches de celles trouvées par le groupe du TMRU (Tropical Medical Research Unit) en se basant sur un calcul métabolique théorique [Waterlow, 1979; Picou, 1981].

D'autres expériences ont suivi, confirmant la validité d'un apport calorico-protéique proche de ceux mentionnés ci-dessus (voir Tableau 27).

La distribution de ces quantités se fait sous forme liquide ou semi-liquide. L'aliment de base est le lait de vache, mais sa densité énergétique est insuffisante et il est nécessaire d'y ajouter de l'huile végétale pour augmenter l'apport énergétique. Un peu de sucre est ajouté pour améliorer la sapidité du mélange tout en évitant le risque de diarrhée osmotique [OPS, 1987]. Le mélange Lait-Huile-Sucre (LHS) est devenu le produit de base pour toute réalimentation en cas de dénutrition au même titre que le soluté de réhydratation orale ou SRO pour la déshydratation [Parker et al, 1981; Fontaine et al, 1989; Hirschorn et Greenough, 1991]

Cependant la dénutrition peut entraîner une intolérance transitoire au lactose qui rend parfois problématique le traitement classique avec le mélange LHS [Wapnir, 1982; Vasquez-Garibay et Jimenez-Garcia, 1988].

Tableau 27. Apports calorico-protéiques pour le traitement des dénutritions sévères.

Auteurs	année	Kcalories/kg/jour	g protéines/kg/j
Trowell et al	1954	75	3.5
Senecal	1957-58		9-12
Waterlow	1961	150	3-4
Olson	1975	175	4
Gopalan	1975	200	3.5
Alleyne et al (Uganda)	1977 (1973)	150	4.2
Alleyne et al (Jamaica)	1977 (1975)	220	5.1
Waterlow	1979	200	4.7
Mac Lean et al	1980	125-175	2-3
OMS	1982	200	4.5
Briend	1985	200	4-6
Vasquez y Jimenez	1987	210-220	6.6
Jimenez y Trejos	1988	200	4
Monckeberg	1988	150	3-4
Fjeld et al	1989	170	4-5
Sanchez et al	1992	148	4.7
Waterlow	1992	200	5.7
Briend et Golden	1993	200	5.7
Chevalier et Belmonte	1993	200	5

En dehors des laits ou des produits lactés commerciaux exempts ou pauvres en lactose, plusieurs techniques rustiques utilisant des laits fermentés ont été utilisées avec succès pour éviter cette intolérance. Il en est ainsi du "soow", variété de lait fermenté utilisé au Sénégal [Beau et al, 1992] et d'un lait fermenté avec *Lactobacillus acidophilus*, utilisé dans le nord de l'Argentine [Leguizamon et al, 1988]. Le yaourt est un autre moyen de rendre plus digeste l'apport en lactose du lait [Martini et al, 1991]. Il donne des résultats comparables au "soow" avec l'avantage

d'une préparation industrielle bactériologiquement contrôlée mais pour un coût 3 fois plus élevé [Beau et al, 1992].

(*) Au niveau du CRIN, nous avons opté pour un mélange LHS avec un lait en poudre de fabrication industrielle locale : le Prélac® (PIL, Cochabamba) contenant un taux réduit de lactose par rapport à un lait entier en poudre (19.8% vs 38%) [Chevalier et Belmonte, 1993c].

Les données en énergie (kCal) et protéines du Tableau 27 représentent la base du traitement diététique au niveau des macronutriments. Ils ne doivent pas masquer l'apport diététique en micronutriments [Briend et al, 1993] ni les autres facettes du traitement du dénutri sévère sans lesquelles aucun traitement ne présente d'efficacité, quelle que soit sa valeur diététique.

4.1.1.3.3 déshydratation et infection.

Un autre aspect du traitement concerne le problème de la déshydratation et des infections. Cet aspect est largement expliqué dans le fascicule de l'OMS: "La malnutrition protéino-énergétique sévère: traitement et conduite thérapeutique" [OMS, 1982] ainsi que dans le traité de Nutrition pédiatrique de Suskind [Picou, 1981] et le guide pratique de Briend [1985]. La récente directive de la FAO rappelle que le processus de réhabilitation nutritionnelle devrait inclure systématiquement le traitement de l'infection [FAO, 1993].

4.1.1.3.4 traitement psychomoteur de l'enfant dénutri.

De nombreux travaux ont mis en évidence l'effet d'une dénutrition au cours des deux premières années de la vie sur le développement mental futur. Cet effet est certain mais controversé vu ses implications [Winick, 1969; Cravioto et Delicardie, 1975; Dobbing, 1976; Evans et al, 1980; Chavez et Martinez, 1980; Frankova, 1982]. L'OMS [1982] signale cette "détérioration du développement mental et psychologique de l'enfant" et précise que "le traitement de cet aspect est aussi important que le traitement des effets physiques...".

Pourtant peu d'équipes se préoccupent d'une récupération autre qu'anthropométrique. Golden et Jackson [1981] abordent brièvement le thème du retard du développement mental et signalent que : "l'aspect du traitement concernant la

stimulation psychomotrice est presque universellement déficient dans les centres qui traitent la malnutrition".

Grantham-MacGregor et al. [1987, 1992] démontrent qu'un programme de stimulation psychosociale durant la dénutrition sévère améliore significativement le niveau de développement mental par rapport à un groupe non-stimulé. Ils conseillent d'inclure cette stimulation dans le traitement et la réhabilitation des enfants dénutris.

A notre connaissance, seule l'équipe chilienne de l'INTA a intégré systématiquement une stimulation affective et psychosensorielle dans le traitement de la dénutrition grave [Monckeberg, 1988]. Les effets bénéfiques d'une telle stimulation dispensée dans le cadre d'un CRN se répercutent sur le gain staturo-pondéral et le développement psychomoteur, significativement améliorés par rapport à un groupe d'enfants dénutris hospitalisés (Tableau 28). Cette stimulation a également diminuée le nombre des épisodes infectieux durant la phase d'internement : 4.5 en milieu hospitalier contre 0.3 au centre.

Tableau 28. Evolution au cours du traitement de l'anthropométrie et du développement psychomoteur (adapté de Monckeberg, 1988).

	groupe	Admission	50 jours	100 jours	150 jours
déficit Poids(âge) en %	A	56	54	48	40
	B	55	36	21	16
déficit Taille(âge) en %	A	76	70	65	65
	B	82	50	32	21
dévelop ^t psychomoteur en fonction de l'âge	A	56	60	64	65
	B	55	71	80	85

groupe A: enfants traités à l'hôpital (n=80), groupe B: enfants traités au centre (n=80)

(*) Nous avons repris cette approche avec succès au niveau du CRIN de Cochabamba dès son ouverture début 1989, [Parent et al, 1991]. Nous résumons cette facette à notre avis indispensable du traitement par la formule: "Cucharón y Cariño", que nous pourrions traduire par "Alimentation et Affection".

Notre équipe a récupéré ces enfants dénutris graves grâce à un apport diététique approprié mais aussi grâce à une stimulation psychosensorielle et affective où tous les membres du groupe se sont impliqués.

Waterlow [1992] pour sa part utilise le terme de Cicely Williams de TLC pour "Tender Love Care".

4.1.1.4 Critères de sortie ou de fin de traitement

Trowell et coll. [1954] estimaient que le pronostic de récupération ne pouvait être évalué correctement, compte tenu des connaissances de l'époque. Au cours des années 70, le TMRU en Jamaïque proposa comme critère de sortie l'atteinte du poids idéal pour la taille [Waterlow, 1972]. Ce concept fut amplement divulgué à travers l'ouvrage d'Alleyne et coll.: "Protein-energy Malnutrition" [1977]. Ce concept fut repris par Picou dans le livre de Suskind: "Textbook of Pediatric Nutrition" [1981], largement diffusé dans ses versions anglaise et espagnole, régulièrement rééditées. Il fut ensuite divulgué au niveau français via un article de Golden et Jackson dans l'Encyclopédie Médico-chirurgicale [1981].

Ce critère de décharge d'un enfant dénutri quand il atteint un poids corporel égal ou proche du poids attendu pour sa taille [Picou, 1981] a été officialisé par l'OMS [1982] qui « considère que l'enfant est entièrement guéri et peut quitter l'établissement lorsqu'il atteint son poids normal pour sa taille ».

Beghin et Van Lerberghe [1989] proposent une courbe de "poids cible", basée sur le "poids correspondant au 50ème percentile de l'indice Poids (Taille) qui serait théoriquement atteint au bout de 13 semaines à partir de sa taille à l'admission". Cette courbe permet de suivre la récupération de l'enfant et de détecter toute anomalie de prise de poids.

Rivera et al. [1991] au niveau de l'INCAP, considèrent qu'un enfant dénutri est "récupéré" si son poids pour sa taille est supérieur à 90 pour cent de la norme de référence NCHS-OMS pour le poids (taille).

En 1992, Waterlow dans son dernier ouvrage: "Protein-Energy Malnutrition" pose la question de savoir s'il est nécessaire d'attendre qu'un enfant ait atteint 100 pour cent du poids pour la taille pour le faire sortir. En fonction des connaissances actuelles sur les risques liés, il estime que le critère de sortie est l'atteinte d'un poids égal à 80 pour cent du poids de référence pour la taille (p.181: "As far as present knowledge of risk goes, it seems reasonable to accept 80 per cent of reference weight for height").

Actuellement la majorité des auteurs s'accorde à reconnaître comme critère de sortie, de normalité ou de fin de traitement, l'atteinte d'un seuil anthropométrique. Cette estimation de la réhabilitation d'un enfant sur la base de sa croissance staturo-pondérale est aussi la conséquence de l'indigence en matériel et en personnel qualifié de la majorité des centres voire des hôpitaux des PVD.

Néanmoins, baser les critères de sortie sur un aspect purement anthropométrique, c'est évacuer d'autres facteurs (immunologiques, psychologiques, culturels, socio-économiques,...) souvent à l'origine des rechutes.

Plusieurs équipes ont tenté de défendre une approche plus large de la malnutrition. Pour Mata [1977] comme pour Reyes et al [1980] il s'agit d'une interaction multifactorielle entre l'hôte et son environnement qui nécessite une approche multidisciplinaire. Monckeberg [1988] confirme cette étiologie complexe et multifactorielle de la dénutrition.

Beghin et coll. [1988] ont même développé pour l'OMS, un guide d'élaboration d'un modèle causal qui est une arborescence intégrant dans une situation donnée ou pour un pays donné, tous les facteurs reconnus comme responsables partiels de l'état nutritionnel.

Les différentes listes établies [Amador et Hermelo, 1983; Briend et al, 1993] font ressortir l'importance des facteurs socio-économiques et familiaux. Pour Frankova [1982] c'est un problème complexe biologique et psychosocial. Viteri [1985] souligne l'aspect social de la malnutrition, avertissement d'un mauvais fonctionnement dans le micro et le macro-environnement de l'enfant dénutri.

Golden et Jackson [1981] estiment que "l'agression nutritionnelle n'est qu'une partie du syndrome de pauvreté où il existe souvent une privation émotionnelle, intellectuelle, culturelle avec des parents mal informés". Ils précisent "qu'une grande partie de la vie de ces enfants se passe en maladies et en infections."

Paradoxalement peu d'équipes en tiennent compte dans leur protocole de traitement et encore moins au moment de la sortie ou de la décharge du centre qu'il soit hospitalier ou du type CRN. Alleyne et coll. [1977] estiment qu'il faudrait maintenir l'enfant dans une structure hospitalière ou périhospitalière jusqu'à un stade où sa sortie ne mette plus en péril sa réhabilitation acquise généralement en 6 à 8 semaines.

(*) Au niveau du CRIN nous estimons qu'un poids adéquat pour la taille ne suffit pas à protéger un enfant retournant dans un environnement hostile déjà à l'origine de sa dénutrition. Notre démarche est de considérer un enfant comme "récupéré", non seulement s'il est apparemment sain au plan clinique et en voie de "normalisation" anthropométrique, mais aussi si nous pouvons le considérer guéri au niveau immunologique et psychologique [Parent et al, 1991].

4.1.1.5 Efficacité du traitement, le problème des rechutes.

Il y a 40 ans, Trowell et al [1954] ne pouvaient déterminer exactement les facteurs responsables de l'amélioration des enfants ni fournir un pronostic de récupération complète. Les effets à long terme étaient évoqués mais non prouvés. Trowell, à travers une revue de la littérature existante à cette époque, soulevait le problème des rechutes et concluait que le manque d'efficacité de la récupération ou la rechute dépendait avant tout d'un traitement diététique adéquat au niveau hospitalier, poursuivi au niveau familial.

Qu'il s'agisse d'un centre hospitalier (CH) ou d'un centre spécialisé type CRN, leur efficacité peut se juger à deux niveaux:

- ★ Durant la phase d'hospitalisation, l'efficacité peut être mesurée en fonction du taux de réduction de la mortalité intra-centre et de l'atteinte du (ou des) critère(s) de sortie, généralement un paramètre physique tel que le gain de poids ou la croissance.

- ★ Au-delà de cette phase d'hospitalisation, l'efficacité peut se mesurer aussi en fonction du taux de réduction de la mortalité à court ou moyen terme mais également en fonction du nombre de rechutes et de phases de ré-hospitalisation.

4.1.1.5.1 L'efficacité en terme de réduction de la mortalité

Maire [1993] dans l'évaluation faite pour la Banque mondiale estime la mortalité hospitalière et péri-hospitalière en Afrique à 50 pour cent jusqu'au début des années 80, les taux oscillent ensuite selon les centres. Cette mortalité ne devrait pas dépasser 10% au niveau hospitalier et devrait être de l'ordre de 5% dans les Centres de Réhabilitation Nutritionnelle.

Ifekwunigwe [1975] évalue de 20 à 40% les décès intra-hospitaliers et de 0 à 10% ceux au niveau des centres spécialisés. Relatant leur propre expérience, Keet et al

[1971] parlent de 26% de décès, MacLean et al [1980 b] signalent 23% de décès, Tolboom et al 1986] 25% et Coulter et al [1988] donnent des taux de mortalité respectivement de 14.5%, 19% et 35% pour le marasme, le kwashiorkor et la forme mixte.

La plupart s'accordent pour remarquer l'importance des décès au cours de la première semaine et leur origine infectieuse. MacLean et al [1980 b] signalent sur 61 cas de dénutrition grave, 14 décès dont 6 dans les 3 premiers jours pour septicémie et les 8 autres pour septicémie (6) ou pneumonie (2). Tolboom et al [1986], sur 218 enfants admis pour dénutrition grave, observent une mortalité moyenne de 25% avec 86% d'infections parmi les enfants décédés.

Peu d'études de suivi post-traitement ont été faites. Waterlow [1992] cite quelques études réalisées en Afrique montrant un taux de mortalité de 9 à 17 pour cent dans les 3 ans qui ont suivis la sortie de l'hôpital. Ces valeurs élevées sont sans rapport avec celles de Véghely [1950] cité par Trowell et al [1954] : sur 36 enfants traités, seulement 3 étaient encore en vie trois ans et demi après le traitement ! Dans cette étude, 23 enfants sur 33 sont morts des suites d'un processus infectieux : 9 infections respiratoires, 12 infections intestinales et 2 tuberculoses.

4.1.1.5.2 L'efficacité en terme de récupération.

Sur le court terme, la récupération est effective dans 70 à 80% des cas avec un taux de létalité entre 3 et 12% [Maire, 1993]. A long terme, l'appréciation est plus difficile car la majorité des centres ne procède à aucune évaluation de cet aspect.

La récupération d'une dénutrition sévère est évaluée essentiellement en terme de croissance surtout pondérale [Picou, 1981; Waterlow, 1992]. Selon Walker et Golden [1988], les enfants n'augmentent en taille qu'après l'atteinte d'au moins 85% de leur poids pour la taille, la récupération d'une croissance linéaire suit une récupération pondérale.

Pour l'OMS [1982], l'objectif à atteindre est un gain pondéral de 50 à 100 g par jour qu'il vaudrait mieux exprimer à fin de comparaison en g par kg de poids corporel et par jour.

Waterlow [1979] base ses calculs théoriques sur un gain pondéral de 20g/kg/j. Fjeld et al [1989] proposent différents apports calorico-protéiques en vue d'un gain de

poids modéré (4-6 g/kg/j) ou rapide (12-16 g/kg/j). Beau et al [1992] avec un mélange de lait fermenté, huile et sucre obtiennent 16g/kg/j. et Ashworth [1986] cite 2 cas: l'un à 17g/kg/j et l'autre à 9g/kg/j. Au niveau du CRIN, nous obtenons de 3 à 12 g/kg/j.

L'obtention d'un bon score de croissance pondérale peut devenir une obsession et occulter d'autres facteurs ou marqueurs de la réhabilitation nutritionnelle qui ne sont pas pris en compte. Il est évident qu'un diagnostic clinique ou même l'atteinte d'un seuil pondéral, voire une valeur calculée ou estimée dite "poids cible" n'intègre pas ces facteurs, les quelques exemples suivants montrent les limites d'une récupération essentiellement axée sur l'anthropométrie.

L'analyse faite par Ifekwunigwe [1975].sur une période de 12 mois après la sortie est présentée dans le tableau ci-dessous (Tableau 29)

Tableau 29. Etat nutritionnel 12 mois après la fin du traitement (Ifekwunigwe, 1975).

	traitement hospitalier	traitement CRN
décédés	15 - 40%	non précisé
identiques à la sortie	20 - 40%	10 - 20%
améliorés non guéris	0 - 40%	30- 50%
guéris	< 10%	30 - 60%

En Centre-Afrique, dans une étude portant sur 860 cas de malnutrition protéino-calorique traités dans un centre type CRN entre 1980 et 1986, Birem-Etchebes et Gonzalez [1988] signalent : 68% de guérison, 12% de décès et 20% de rechutes dont 45% récupérées soit une efficacité primaire de 68% et secondaire de 78%.

Reyes et al en Colombie [1980] ont suivi un groupe d'enfants traités pendant 4 à 6 semaines pour DNT sévère. Un an après le traitement, le bilan est le suivant :

Enfants normaux et classés Groupe I de Gomez et al [1956].....	67%
Enfants classés Groupe II.....	21%
Enfants classés Groupe III.....	7%
Enfants décédés.....	5%

Ces résultats permettent de constater qu'une "intervention nutritionnelle orthodoxe", dicit Ifekwunigwe [1975], entreprise en milieu hospitalier n'est pas satisfaisante en terme de résultats.

Dans la majorité des cas, la réhabilitation est insuffisante. La durée d'hospitalisation généralement trop courte, ne permet ni un gain de poids suffisant, ni une modification notable des conditions socio-économiques, ni une éducation efficace de la mère à l'hygiène et à la diététique [Golden et Jackson, 1981; Ifekwunigwe, 1975].

De même la récupération du développement mental est absente du bilan de l'efficacité d'un traitement pour la simple raison que cet aspect du traitement n'est pratiquement jamais pris en compte dans les centres [Golden et Jackson, 1981].

4.1.1.5.3 L'efficacité en terme de séquelles et de leur incidence sur les rechutes.

4.1.1.5.3.1 effet sur la croissance staturo-pondérale.

Paradoxalement c'est au niveau de la croissance staturo-pondérale, prise comme critère de récupération et d'efficacité du traitement, que les séquelles d'une malnutrition sont généralement rattrapées sur le moyen ou long terme [Keet et al, 1971; Richardson, 1975; Varma et al, 1984; Galler et al, 1987; Walker et Golden, 1988].

Des études longitudinales faites chez des enfants ayant été traités pour dénutrition grave en milieu hospitalier ou CRN et des enfants témoins sans épisodes de malnutrition grave mais issus de même milieu socio-économique ou des enfants de la même fratrie, ne montrent pas de différence significative de croissance.

Keet et al [1971] n'observent pas de différence significative ni en poids ni en taille après un contrôle du suivi à 5 ans et 10 ans. Richardson [1975] après un traitement hospitalier de 8 semaines et un suivi de ces enfants pendant 2 années après la fin du traitement, note une récupération complète de poids et de taille, 7 ans après le suivi. Rétrospectivement, Galler et al [1987] en étudiant la croissance actuelle d'enfants et d'adolescents de 11 à 18 ans, ayant eu ou non une dénutrition sévère au cours de leur première année de vie, n'observent pas de différence.

Varma et coll. [1984] ont suivi pendant 3 ans des enfants dénutris graves traités pendant 3 mois et des enfants non-dénutris issus des mêmes fratries. Ils n'ont pas observé de différence significative. Par contre les différences existent entre les familles ayant développé en leur sein un Marasme ou un Kwashiorkor ce qui pourrait confirmer l'étiologie différente de ces 2 types cliniques.

Richardson [1975] a travaillé sur 3 groupes d'enfants: dénutris, bien-nutris de la même fratrie et appariés non consanguins. Il signale l'absence de différence de croissance entre ex-dénutris et bien-nutris issus d'une même famille mais trouve la fratrie comparativement plus petite que les appariés sans lien biologique. Le milieu familial semble donc jouer un rôle complémentaire à prendre en compte en tant que facteur étiologique initial et en tant que facteur potentiel d'une rechute ou non d'un ex-dénutri.

4.1.1.5.3.2 effet sur le développement mental.

A la différence de la croissance, les séquelles persistent au niveau du développement mental. Cravioto et de Licardie [1975] ont mesuré le quotient intellectuel (QI) de 37 écoliers ayant souffert de DNT grave entre le sixième et le trentième mois et de leurs frères pris comme témoins : les ex-dénutris avaient un QI de 68.6 ± 13.4 contre 81.5 ± 17.2 pour leurs frères ($p < 0.01$) (Echelle de Wechler).

Le Tableau 30 adapté de Grantham-McGregor [1987] permet également de démontrer comment les séquelles au niveau mental persistent plus longtemps que celles au niveau anthropométrique : à 24 mois comme à 60 mois il n'existe pas de différence significative entre les 3 groupes pour le poids (taille) alors que les différences sont toujours significatives à 1% pour le test de Griffiths.

Tableau 30. Evolution de l'anthropométrie et du développement mental au cours des 60 mois de suivi après la sortie du Centre. (adapté de Grantham-McGregor , 1987)

suivi (mois)	Poids (taille) en %			Taille (âge) en %			Echelle de Griffiths *		
	DNT ss	DNT av	BNT	DNT ss	DNT av	BNT	DNT ss	DNT av	BNT
24	95.2	96.4	96.7	92.2	91.0	99.7	78.8	97.4	95.9
36	92.3	94.0	96.6	90.1	92.9	97.6	84.8	94.3	97.8
48	93.6	95.3	95.0	92.8	93.4	99.5	83.2	93.2	98.4
60	93.2	94.2	92.9	93.1	94.1	100.0	78.1	86.1	93.2

effectifs: DNT ss : 16; DNT av : 18; BNT : 20.

DNT ss: enfants dénutris sans intervention psychosensorielle,

DNT av: enfants dénutris bénéficiant de l'intervention,

BNT : enfants bien-nutris, témoins.

De nombreux auteurs ont également montré l'effet de la dénutrition sur le développement mental [Winick, 1969; Cravioto et De Licardie, 1975; Dobbing, 1976; Grantham-McGregor et al, 1978; 1989; Evans et al, 1980; Chavez et Martinez, 1980; Frankova, 1982], mais il est souvent difficile de départager le facteur "dénutrition" de celui "environnement défavorable".

Pour tenter de contrôler cet aspect environnemental, Champakam et coll. [1968] ont testé 19 écoliers de 8 à 11 ans ayant souffert de DNT entre 18 et 36 mois et ont apparié chaque ex-dénutri avec 3 témoins de même âge, sexe, religion, caste, niveau socio-économique, dimension familiale, ordre de naissance et niveau d'éducation des parents; le niveau d'activité intellectuelle était significativement plus bas chez les ex-dénutris.

L'Intitut Mexicain de Nutrition a beaucoup travaillé sur tous les problèmes de la nutrition et du développement infantile, notamment Chavez et Martinez [1980] qui ont tenté d'expliquer les interactions de l'enfant avec son milieu pouvant conduire à une diminution des capacités mentales (voir Figure 6).

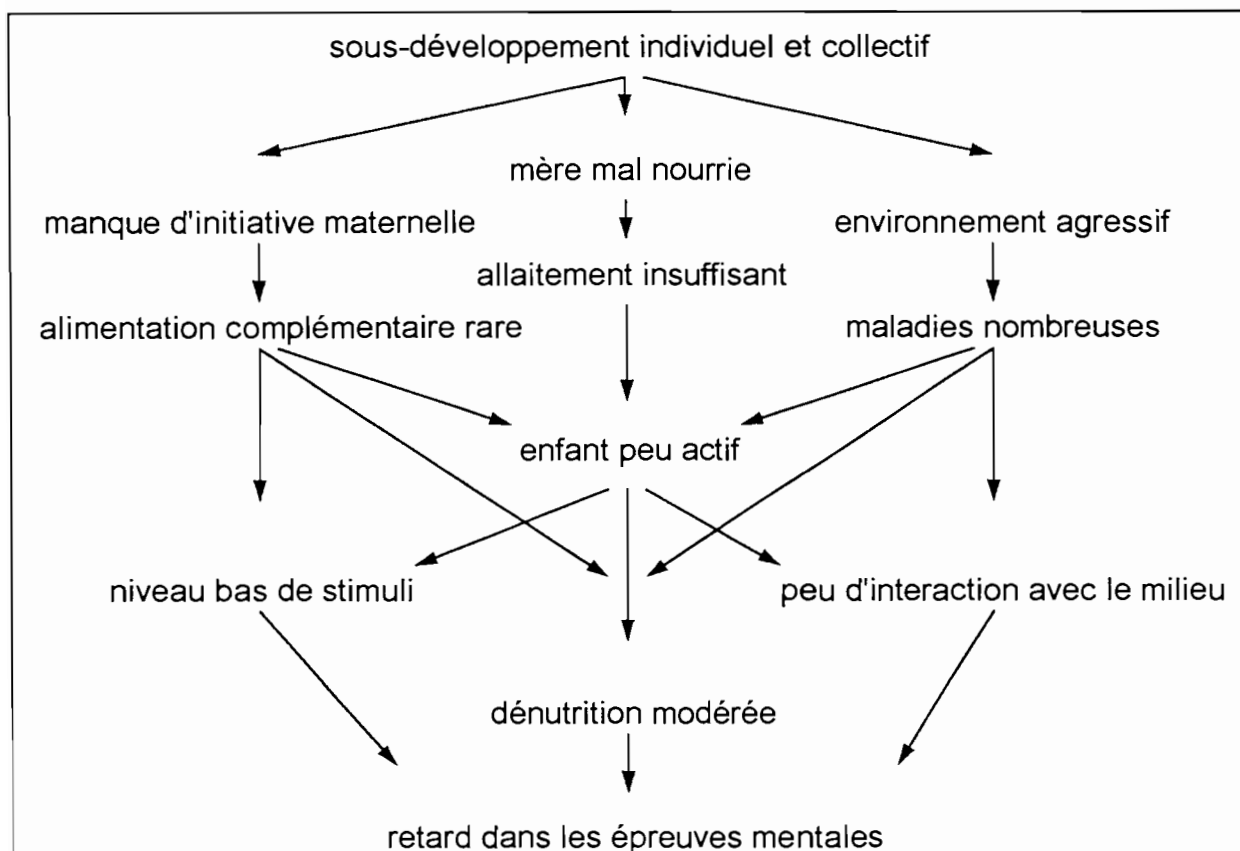
Pour Chavez et Martinez [1980]: "un enfant module son environnement et celui-ci, à son tour, module l'enfant."

Malgré ces preuves de séquelles souvent irréversibles au niveau du développement mental de l'enfant dénutri, quelle que soit l'étiologie de cette dénutrition, cet aspect de la dénutrition est rarement pris en compte pour juger de l'efficacité du traitement.

Il en est de même de l'évaluation du système immunitaire alors que l'effet de la malnutrition sur l'immunité est connu depuis longtemps (chapitre précédent) et qu'il peut exister des séquelles au niveau immunologique d'une dénutrition sévère [Dutz et al, 1976; McMurray et al, 1981b; Spierer et al, 1981], même en cas de récupération clinique [Schlesinger et Stekel, 1974; Cruz et al, 1987].

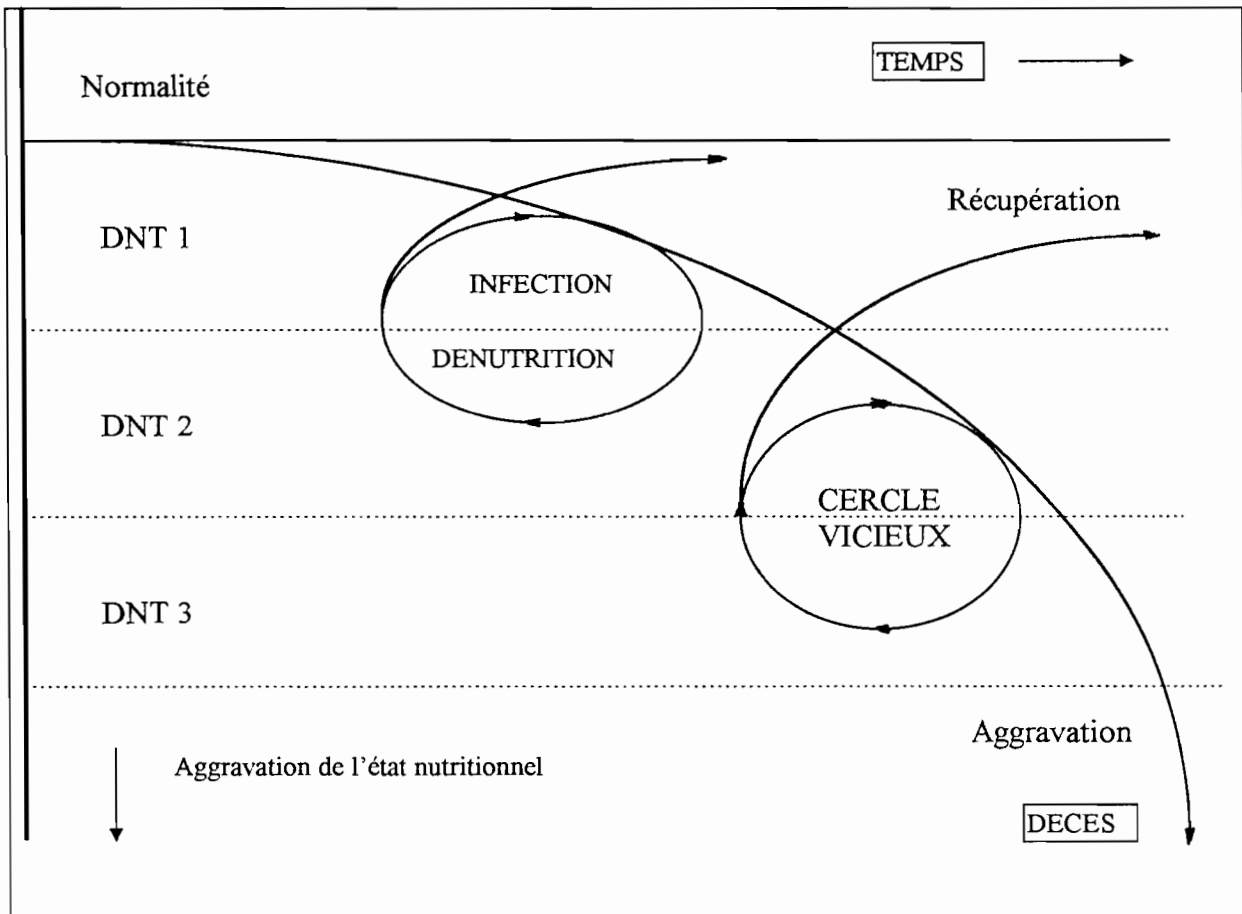
Au delà du traitement des infections responsables d'une partie importante des décès parmi les dénutris graves [MacLean et al, 1980 b; Tolboom et al, 1986], nous avons vu qu'un enfant dénutri est aussi un enfant immunodéprimé. On peut donc concevoir qu'une réhabilitation incomplète au niveau nutritionnel puisse l'être aussi au niveau immunitaire.

Figure 6. Impact sur le comportement des causes biologiques et sociales [adapté de Chavez et Martinez, 1980]



Dans ce cas le retour de l'enfant à des conditions de vie défavorables est un facteur important de rechute. L'enfant retourne dans son environnement socio-économique et biologique d'origine avec des moyens de défense amoindris. La moindre agression et l'enfant entrera alors rapidement dans un système de rechutes à répétition. C'est ce fameux cercle vicieux de la dénutrition-infection que nous assimilerions plus à une spirale descendante (Figure 7). Chaque épisode du couple dénutrition-infection diminue l'état des réserves corporelles et diminue les chances d'en sortir vivant avec plus ou moins de séquelles.

Figure 7. Spirale morbide de la dénutrition et des infections récurrentes.



4.1.2 le suivi immunitaire lors de la renutrition.

4.1.2.1 Effets d'un traitement classique sur l'immunité.

Les effets d'une renutrition dite classique sur les éléments du système immunitaire sont de deux sortes : ceux observés durant la phase d'hospitalisation et ceux observés à plus longue échéance, après la sortie de l'enfant et son retour dans un environnement à l'origine de sa dénutrition.

Les résultats des études réalisées sont difficilement comparables car les paramètres utilisés (durée du traitement, temps écoulé depuis la fin du traitement, estimation du système immunitaire) sont très variables d'une étude à l'autre.

Activité phagocytaire : Bhaskaram et al [1980], 12 ans après une enquête sur la vitamine A, réutilisent les données anthropométriques et recherchent les enfants ayant eu un retard de croissance staturale lors de l'enquête. Ils n'observent aucune différence significative des résultats d'activité bactéricide actuelle selon la classification Taille (âge) antérieure. De même, Spierer et al [1981] ne trouvent pas

de différence significative de l'activité phagocytaire par le test NBT (Nitroblue Tetrazolium) entre ex-dénutris et témoins quelques années après l'épisode de dénutrition.

Immunité humorale : Geefhuysen et al [1971] signalent de fortes variations après 3 semaines de traitement. A court terme McMurray et al [1980a] observent un an après la sortie, des IgM plus élevées et peu de variations pour les autres Immunoglobulines. A long terme Bhaskaram et al [1980] ne trouvent aucun changement, alors que Spirer et al [1981] notent des IgM plus basses.

Immunité cellulaire : Reconnue comme la plus atteinte en cas de dénutrition (revoir chapitre précédent), les résultats abondent mais restent discordants compte tenu de la diversité des marqueurs utilisés et de l'absence de standardisation.

Pour les tests cutanés avec le DNCB (dinitrochlorobenzène), Parent et al [1974] observent une réaction positive chez 42% des enfants en 20 jours et chez 76% en 30 jours. Selon Koster et al [1981] la restauration a lieu entre 10 et 38 jours mais reste en partie incomplète chez les enfants ayant un taux de protéines sériques inférieur à 5.5 g/100ml. Fakhir et al [1989] notent une normalisation des résultats avec le DNCB chez 75% des patients au bout de 4 à 6 semaines. Schlesinger et Steckel [1974] trouvent quelques individus négatifs parmi ceux testés à nouveau entre 6 et 24 mois après la fin du traitement. Au cours d'un contrôle effectué de 1 à 5 ans après, Dutz et al [1976] trouvent un résultat normal.

La stimulation lymphocytaire par des mitogènes tel que la PHA (phytohémagglutinine) donne des indications voisines de la réaction au DNCB [Bhasharam et al, 1980; Parent et al, 1974]. L'expérience menée par McMurray, Watson et Reyes [1981] avec les mitogènes diffère un peu des modèles habituels et apportent d'autres informations. Ils notent tout d'abord très peu de différences durant les 4 à 5 semaines de traitement hospitalier entre les valeurs à l'admission et à la sortie surtout pour la PHA. Au cours d'un suivi régulier de ces enfants sur 52 semaines, ils observent une montée significative du taux de lymphocytes stimulés au cours des 2 premières semaines puis en l'espace d'un an, un retour à des valeurs voisines de celles de l'admission !

Parmi les auteurs qui ont suivi l'évolution des lymphocytes T via le test des rosettes, McFarlane [1976] observe une remontée régulière des cellules T en 10 semaines de

traitement, mais sans récupération des taux observés chez des enfants sains (Figure 8). Cruz et al [1987] observent une remontée des taux sur 4 semaines mais sans atteinte des valeurs contrôles. Cette remontée des taux de cellules formant des rosettes (CFR) est stimulée par la thymosine fraction 5 (F5) (figure 9). Fakhir et al [1989] chez des enfants hospitalisés 2 à 3 semaines puis suivis à domicile 4 à 6 semaines signalent une quasi normalisation des pourcentages de cellules T.

Figure 8. Evolution lymphocytes T (MacFarlane)

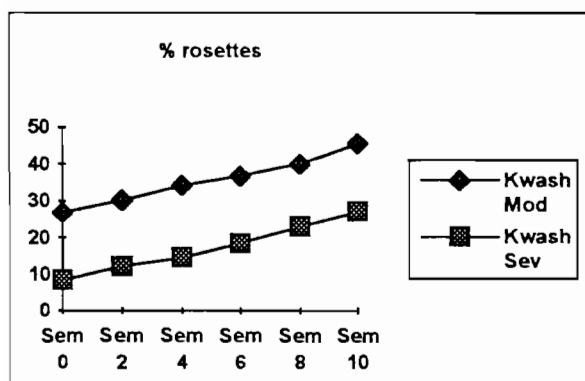
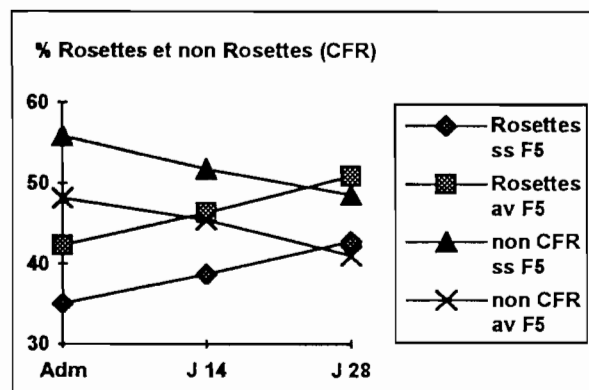


Figure 9. Evolution lymphocytes T (Cruz)



A long terme, Bhaskaram et al [1980] trouvent un taux de cellules T diminué significativement parmi les enfants classés 12 ans auparavant comme ayant eu le plus grand retard de taille.

Chandra [1983a] observe après 4 à 8 semaines de traitement des pourcentages de cellules T voisines de celles des enfants témoins. L'utilisation des ACM pour les sous-populations lymphocytaires T3 (CD3), T4 (CD4) et T8 (CD8) permet de montrer une baisse initiale très forte des T3 et des T4 et une légère baisse des T8; et en fin de traitement des valeurs non significativement différentes de celles du groupe témoin [Chandra et al, 1982; Chandra, 1983a].

Au cours de la phase de réalimentation, le rapport T4/T8 initialement de 0.87 s'inverse et devient similaire à celui du groupe témoin: 1.86 vs 1.98 [Chandra et al, 1982]. Selon Chandra [1983a], l'atteinte au niveau des lymphocytes se fait essentiellement au niveau des T4 (auxiliaires), responsable de la coopération T - B.

Chandra [1983a] signale qu'après 6 à 8 semaines de traitement diététique, l'activité du Facteur Thymique Sérique augmente et atteint pratiquement celle du groupe

contrôle, inversement l'activité de l'enzyme TdT baisse sans pour autant atteindre le niveau du groupe contrôle.

Cruz et al. [1987] suivent l'évolution des différents types de cellules formant ou non des Rosettes, assimilant les cellules formant des rosettes complètes aux cellules T matures et les rosettes petites ou incomplètes à des cellules immatures [Keusch et al, 1987]. En l'espace d'un mois de traitement hospitalier, il y a augmentation régulière des rosettes-E et diminution des petites rosettes ainsi que des lymphocytes ne formant pas de rosettes. L'incubation en parallèle en présence de thymosine fraction 5, permet d'accentuer les observations précédentes et de les rapprocher de la normale (figure 4). Ces observations rejoignent celles connues d'une atrophie thymique et du rôle du thymus dans la maturation lymphocytaire.

Via des radios thoraciques effectuées mensuellement chez des enfants suivis durant 2 ans, Dutz et al [1976] et Ghavami et al [1979] montrent l'atrophie du thymus à la suite d'épisodes de gastro-entérites ayant conduit au marasme, puis la récupération d'une taille normale au cours du traitement en même temps que la normalisation des autres marqueurs de l'IMC. Deux enfants décédés avec une absence d'ombre thymique au niveau radiologique présentaient à l'autopsie une atrophie thymique très marquée. McMurray et al [1981a] signalent la normalisation au cours du traitement d'un autre organe lymphoïde: les amygdales.

4.1.2.2 L'expérience CLAPSEN.

4.1.2.2.1 les acquis.

Les travaux menés au Sénégal et en France par des chercheurs de l'ORSTOM nous ont permis d'établir la liste suivante des effets de la dénutrition sur l'immunité :

- ★ confirmation à l'autopsie d'une atrophie thymique allant jusqu'à une quasi disparition de la glande, véritable "thymectomie nutritionnelle" [Ziegler et al, 1986; Jambon et al, 1988].

- ★ observation *in situ* d'une atteinte thymique liée aux marqueurs anthropométriques même en cas de dénutrition modérée [Ziegler et al, 1986] et quasi disparition du thymus en cas de dénutrition grave [Jambon et al, 1986; 1989].

★ localisation immuno-histologique d'une hormone thymique: le Facteur Thymique Sérique (FTS) ou Thymuline au niveau des corpuscules de Hassall et des cellules réticulo-épithéliales [Jambon et al, 1981; 1988].

★ corrélation significative entre la taille du thymus et sa concentration en FTS [Jambon et al, 1988;1989].

★ diminution des taux des sous-populations lymphocytaires, plus particulièrement des CD3 et CD4 marqués avec les ACM OKT3 et OKT4 et inversion du rapport T4/T8 [Wade et al, 1988].

Au niveau technique, nous disposions au départ de la validation d'une technique de mesure non-invasive et quantitative du thymus par échographie [Ricard, 1985].

4.1.2.2.2 hypothèse.

A partir de l'axiome: "un enfant dénutri est aussi un enfant immunodéprimé", nous avons émis l'hypothèse qu'une récupération anthropométrique partielle entraîne *ipso facto* une récupération immunitaire incomplète.

Notre démarche a été de considérer un enfant comme "récupéré" à partir du moment où non seulement nous pouvions le considérer comme apparemment sain au plan clinique et en voie de "normalisation" anthropométrique, mais aussi guéri au niveau immunologique et psychologique [Parent et al, 1991]. Ceci nous a amené à créer, au sein de l'hôpital materno-infantile "German Urquidi" de Cochabamba, un Centre pour la Récupération Immunitaire et Nutritionnelle (CRIN).

4.1.2.2.3 Mode de fonctionnement du CRIN.

Selon Reyes et coll. [1980] : " Le mécanisme biologique par lequel une intervention nutritionnelle peut exercer un effet bénéfique à long terme pour briser le cycle malnutrition-infection, inclut : la réduction du fardeau des maladies infectieuses, l'augmentation de l'efficacité de l'utilisation des nutriments et la récupération de fonctions immunitaires normales. De plus des facteurs sociologiques tels que: l'augmentation de la conscience parentale vis à vis de l'enfant renutri et une amélioration des connaissances de base en nutrition, peuvent aussi jouer un rôle".

Cela correspond parfaitement à l'approche multidisciplinaire du CRIN que nous avons résumée par l'acronyme CLAPSEN signifiant:

Clinique
Laboratoire
Anthropométrie
Psychologie
Sociologie
Education (et soins: Enfermera)
Nutrition

Les éléments indispensables à la partie technique sont présentés au sous-chapitre {4.1.2.2.5.1}. Pour de plus amples informations notamment sur les aspects cliniques, psychologiques, sociologiques et soins infirmiers et sur le principe d'un traitement intégral de la dénutrition tel que nous le concevons, on peut se reporter au document "Del niño desnutrido a la comunidad", conclusions du SIRIN [Parent et al, 1991] ainsi qu'au numéro spécial de la revue du CIE : l'Enfant en Milieu Tropical (1993, n°208-9) inspiré du travail du CRIN [Pelletier, 1994].

Une des particularités du CRIN a été d'introduire au niveau hospitalier, le troc, pratique très développée en zone andine. Nous nous sommes tout d'abord affranchis de l'aspect financier grâce à un complément de financement extérieur provenant d'une organisation non-gouvernementale (ONG). Au moment de l'admission, lors de l'entrevue avec les parents, le CLAPSEN propose l'hospitalisation gratuite de l'enfant en échange de l'obligation faite à la mère de consacrer une journée hebdomadaire au CRIN pour y apprendre les rudiments d'hygiène. L'encadrement de la mère durant cette journée est à la charge essentiellement de la psychologue, de la sociologue faisant aussi office d'assistante sociale, de la diététicienne et des aides-soignantes.

Par ailleurs, grâce aux dons du Programme alimentaire mondial et aux associations locales de mères (Club de Madres), durant les dix mois de suivi extra-hospitalier, à chaque visite de contrôle, la mère reçoit (en théorie pour l'enfant) un complément de l'alimentation de base traditionnelle. Au niveau des quantités, ce complément incitatif mais non substitutif, permet de "tamponner" l'impact du retour au foyer d'une bouche supplémentaire à nourrir...

4.1.2.2.4 bilan immunitaire initial.

Deux études préliminaires réalisées à Cochabamba, dans la zone des vallées hautes andines (altitude moyenne 2500m), l'une chez des enfants préscolaires en milieu rural et l'autre chez des enfants hospitalisés pour dénutrition grave ont permis de fixer les bases de notre étude du suivi immunitaire lors d'une réhabilitation suivant les normes classiques clinique et nutritionnelle.

a) étude préliminaire n°1.

L'objectif principal de ce travail était de confirmer, dans notre zone de travail, les relations déjà observées au Sénégal par Ricard [1985] entre paramètres anthropométriques et taille du thymus par échographie.

Les principaux résultats sont présentés dans le chapitre 3.3.2 : effets de la dénutrition sur le thymus {3.3.2.2.4} et repris dans le Tableau 20 et le Tableau 32.

Tableau 31 . Taille du lobe thymique gauche selon la classification de Gomez

Poids (âge) NCHS	>90% (normal)	>75% (grade 1)	>60% (grade 2)	<60% (grade 3)
Effectif	58	56	19	3
Superficie (mm ²)	370.3 ± 139.3 *	313.4 ± 139.3 *	227.1 ± 146.3	164.6
Epaisseur (mm)	13.3 ± 4.1	12.9 ± 4.8 *	9.8 ± 5.9	6.8

(moy ± ET), * différence significative (p< 0.05) avec la cellule suivante de la même ligne.

Ce premier tableau selon la classification de Gomez et al [1956] est donné à titre indicatif compte tenu du grand nombre de services hospitaliers utilisant encore cette classification de la dénutrition au niveau latino-américain.

Tableau 32. Superficie du lobe thymique gauche selon la classification de Waterlow

Paramètres anthropométriques	Taille (âge) ≥ 90% médiane	Taille (âge) <90% médiane
Poids (taille) ≥ 90% médiane	349.2 ± 145.5 (n=87)	328.2 ± 153.5 (n=22)
seuil de signification	p< 0.01	p< 0.05
Poids (taille) < 90% médiane	249.8 ± 110.8 (n=17)	199.0 ± 127.9 (n=10)

(moyenne ± écart type), superficie de l'image échographique corrigée en mm².

Par rapport à notre démarche au sein du CRIN, le principal intérêt de ce travail a été de montrer quelle était la superficie moyenne du thymus chez des enfants

considérés bien-nutris selon la classification de Waterlow [1972]. Cette valeur de superficie thymique de 350 mm² a donc été prise comme valeur moyenne normale et comme le seuil à atteindre à partir duquel on peut considérer un enfant dénutri comme ayant récupéré au niveau immunitaire selon ce critère.

Ce travail a fait l'objet d'une communication affichée et orale au Congrès latino-américain de Nutrition, Viña del Mar, 1988 publié sous la référence :

Chevalier Ph, Choqueticlla F, Zembrana M, Parent G, Dhenin JM, Antezana A, Jambon B. "Relación entre el tamaño del timo y los parametros antropométricos en niños menores de 6 años", Rev Chil Nutr, 1988; 16(2): 227 (Abstract 266).

b) étude préliminaire n°2.

Le but de ce travail était d'établir les valeurs de base des paramètres anthropométriques et immunologiques chez des enfants dénutris hospitalisés dans les 2 hôpitaux pédiatriques de Cochabamba et de les comparer avec un groupe d'enfants témoins en consultation extérieure de contrôle, non-dénutris (voir Tableau 33 et Tableau 34).

Tableau 33. Paramètres cliniques et nutritionnels des enfants étudiés

Groupe :	Dénutris	Contrôles
Nombre de patients	42 (23M-19F)	15 (6M-9F)
Etat nutritionnel	Dénutris	Bien nutris
Marasme	13	.
Kwashiorkor	16	.
Kwashiorkor - Marasmique	13	.
Fièvre	17	0
Oedème	29	0
Déshydratation	42	0
Infections pulmonaires	8	0
Age (mois)	16.9 ± 0.8	21.9 ± 2.4
Poids (taille) (%NCHS)	73.3 ± 1.6	105.1 ± 3.6
Poids (âge) (%NCHS)	63.4 ± 1.8	96.9 ± 4.0
Taille (âge) (%NCHS)	92.4 ± 0.9	96.2 ± 0.9
Circonfér.brachiale (âge) (%)	68.2 ± 1.3	94.9 ± 2.3
Périmètre céphalique (cm)	43.8 ± 0.3	45.9 ± 0.5
Pli cutané tricipital (mm)	4.9 ± 0.9	9.1 ± 0.5

Résultats: Moyenne ± SEM.

Tableau 34. Superficie de l'image échographique du lobe thymique gauche

Sujets	Effectif	SURFACE (mm ²)
Enfants témoins	15	446.3 ± 19.3
Enfants dénutris	42	48.1 ± 4.7 ***

Résultats: Moyenne ± SEM, *** différence significative p <0.001.

Malgré la forte variabilité des mesures échographiques due à la difficulté de fixer l'image toujours au même moment en fonction des contractions cardiaques, la différence de superficie de l'image échographique du lobe gauche thymique est très significative. nous pouvons voir que l'image échographique varie en gros d'un facteur 10 entre le groupe des enfants dénutris et celui des bien-nutris.

Les prélèvements sanguins ont permis d'effectuer un dosage en immuno-fluorescence indirecte (IFI), des sous-populations lymphocytaires CD3, CD4, CD6, CD8 et CD21 avec les anticorps monoclonaux (ACM) : OKT3, OKT4, OKT6, OKT8 et OKB7. En parallèle un essai d'incubation *in vitro* des lymphocytes en présence de thymuline a été effectué (voir Tableau 35 et Tableau 36).

Le texte complet de ce travail a fait l'objet de la publication suivante en annexe 11 :

Parent G, Chevalier Ph, Zalles L, Sevilla R, Bustos M, Dhenin JM, Jambon B. In vitro lympho-differentiating effects of thymulin (Zn-FTS) on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children. Am J Clin Nutr ,1994; 60: 274-278.

Tableau 35. Distribution (en pour cent) des sous-populations lymphocytaires selon l'état nutritionnel de l'enfant.

<i>Groupes (CD) =></i>	<i>CD3</i>	<i>CD4</i>	<i>CD1a</i>	<i>CD8</i>	<i>CD4/CD8</i>	<i>CD21</i>
Enfants bien nutris (15)	61.7 ± 1.3 a	41.7 ± 1.3 a	7.8 ± 0.8 a	27.3 ± 1.3 a	1.53 ± 0.08 a	31.8 ± 0.9 a
Marasme (13)	49.6 ± 2.4 b	37.1 ± 4.0 ab	24.2 ± 2.5 b	29.5 ± 1.1 a	1.26 ± 0.13 ab	33.7 ± 1.8 ab
Kwashiorkor (16)	52.8 ± 1.2 b	37.8 ± 1.1 b	27.7 ± 1.1 b	29.9 ± 1.7 ab	1.26 ± 0.08 b	32.6 ± 2.1 ab
Marasmique-Kwashiorkor (13)	50.9 ± 1.6 b	37.1 ± 2.0 ab	30.9 ± 2.2 b	34.4 ± 1.9 b	1.08 ± 0.06 b	36.0 ± 1.7 b

Résultats: moyenne ± SEM.,

(a,b) dans une même colonne, les valeurs sans lettre commune sont significativement différentes, (p<0.001 pour les groupes -cluster- CD3 et CD1a).

Tableau 36. Effet d'une incubation en présence de thymuline sur les sous-populations lymphocytaires (en %)

<i>Groupes (CD)</i>	<i>CD3</i>	<i>CD4</i>	<i>CD1a</i>	<i>CD8</i>	<i>CD4/CD8</i>	<i>CD21</i>
Enfants dénutris (42)						
incubation RPMI	51.3 ± 1.0	37.8 ± 1.0	27.7 ± 1.0	31.1 ± 1.0	1.22 ± 0.05	33.9 ± 1.1
RPMI Thymuline	55.6 ± 1.1	43.4 ± 1.4	15.2 ± 0.8	34.9 ± 0.9	1.24 ± 0.06	34.6 ± 1.4
Seuil de signification	p <0.01	p <0.01	p <0.001	p <0.01	NS	NS
Enfants témoins (15)						
incubation RPMI	61.7 ± 1.3	41.7 ± 1.3	7.6 ± 0.8	27.3 ± 1.3	1.53 ± 0.08	31.8 ± 0.9
RPMI Thymuline	65.1 ± 1.2	46.4 ± 1.2	3.0 ± 0.3	29.1 ± 1.1	1.59 ± 0.07	32.2 ± 0.8
Seuil de signification	NS	p <0.05	p <0.001	NS	NS	NS

Résultats: Moyenne ± SEM,

NS: Différence Non Significative.

Les apports de cette étude résumée dans les tableaux précédents sont les suivants:

★ Il existe une atrophie thymique importante chez les enfants dénutris sévères, indépendamment de toute différenciation clinique. Le rapport de superficie entre les 2 groupes (dénutris, témoins) est pratiquement de 1 à 10 (48.1 vs 446.3).

★ La MPE, indépendamment de toute différenciation clinique, se caractérise au niveau des sous-populations lymphocytaires par un taux significativement abaissé de lymphocytes matures (CD3) (51.3 vs 61.7%), de lymphocytes auxiliaires (CD4) (37.8 vs 41.7%) et un taux de lymphocytes immatures (CD1) 3 à 4 fois plus élevé chez les enfants dénutris (27.7% vs 7.8%). Il n'existe pas d'effet au niveau des lymphocytes B (CD21).

★ Il existe un effet lymphodifférenciateur de la thymuline. L'incubation *in vitro* diminue de moitié le taux de lymphocytes immatures (CD1) provenant du sang périphérique des enfants dénutris et augmente significativement les sous-populations CD3, CD4 et CD8. Par contre cette hormone semble sans effet au niveau des lymphocytes B (marqueur CD21).

Nous pouvons signaler également l'existence d'un effet résiduel de cette hormone chez les enfants témoins où l'incubation en présence de thymuline diminue aussi les taux de lymphocytes immatures et augmente les lymphocytes auxiliaires.

4.1.2.2.5 suivi immunitaire.

4.1.2.2.5.1 Modalités d'hospitalisation.

Recrutement : Les enfants sont recrutés parmi les enfants dénutris graves hospitalisés à l'hôpital materno-infantile "German Urquidi" de Cochabamba soit pour un problème de dénutrition pure, soit pour une dénutrition consécutive ou liée à une infection respiratoire ou des épisodes diarrhéiques répétés. Les processus infectieux sont traités avant leur entrée au CRIN pour éviter toute contamination des autres enfants du service en cours de traitement. Les enfants sont hospitalisés pour une durée minimale de 9 semaines (2 mois environ).

Traitement diététique : Durant leur séjour, les enfants reçoivent une alimentation répartie en 4 phases [voir détails dans Chevalier et Belmonte, 1993c].

- phase aiguë (environ 1 semaine) : mélange de lait pauvre en lactose, d'huile végétale et de sucre apportant de 90 à 150 kcalories et 1.0 à 2.5 g de protéines par kg de poids corporel et par jour, en fonction du type clinique et de la gravité de la dénutrition,
- phase transitoire (environ 1 semaine) avec augmentation progressive des apports,
- phase dite de "bombardement calorico-protéique" (environ 6 semaines) apportant 200 kcalories et 5 g de protéines par kg de poids corporel et par jour,
- phase de préparation à l'alimentation extérieure (environ 1 semaine).

Suivi clinique et anthropométrique : Les enfants sont suivis quotidiennement sur le plan clinique et reçoivent une stimulation psychoaffective à la charge du groupe correspondant [voir Parent et al, 1991].

Les mesures anthropométriques sont faites au moins une fois par semaine en même temps que l'échographie du thymus. Elles peuvent être répétées si nécessaire dans le cours de la semaine. En dehors de ces mesures, les enfants sont pesés tous les jours par l'infirmière de service pour le calcul des apports diététiques.

Parmi les diverses mesures anthropométriques possibles (voir chapitre 2), nous avons retenu pour cette étude:

- le poids en fonction de la taille exprimé en pour cent de la médiane NCHS,
- le pli cutané tricipital,
- la superficie oséo-musculaire,
- le rapport des périmètres brachial sur céphalique ou indice de Kanawati-MacLaren.

Laboratoire : Les examens de laboratoire avec prélèvement sanguin sont effectués à l'entrée dans le service, après cinq et neuf semaines. Les sous-populations lymphocytaires sont déterminées par immunofluorescence indirecte (FITC) avec les anticorps monoclonaux OKT3, OKT4, OKT6, OKT8 et OKB7 de chez Ortho-Mune correspondants aux groupes CD3, CD4, CD1, CD8 et CD21.

Le suivi immunitaire selon les deux critères immunologiques précédemment retenus a donc été effectué au cours des 9 semaines d'hospitalisation au CRIN parallèlement à l'évolution des principaux marqueurs anthropométriques de la récupération clinico-nutritionnelle.

En ce qui concerne l'immunité à médiation cellulaire, nous avons retenu les sous-populations CD3 et CD1 (ACM : OKT3 et OKT6) dont l'estimation fut faite à trois moments cruciaux de l'évolution de ces enfants : à l'entrée dans le service, au bout d'un mois de réhabilitation et à leur sortie après neuf semaines de traitement. De même que pour les travaux précédents nous avons effectué aussi un essai d'incubation en présence de milieu RPMI seul ou enrichi en thymuline.

4.1.2.2.5.2 Résultats:

Une première partie de nos résultats a fait l'objet : d'une communication présentée au symposium "malnutrition et immunité" du XX Congrès Mondial de Pédiatrie (Rio, septembre 1992, Abstract book, code 18-4) et de l'article suivant en annexe 12 : Chevalier Ph, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G. Study of thymus and thymocytes in bolivian preschool children during recovery from protein energy malnutrition. Journal of Nutritional Immunology, 1994; 3(1): 27-39.

Les tableaux suivants (Tableau 37 et Tableau 38), présentent la cinétique de récupération des enfants dénutris selon les critères nutritionnels et immunologiques retenus aux trois périodes clés de l'hospitalisation au CRIN.

Tableau 37. Evolution des paramètres anthropométriques au cours des 9 semaines d'hospitalisation au CRIN

Temps d'hospitalisation	Semaine 0	Semaine 5	Semaine 9
nombre d'enfants	45	44	44
Age (mois)	16.4 ± 8.2	17.6 ± 8.3	18.6 ± 8.3
Poids (kg)	6.5 ± 1.9 **	7.7 ± 2.2 N	8.4 ± 2.2
Taille (cm)	69.5 ± 7.6 N	70.5 ± 7.4 N	71.6 ± 7.3
Périmètre Brachial (cm)	10.8 ± 1.8 **	12.4 ± 1.7 *	13.3 ± 1.8
Poids (taille) %NCHS	79.1 ± 8.8 **	90.6 ± 9.6 N	93.2 ± 16.8
Z-score	-2.2	-1.0	-0.5
Rapport Bras/tête x1000	252 ± 34 ***	284 ± 32 *	302 ± 31
Pli cutané tricipital (mm)	4.8 ± 2.0 **	6.7 ± 2.0 *	7.6 ± 2.0
Aire oséo-musculaire (cm ²)	7.0 ± 1.9 **	8.6 ± 2.1 *	9.7 ± 2.4

moyenne ± écart-type

Seuil de signification: NS. Non Significatif, * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

Tableau 38. Evolution des paramètres immunologiques durant l'hospitalisation CRIN

Temps d'hospitalisation	Semaine 0	Semaine 5	Semaine 9
nombre d'enfants	44	38	37
Superficie Thymus (mm ²)°	38.9 ± 3.2 ***	193.4 ± 18.5 ***	348.7 ± 21.1
nombre d'enfants	45	40	35
OKT3 (%) RPMI	60.2 ± 5.6 ***	64.9 ± 4.9 *	67.4 ± 4.1
OKT6 (%) RPMI	28.3 ± 5.3 ***	15.8 ± 4.7 ***	10.5 ± 4.3
OKT3 (%) RPMI+Thymuline	65.9 ± 5.3 NS	67.2 ± 11.5 NS	70.8 ± 3.8
OKT6 (%) RPMI+Thymuline	14.5 ± 3.8 ***	8.7 ± 2.5 ***	5.3 ± 3.1

Résultats: ° Thymus: moyenne ± SEM, ACM: moyenne ± écart type,.

Seuil de signification entre deux colonnes d'une même ligne:

NS. Non Significatif, * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

Plusieurs informations peuvent être tirées des deux tableaux précédents :

a) au niveau anthropométrique :

La récupération s'effectue essentiellement au cours des cinq premières semaines.

Selon le critère de sortie communément admis : le Poids (taille), le seuil de -1 Ecart Type proche de 90 % de la médiane NCHS est atteint dès la cinquième semaine ce qui implique la libération possible de ces enfants à cette date.

b) au niveau immunologique :

Le seuil considéré comme "normal" de superficie thymique (350 mm²) est atteint seulement au bout de la neuvième semaine.

Le taux de lymphocytes immatures diminue fortement mais reste légèrement supérieur à celui des enfants témoins de l'étude précédente. L'incubation en présence de thymuline montre d'ailleurs que ces taux peuvent encore baisser de moitié.

4.1.2.2.5.3 Apports de cette expérience au niveau immunitaire :

A partir de l'axiome: "un enfant dénutri est aussi un enfant immunodéprimé", nous avons émis l'hypothèse qu'une récupération anthropométrique partielle entraîne *ipso facto* une récupération immunitaire incomplète.

Des observations précédentes nous pouvons conclure non seulement à l'exactitude de cette hypothèse mais signaler également que la réhabilitation immunitaire

nécessite pour le moins deux mois alors que la récupération clinico-nutritionnelle est acquise en un mois de séjour.

Ce déphasage des vitesses de récupération signifie qu'un enfant considéré comme "récupéré" au bout d'un mois de séjour selon les critères clinico-nutritionnels, est un enfant toujours immunodéprimé. La réimmersion, dans un environnement déjà responsable de cette dénutrition primaire, d'un enfant dont les défenses immunitaires n'auront pas atteint leur capacité maximale, entraînera très vraisemblablement sa rechute.

4.1.2.2.5.4 Informations complémentaires du groupe CLAPSEN.

En dehors de l'aspect immunologique, les observations parallèles effectuées par le psychologue du groupe CLAPSEN avaient permis de montrer une récupération psychomotrice suivant une ligne parallèle à la récupération immunitaire et l'atteinte d'un seuil de "normalité" selon les critères de l'équipe de psychologie, seulement en deux mois!

De plus, l'expérience nous démontra que nous devions vaincre d'autres barrières, rarement prises en compte en nutrition pédiatrique pour qu'une réinsertion de l'enfant dans son milieu ambiant soit efficace en terme de non-rechute ou de diminution de l'incidence de morbidité.

Il s'agit de barrières surtout psychologiques et socio-économiques concernant l'enfant et sa famille pour lesquelles nous présentons leur formulation et notre approche pour la résoudre.

- ★ en termes psychologiques, le dénutri est animé d'une pulsion de mort : un traitement adéquat avec stimuli psychoaffectifs modifie généralement cette pulsion.

- ★ la famille considère l'enfant comme déjà perdu : l'encadrement de la mère par le personnel du CLAPSEN et l'obligation d'un jour hebdomadaire de présence permettent à la mère de se rendre compte des progrès de son enfant et de modifier son comportement morbide.

- ★ le milieu familial en général déstructuré n'est pas apte économiquement à recevoir à nouveau cet enfant : à défaut de révolutionner une société profondément inégalitaire, nous essayons via la sociologue et l'assistante sociale de rétablir un

équilibre familial et économique un peu moins précaire, plus apte à assurer le retour de l'enfant.

En fait cette réhabilitation immuno-nutritionnelle incluant également les aspects sociaux et affectifs peut être considérée comme une réhabilitation intégrale et sans changer d'acronyme le CRIN est devenu un Centre de Récupération Intégrale Nutritionnelle.

4.1.2.2.5.5 Prospective.

Ce déphasage immuno-nutritionnel nous imposait d'un point de vue éthique, le maintien d'un enfant dénutri, dans les structures CRIN, jusqu'à réhabilitation complète, c'est à dire pour le moins deux mois!

Le mode d'hospitalisation mis en place lors de la création du CRIN était basé sur l'établissement d'un système de troc : hospitalisation gratuite contre journée maternelle dédiée.

Ce système ne pouvait se concevoir que dans la mesure où nous fonctionnions avec des aides financières extérieures reçues de manière ponctuelle et pour une durée limitée.

Au-delà de cet appui extérieur se posait rapidement le problème de l'avenir d'un CRIN dénué de toute aide extérieure et fonctionnant sur ressources propres d'un hôpital d'état d'un pays en voie de développement....

Pour tenter de répondre au dilemme suivant : comment diminuer le coût d'un traitement hospitalier ou péri-hospitalier tout en assurant une réhabilitation complète?, nous avons recherché les moyens de diminuer le déphasage entre les vitesses de récupération nutritionnelle et immunitaire et pour cela nous nous sommes orientés vers les possibilités d'accélérer la récupération immunitaire.

4.2 REHABILITATION IMMUNITAIRE.

4.2.1 Immunorestauration ou immunostimulation.

4.2.1.1 l'acquis du CRIN.

La récupération immunonutritionnelle menée au CRIN permet une restauration de l'immunité selon les critères, masse du thymus et taux de lymphocytes T immatures, que nous avons déterminés comme marqueurs de l'immunité à médiation cellulaire dans le cadre de notre étude.

En cas de dénutrition sévère, après deux mois de traitement, il y a récupération de la masse thymique et retour à une fonctionnalité quasi normale vu la diminution des taux de lymphocytes immatures [Chevalier et al, 1994].

4.2.1.2 la problématique du CRIN.

L'immunorestauration observée au cours de ces deux mois de traitement présente un inconvénient majeur : le temps nécessaire à la récupération de la fonction immunitaire est deux fois plus long que celui de la récupération clinico-nutritionnelle. En théorie, la récupération immunitaire justifie cette durée d'hospitalisation très longue. En pratique, pour maintes raisons : coût du traitement, occupation des lits, personnel dédié ...etc.. cette durée ne peut devenir la règle et nous devons autant que faire se peut nous rapprocher d'une durée d'hospitalisation n'excédant pas un mois.

Il s'agit donc d'une immunostimulation plus que d'une immunorestauration, i.e. un retour de l'immunité à des valeurs normales via une substance susceptible d'agir sur le système immunitaire pour accélérer sa récupération.

Nous pouvions donc faire nôtre la recommandation d'Olusi et coll. [1980] de rechercher un traitement de stimulation de l'immunité pour restaurer la dépression de l'immunité cellulaire observée chez les enfants dénutris: "It has become important to investigate immunostimulatory treatment that could be used to rapidly restore their depressed cell-mediated immunity".

Cependant cette immunostimulation devait se réaliser en tenant compte d'une contrainte majeure: le coût du traitement. Les enfants dénutris sont en majorité issus des classes les plus défavorisées des PVD, comment dans ce cas stimuler le

système immunitaire pour accélérer sa récupération dans un contexte où toute médecine de luxe est exclue?.

4.2.1.3 les BRM ou Modificateurs de la Réponse Biologique.

Sous le terme générique de BRM (Biologic Response Modifier), Chirigos [1992], regroupe tous les agents qui modifient la réponse biologique de l'hôte suite à l'agression d'un micro-organisme, d'une tumeur ou de tout autre facteur engendrant un stress.

Une substance susceptible d'agir sur le système immunitaire pour le stimuler au même titre que tous les immunomodulateurs, les immunostimulants, les immuno-régulateurs fera partie de ce groupe.

Cette substance peut être d'origine :

- chimique : drogues ou substances pharmacologiques immunostimulantes comme le lévamisole [Verhaegen et al, 1977a, b]
- biologique : vaccins (BCG), cultures cellulaires, extraits d'organes, hormones thymiques, cytokines [Chirigos, 1992; Hirokawa, 1992]
- alimentaire : acides aminés, vitamines, minéraux, [Beisel, 1982; Bendich, 1992; Fabris et al, 1986; 1992],.

4.2.2 utilisation des hormones thymiques.

Le thymus peut être considéré comme un organe endocrine dont la zone épithéliale est capable de synthétiser divers peptides: les hormones thymiques dont le FTS ou Facteur Thymique sérique (actuellement Thymuline) [Bach et al, 1972; Dardenne et al, 1980; Jambon et al, 1981; Martin du Pan, 1984].

En cas de dénutrition, l'involution du thymus se traduit par une diminution de l'activité hormonale dont celle du FTS et de sa concentration intrathymique [Chandra, 1979b, 1983; Jambon et al, 1988].

Pour pallier la fonction endocrine du thymus provisoirement défaillante, il était tentant de passer à une hormonothérapie de substitution, d'autant plus facilement que d'autres équipes avaient déjà franchi le pas pour tenter d'améliorer diverses pathologies.

4.2.2.1 usage de l'hormonothérapie dans diverses pathologies.

Maintes équipes ont utilisé les hormones thymiques dans de nombreuses pathologies liées à des dysfonctionnement immunitaires. Dans les cas de déficits immunitaires acquis comme le SIDA, l'hormonothérapie est sans effet. En cas de déficit immunitaire progressif comme c'est le cas avec le vieillissement, les effets sont significatifs (voir Tableau 39).

Tableau 39. Utilisation thérapeutique des hormones thymiques.

Equipe	Année	Pathologie	Hormone Thym.	Résultat
Hanson et al	1976	Dysfonction T B	Thymosine	+
Bordigoni et al	1982	Déficiences Ig	FTS	+
Abiko, Sekino	1982	Mal. rénale chroniq.	Analogues FTS	+
Milhaud et al	1983	Di George	Extrait thymique	+
Handzel et al	1983	SSPE	THF	(+)
Beatty et al	1984	Rougeole	THF	+
Berner et al	1984	SIDA	THF	.
Martin du Pan. et al	1984	SIDA	TP5	.
Petrini et al	1981	Vieillesse	Thymostimuline	+
Goldstein et al	1983	Vieillesse	Thymosine	+
Duchateau et al	1985	Vieillesse	TP5	+
Balleari	1992	Vieillesse	Thymostimuline	+

THF: Thymic Humoral Factor; FTS: Facteur Thymique sérique

TP5: Thymopentine (fraction 5 de la thymopoietine)

SSPE: encéphalite (maladie de Jones et Nevin) (slow virus)

4.2.2.2 études in vitro à partir du sérum d'enfants dénutris.

Nous avons vu dans le chapitre précédent, le rôle central joué par le thymus au niveau de l'immunité à médiation cellulaire mais aussi l'importance de son atrophie en cas de dénutrition entraînant une diminution du nombre de cellules T matures.

Une thérapie hormonale de substitution pour suppléer de manière transitoire les conséquences d'une involution thymique, paraissait indiquée chez les enfants dénutris. Or à notre connaissance, il n'existe aucun essai *in vivo* et très peu *in vitro* (Tableau 40).

Tableau 40. Effet *in vitro* des hormones thymiques sur les lymphocytes d'enfants dénutris

Equipe (année publi)	Test utilisé (%)	Horm. utilisée	sans Horm.	avec Horm
Jackson Zaman (1980)	Rosettes (CD2)	thymopoïétine	38.6	48.5
Olusi et al (1980)	Rosettes	thymosine	26.1	49.7
Cruz et al(1987)	Rosettes	thymosine	43.3	49.1
Keusch et al (1987)	immatures (NR*)	thymosine	41.7	37.4
Parent et al (1994)	Immatures (CD1)	thymuline	27.7	15.2
Chevalier et al (1994)	Immatures (CD1)	Thymuline	28.3	14.5

* NR : sont considérées comme cellules immatures celles ne formant pas de Rosettes

Jackson et Zaman [1980] et Olusi et al [1980] utilisant respectivement la thymopoïétine et la thymosine ont été les premiers à montrer un effet significatif de ces hormones sur le nombre de CFR provenant de dénutris. Keusch et al [1987]. et Cruz et al [1987] ont également observé une augmentation des CFR en présence de thymosine s'effectuant aux dépens des cellules T considérées comme immatures.

(*) Pour notre part, l'usage des anticorps monoclonaux (T3, T6) nous a permis de mieux différencier les sous-populations lymphocytaires. Nous avons pu montrer, également *In vitro*, que les lymphocytes isolés du sang périphérique d'enfants dénutris présentaient un taux très élevé de cellules immatures, résultat d'un défaut de différenciation lymphocytaire et qu'il était possible de diminuer de moitié ces taux par une incubation *in vitro* de 2 heures en présence de thymuline (5 ng x 10⁷ cellules) [Jambon et al, 1988; Parent et al , 1994].

Ce taux élevé de lymphocytes immatures avait été observé auparavant par Chandra [1977] et par Keusch et al [1987] via des techniques indirectes basées sur le test des Rosettes mouton correspondant au "cluster" CD2 marqué avec l'ACM OKT11. Cette identification n'a aucun rapport avec celle faite via l'ACM OKT6 marqueur du "cluster" CD1a.

L'ensemble de ces observations peut être rapproché du processus de maturation des thymocytes lors de l'ontogenèse au niveau thymique [Incefy et al, 1980; Schulof et al, 1981; Ferrick et al, 1989; Haynes et al, 1989; Hadden, 1992]. On pouvait considérer que la thymuline au même titre que d'autres hormones thymiques, agissant sur la maturation lymphocytaire se substituerait à une fonction thymique

défaillante incapable chez le DNT d'assurer une production régulière d'hormone [Schulof et al, 1981; Hadden, 1992].

Malgré ces résultats, aucune équipe n'a franchi le pas de l'expérimentation *in vivo*. En ce qui nous concerne, notre travail s'est effectué dans des conditions très rustiques et très éloignées de celles que l'on peut imaginer à partir d'un hôpital des Etats-Unis ou d'Europe. Sans autre appui que la bienveillante courtoisie du responsable du Département de Pédiatrie de l'hôpital dans la mesure où nous respectons les règles d'éthique de la société de pédiatrie, il était impossible d'envisager une hormonothérapie des enfants dénutris.

Outre son coût élevé, cette solution ne pouvait être que ponctuelle et engageait notre responsabilité au-delà d'une intervention focalisée sur quelques enfants privilégiés. Le CRIN malgré sa rusticité est déjà un luxe au niveau hospitalier, nous ne pouvions proposer ni même léguer pour le traitement futur des dénutris graves une thérapie de "gringo".

Nous avons donc réétudié la thymuline en tant qu'association du FTS, nonapeptide découvert par Bach et al [1972] avec un atome de zinc qui lui confère une structure le rendant biologiquement actif [Dardenne et al, 1982].

4.2.3 utilisation des nutriments.

4.2.3.1 nutriments immunomodulateurs.

La plupart des revues bibliographiques concernant l'effet des nutriments sur l'immunité sont axées essentiellement sur les conséquences d'une déficience [Gross et Newberne, 1980, Beisel, 1981]. La notion de nutriment immunomodulateur est un concept plus récent datant d'environ 10 ans, orienté au départ vers le traitement possible des maladies auto-immunes [Gershwin et al, 1985] ou le traitement postchirurgical [Daly et al, 1988].

En ce qui concerne les acides aminés, plusieurs travaux ont montré l'effet immunostimulant de l'arginine [Barbul et al, 1985; Daly et al, 1988; Reynolds et al, 1988]. Chez des patients âgés et des cancéreux, une administration orale de Lysine-arginine, induit une augmentation significative du taux sanguin de thymuline et de lymphocytes CD4+ [Fabris, 1992]. La limite est parfois étroite entre l'administration d'un mélange lysine-arginine considéré comme nutriment immunomodulateur [Fabris

et Moghegiani, 1992] et un pentapeptide comme la thymopentine extraite de la thymopoïétine [Goldstein G et al, 1985] et constituée des cinq acides aminés suivants: Arg-Lys-Asp-Val-Tyr, dont le dipeptide utilisé par Fabris [1992].

Au niveau vitaminique, les vitamines hydrosolubles C et B6 possèdent un pouvoir immunomodulateur ou immunostimulant prouvé [Bright-See, 1983; Vojdani, 1993;] ainsi que les vitamines liposolubles A, D et E [Prabhala et al, 1990; Ringer et al, 1991; Zarrabeitia et al, 1990; Tengerdy, 1989].

Les acides gras essentiels présentent un effet inverse et induisent plutôt une immunosuppression utilisable en cas de greffes [Crevel et Saul, 1992; Chandra et Ayeley, 1992].

Parmi les minéraux, outre le zinc (voir paragraphe suivant), le fer [de Sousa, 1988]. et le sélénium ont un effet sur l'immunité. Des chercheurs de l'ORSTOM ont montré un taux de lymphocytes matures significativement plus bas chez des enfants togolais déficients en Fer [Berger et al, 1992]. Depuis quelques années, l'étude du Sélénium démontre son rôle immunostimulant chez les personnes âgées [Peretz et al, 1991] au même titre que la vitamine B6 et le β carotène [Talbot et al, 1987; Watson et al, 1991].

4.2.3.2 cas particulier du zinc.

La parution d'articles sur le zinc a suivi une courbe exponentielle qu'il n'est pas dans notre propos d'analyser ici de manière exhaustive, même en se limitant au seul aspect immunologique vu les synthèses existantes [Good et al, 1980; Good et Fernandes, 1981; Hansen et al, 1982; Watson et Mohs, 1984; Blazsek et Mathe, 1984; Cunningham-Rundles et Cunningham-Rundles, 1988; Dardenne et Bach, 1988; Mills, 1989; Keen et Gerschwin, 1990; Prasad, 1991].

4.2.3.2.1 Zinc et immunité.

Selon Dardenne [1988], les conséquences sur le système immunitaire d'une déficience en zinc seraient semblables à celles d'une thymectomie. Les expériences menées par Dardenne et son équipe ont démontré la présence nécessaire d'un atome de zinc pour conférer au FTS ou thymuline son activité biologique [Dardenne et al, 1982; Gastinel et al, 1984].

Cette interaction est telle que la thymuline a même été utilisée pour détecter une déficience modérée en zinc [Hemalatha et al, 1993].

Chez des patients atteints d'une Acrodermatite entéropathique (AE), Couvreur et al [1986] observent une diminution des sous-populations lymphocytaires suivie d'une remontée spectaculaire après 9 jours de traitement.

Lors de l'induction d'une carence expérimentale en zinc chez des volontaires sains, Prasad et al [1988] signalent une diminution de l'activité de la thymuline à partir du troisième mois de carence, la supplémentation initiée dès le sixième mois, rétablit le niveau initial d'activité de la thymuline ainsi qu'une remontée significative des lymphocytes T4.

Au cours de la vieillesse, il existe une diminution progressive de l'immunité et de la concentration sérique de thymuline, proche de ce que l'on peut observer chez le dénutri. Chez des personnes âgées (moyenne 87 ans) hospitalisées, une supplémentation en zinc de 20 mg/jour durant 16 semaines a permis de restaurer l'activité de la thymuline [Boukaïba et al, 1993].

4.2.3.2.2 Effet sur l'immunité d'un apport de zinc durant la récupération du dénutri.

Malgré beaucoup de travaux concernant zinc et malnutrition d'une part et zinc et immunité d'autre part, seules quelques équipes, telle celle du TMRU (Jamaïque) et de l'INTA (Chili), ont abordé l'effet du zinc sur l'immunité lors de la récupération d'une dénutrition.

Castillo-Duran et al [1987] après avoir donné un supplément de zinc de 2mg/kg/jour, pendant 3 mois à des enfants marasmiques, notent par rapport à un groupe placebo, une augmentation du nombre de réponses positives lors d'un test cutané à la PPD, une normalisation du test à la PHA et au niveau clinique une diminution de l'incidence des infections.

Schlesinger et al [1992], chez des enfants supplémentés en zinc (1.9 mg /kg/jour) durant 105 jours observent des valeurs similaires à celles d'un groupe contrôle non-supplémenté, pour la réaction d'hypersensibilité retardée (HSR) (42% - 45%) et le test à la PHA (17% - 15%) mais aucun effet sur les Immunoglobulines sécrétoires.

En Afrique, des enfants atteints de Kwashiorkor qui reçoivent un supplément de zinc, présentent une diminution des infections ainsi qu'une réduction des problèmes

dermatologiques [Gatheru et al, 1986]. Pour cette équipe le zinc accélère la récupération.

Au niveau du thymus, l'étude de Golden et al [1977], est la seule portant sur le suivi d'un organe clé comme le thymus au cours d'une récupération nutritionnelle avec supplément de zinc. Malgré la technique utilisée (radiographie du thorax) qui ne permettait pas de quantifier l'amélioration du thymus, Golden et coll. ont pu démontrer qu'un supplément de zinc de 2mg/kg/jour durant un minimum de 4 semaines augmente de manière significative l'ombre estimée de la masse thymique sur les clichés.

(*) En ce qui concerne le CRIN, nous disposons grâce aux expériences précédentes de deux outils plus performants: l'échographie du thymus et la détermination des sous-populations lymphocytaires révélées par les Anticorps monoclonaux en immunofluorescence indirecte. En outre le test *in vitro* d'incubation des lymphocytes immatures en présence de thymuline, nous permet d'estimer l'effet lympho-différentiateur de différentes substances sur ces lymphocytes.

En fonction de l'ensemble de ces observations nous avons donc décider de suivre chez le dénutri, à travers les paramètres immunitaires retenus, l'effet immunostimulant d'une supplémentation systématique en zinc.

4.2.4 expérience du CRIN.

4.2.4.1 effet d'une incubation *in vitro* en présence d'hormone thymique ou de zinc sur le taux de lymphocytes immatures.

Avant une supplémentation *in vivo*, nous voulions vérifier l'effet intrinsèque du zinc sur le taux de lymphocytes immatures.

Nous avons utilisé des échantillons de sang prélevés régulièrement chez les enfants à l'entrée dans le service puis à la cinquième et à la neuvième semaine. Nous avons utilisé la même technique que pour une incubation des différentes sous-populations lymphocytaires en présence ou non de thymuline [Parent et al, 1994]. L'isolat de lymphocytes a été séparé en plusieurs tubes aliquotes incubés en présence soit du milieu de base (RPMI 1640) soit de Thymuline ou d'un sel de zinc puis révélé avec l'ACM OKT6 (CD1a), comme l'indique le Tableau 41.

Tableau 41. Effet d'une incubation *in vitro* sur le taux (%) de lymphocytes immatures.

milieu RPMI:	seul	+ Thymuline	+ Zn Asp	+ Zn Gluc	+ Zn Chelate
semaine 0	32.2 ± 8.1	16.9 ± 4.4	16.8 ± 4.6	17.0 ± 4.5	16.7 ± 4.7
semaine 5	9.2 ± 4.4	5.4 ± 2.6	5.5 ± 2.6	5.6 ± 2.6	5.5 ± 2.5
semaine 9	8.0 ± 2.5	5.0 ± 1.8	5.2 ± 1.7	5.4 ± 1.7	5.4 ± 2.0

Zn Asp: aspartate, Zn Gluc: gluconate, Zn Chelate: "amino-acid chelated".

(moyenne ± écart-type; effectifs: 24, 23, 24 respectivement pour les semaines 0, 5, 9).

Quelque soit la semaine considérée, il existe une différence significative ($p < 0.001$) entre l'incubation en milieu RPMI seul et les quatre autres incubations. Par contre il n'existe aucune différence significative entre l'incubation en présence de thymuline et celles en présence de zinc, quelque soit la source de zinc utilisée.

Deux expériences peuvent expliquer la similitude des effets entre la thymuline seule et les sels de zinc :

1/ Prasad et al. [1988] montrent *in vitro*, que l'addition de zinc restaure l'activité thymuline de sérums provenant de patients déficients.

2/ Boukaïba et al. [1993] chez des patients âgés trouvent un effet significatif d'une addition de zinc *in vitro* sur l'activité thymuline, mais aucun effet après 2 mois de supplémentation de zinc *in vivo*.

Il existerait au niveau plasmatique de la thymuline non-liée donc inactive faute d'une teneur en zinc suffisante. En cas de supplémentation *in vivo* de longue durée ou en cas d'addition de zinc *in vitro*, on entraînerait une saturation du milieu et le taux de zinc serait suffisant pour activer les molécules de thymuline.

4.2.4.2 Supplémentation *in vivo* de zinc, effet sur la récupération immunitaire.

4.2.4.2.1 Patients.

Nous avons utilisé, comme base pour cette étude, la totalité des enfants suivis au CRIN pour lesquels nous disposons de données anthropométriques, échographiques et immunologiques complètes pour au moins les trois passages correspondant aux examens de laboratoire, c'est-à-dire semaine 0 (admission), semaine 5 (admission + 1 mois), semaine 9 (+ 2 mois).

4.2.4.2.2 Echantillonnage.

Le comité d'éthique de l'hôpital, convaincu du bien fondé d'une supplémentation de zinc après notre plaidoirie pour la mise en route de notre protocole, a considéré d'un point de vue médical, que tous les enfants devaient bénéficier de ce supplément. Il nous fut impossible de constituer comme prévu dans le protocole initial, deux sous-groupes étudiés en double aveugle, l'un recevant un supplément de zinc et l'autre recevant un placebo.

Nous avons donc décidé d'apparier les deux groupes d'enfants suivis au CRIN, un premier groupe de plus d'une centaine (110) qui n'a pas bénéficié d'une supplémentation en zinc et un second groupe où tous les enfants ont été supplémentés.

Les enfants ont été appariés selon les critères suivants: type clinique de dénutrition, sexe, âge, critères anthropométriques à l'admission. Ceci a permis de minimiser autant que faire se peut les disparités liées essentiellement au type clinique de malnutrition. Par ailleurs, les traitements cliniques, psychologiques et diététiques ont été les mêmes pour tous les enfants appartenant au même type de dénutrition.

4.2.4.2.3 Méthodes.

Les techniques sont celles présentées dans l'article en annexe 12.

Pour mémoire, les examens suivants ont été effectués:

- de façon quotidienne : examen clinique et contrôle du poids pour l'adéquation de l'apport alimentaire en énergie et protéines,
- de façon hebdomadaire : mesures anthropométriques (poids corporel, taille, périmètres céphalique et brachial, pli cutané tricipital) et échographie du thymus,
- de façon mensuelle : prélèvement de sang pour le dosage des sous-populations lymphocytaires.

Le modèle diététique en quatre phases est le même :

- phase aiguë (durée 1 semaine environ): mélange de lait pauvre en lactose; huile et sucre, correspondant à un apport calorico-protéique de 90 à 150 Kcalories et 1 à 2.5 g de protéines par kg de poids corporel et par jour, selon le type de dénutrition.

L'alimentation est fractionnée en 6 à 12 prises (moyenne 7) sur 24 heures, s'échelonnant de 4 heures à 21 heures dans le cas de 7 prises journalières.

- phase de transition (durée 1 semaine environ): apport calorico-protéique croissant
- phase dite de "bombardement calorico-protéique" (durée 6 semaines environ): apport calorico-protéique de 200 kcalories et 5 g de protéines par kg de poids corporel et par jour. Distribution fractionnée en 7 prises journalières de 4 heures à 21 heures.
- phase de préparation à la sortie (durée 1 semaine environ): diminution progressive des apports et suppression des aliments lactés de 4 et 21 heures, afin de se rapprocher au mieux des conditions d'alimentation habituelles de l'enfant

Les enfants ont été supplémentés en zinc à raison de 2 mg de zinc élément par kg de poids corporel et par jour dès leur admission dans le service. Le zinc sous forme de poudre est inclus à la préparation du milieu de matinée (repas n°3 en cas de distribution sur 7 prises). Aucun effet secondaire (pleurs liés à des problèmes du type colique ou autre signe diagnostiqué par le personnel infirmier) n'a été noté avec ce mode de distribution.

Le choix de 2 mg/kg/jour correspond pour les enfants étudiés à environ 14 mg/jour soit une valeur proche des besoins proposés pour l'enfant [Van Caillie-Bertrand, 1993] sans tenir compte des apports provenant de l'alimentation. Les essais antérieurs de supplémentation *in vivo* ont été effectués également avec ce taux proche des besoins physiologiques [Golden et al, 1977, Castillo-Duran et al, 1987].

4.2.4.2.4 Résultats.

Les paramètres anthropométriques dans leur ensemble présentent des valeurs similaires à l'admission confirmant l'appariement correct des deux groupes selon l'âge, le sexe et le type de dénutrition (voir Tableau 42).

Tableau 42. Effet d'une supplémentation de zinc sur l'évolution des paramètres anthropométriques.

	groupes	semaine 0	p	semaine 5	p	semaine 9
âge (mois)		18.7 - 18.8		19.8		20.8
effectifs		32		32		26
Poids (kg)	Témoin	6.9 ± 1.7	**	8.3 ± 2.2	NS	8.9 ± 2.2
	Suppl.Zn	6.8 ± 1.8	***	8.3 ± 1.7	NS	9.0 ± 1.5
Taille (cm)	Témoin	71.8 ± 7.0	NS	72.6 ± 6.9	NS	73.6 ± 6.6
	Suppl.Zn	71.7 ± 7.1	NS	72.5 ± 6.8	NS	74.2 ± 5.7
P.Ceph. (cm)	Témoin	43.9 ± 2.6	NS	44.6 ± 2.6	NS	45.1 ± 2.4
	Suppl.Zn	43.8 ± 2.4	NS	44.8 ± 2.2	NS	45.4 ± 1.7
P.Bras (cm)	Témoin	10.9 ± 1.4	***	12.8 ± 1.6	NS	13.8 ± 1.5
	Suppl.Zn	11.0 ± 1.6	***	13.0 ± 1.5	NS	13.9 ± 1.4
PCT (mm)	Témoin	4.8 ± 1.9	***	6.8 ± 2.0	*	7.9 ± 1.7
	Suppl.Zn	4.6 ± 1.9	***	7.1 ± 2.0	NS	8.0 ± 2.3
Bras/Céphal	Témoin	247.4 ± 24.9	***	285.9 ± 26.7	**	304.9 ± 23.8
	Suppl.Zn	251.5 ± 31.2	***	291.1 ± 27.7	*	307.0 ± 27.1
SOM (cm ²)	Témoin	7.1 ± 1.4	***	9.1 ± 2.0	NS	10.3 ± 2.1
	Suppl.Zn	7.4 ± 1.8	***	9.4 ± 2.0	*	10.4 ± 1.7
BMI	Témoin	13.2 ± 1.5	***	15.8 ± 1.8	NS	16.5 ± 1.6
	Suppl.Zn	13.0 ± 2.0	***	15.8 ± 1.5	NS	16.3 ± 1.5

moyenne ± écart-type; NS: non significatif

p: signification entre deux colonnes: * p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001;

P Céph. Périmètre céphalique, P.Bras. Périmètre brachial

Brach/Céphal: rapport des périmètres x 1000 (Indice de Kanawati-MacLaren)

PCT: Pli cutané tricipital, SOM: Sup oséo-musculaire, BMI: Body Mass Index

4.2.4.2.4.1 Evolution de la récupération intragroupe.

Tant pour le groupe témoin que pour le groupe supplémentation en zinc les différences significatives s'observent essentiellement entre l'admission (semaine 0) et le premier mois (semaine 5) (Tableau 42 et Tableau 43). Les différences sont limites voire non significatives entre les semaines 5 et 9, ceci confirme que la récupération nutritionnelle, estimée via l'anthropométrie, s'effectue principalement au cours du premier mois de récupération.

Tableau 43. Effet d'une supplémentation en zinc sur l'évolution des indicateurs anthropométriques

	groupes	semaine 0	p	semaine 5	p	semaine 9
âge (mois)		18.7 - 18.8				
effectifs		32		32		26
HAM	Témoin	87.8 ± 4.5	NS	87.8 ± 4.4	NS	87.9 ± 3.7
	Suppl.Zn	87.9 ± 5.6	NS	88.0 ± 5.2	NS	88.9 ± 4.4
HAZ	Témoin	-3.2 ± 1.2		-3.2 ± 1.2		-3.2 ± 1.0
	Suppl.Zn	-3.2 ± 1.4		-3.2 ± 1.4		-3.0 ± 1.2
WAM	Témoin	61.0 ± 10.9	***	71.8 ± 12.8	NS	75.4 ± 11.4
	Suppl.Zn	60.3 ± 12.6	***	72.5 ± 10.5	NS	76.7 ± 10.0
WAZ	Témoin	-3.7 ± 1.0		-2.7 ± 1.2		-2.4 ± 1.1
	Suppl.Zn	-3.8 ± 1.1		-2.6 ± 0.9		-2.3 ± 1.0
WHM	Témoin	77.7 ± 7.7	***	91.0 ± 10.4	NS	94.9 ± 9.6
	Suppl.Zn	76.9 ± 10.9	***	92.3 ± 9.4	NS	94.4 ± 8.2
WHZ	Témoin	-2.4 ± 0.8		-1.0 ± 1.1		-0.6 ± 1.0
	Suppl.Zn	-2.5 ± 1.2		-0.9 ± 1.0		-0.6 ± 0.9

moyenne ± écart-type, NS: non significatif

p: Signification entre deux colonnes: * p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001;

HAM: Taille selon l'âge (% de la médiane NCHS), HAZ: Taille selon l'âge (z score),

WAM: Poids selon l'âge (% de la médiane NCHS), WAZ: Poids selon l'âge(z score),

WHM: Poids selon la taille (% de la médiane NCHS), WHZ Poids selon la taille: (z score).

L'augmentation de poids, significative entre les semaines 0 et 5, ne l'est plus entre les semaines 5 et 9. Les autres paramètres anthropométriques, notamment le périmètre brachial, le pli cutané et les indices calculés (Kanawati, Quetelet) montrent également cette récupération anthropométrique très forte au cours du premier mois.

En ce qui concerne la taille, l'augmentation de croissance staturale est trop faible pour mettre en évidence une différence statistiquement significative, cependant le gain statural au cours du deuxième mois montre que celui-ci est supérieur chez le groupe supplémenté (1.7 cm vs 1.0 cm). Cette dernière observation rejoint celle de Walker et al [1988], d'une croissance staturale après atteinte d'un poids pour la taille au moins égal à 85%. La croissance linéaire suit celle pondérale.

La différence de récupération entre le premier et le second mois est aussi valable pour les indicateurs Poids selon l'âge, Taille selon l'âge et Poids selon la taille.

4.2.4.2.4.2 Evolution de la récupération intergroupe.

La supplémentation en zinc n'entraîne aucun effet visible sur la vitesse de récupération anthropométrique, la totalité des paramètres évoluant selon le même rythme (voir Tableau 42 et Tableau 43). Cette absence d'effet visible sur les marqueurs anthropométriques est en accord avec l'observation de Golden et Golden [1992] en cas de supplémentation en zinc chez le dénutri. Quant à l'effet possible d'une supplémentation en zinc sur l'accroissement de la masse maigre observé par Golden et Golden [1992], il n'a pu être détecté via l'anthropométrie ni vérifié faute d'une instrumentation *ad hoc* (mesure N¹⁵ en spectrométrie de masse).

Tableau 44. Effet d'une supplémentation en zinc sur l'évolution des paramètres immunologiques

	groupes	semaine 0	p	semaine 5	p	semaine 9
effectifs		32 - 18		31 - 15		30 - 13
T3	Témoin	60.9 ± 5.1	***	65.7 ± 4.8	NS	65.5 ± 4.0
F3	Témoin	65.7 ± 5.3 (***)	**	69.0 ± 4.2 (**)	NS	69.1 ± 3.8 (**)
T3	Suppl. Zn	60.6 ± 5.3	*	65.1 ± 6.9	NS	67.8 ± 3.5
F3	Suppl. Zn	64.9 ± 3.7 (**)	NS	67.5 ± 7.1 (NS)	NS	69.6 ± 3.4 (NS)
effectifs		28 - 28		26 - 26		21 - 21
T6	Témoin	29.9 ± 5.3	***	15.5 ± 4.0	**	11.1 ± 4.9
T6	Suppl. Zn	32.5 ± 7.6	***	10.1 ± 3.4 (***)	*	8.1 ± 2.7 (*)
F6	Témoin	16.0 ± 3.9	***	8.7 ± 2.2	**	6.1 ± 3.6
F6	Suppl. Zn	17.0 ± 4.1	***	5.9 ± 2.1 (***)	NS	5.4 ± 2.1 (NS)
effectifs		32 - 32		26 - 26		23 - 23
Thymus	Témoin	70.6 ± 10.0	***	229.3 ± 22	***	387.7 ± 25
Thymus	Suppl. Zn	81.3 ± 7.4	***	362.2 ± 26 (***)	**	453.0 ± 17.3 (*)

Thymus: superficie (mm²) de l'image du lobe gauche du thymus entre côtes 2 et 4.

T3: % CD3 milieu RPMI, F3: % CD3 milieu RPMI + Thymuline

T6: % CD1 milieu RPMI, F6: % CD1 milieu RPMI + Thymuline

(Thymus: moyenne ± SEM, Lymphocytes: moyenne ± SD).

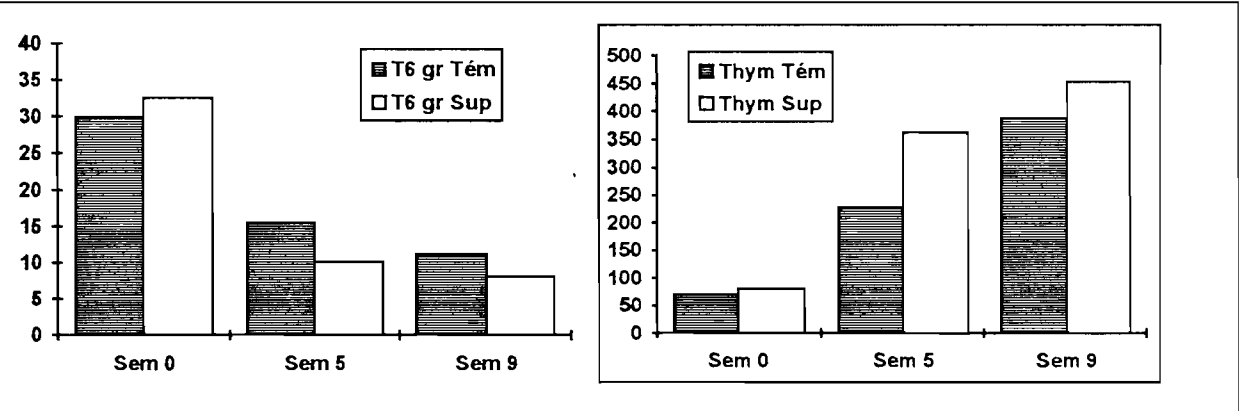
Signification entre colonnes adjacentes : * p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001;

même colonne, ligne précédente: (*), (**), (***), mêmes valeurs de p.

En ce qui concerne l'immunité (Tableau 44), le taux de lymphocytes matures évolue de façon similaire au cours des deux mois d'hospitalisation chez les enfants témoins et ceux supplémentés. L'effet d'une incubation de lymphocytes matures en présence de thymuline confirme les expérimentations précédentes.

Par contre il existe une différence significative entre les deux groupes pour les lymphocytes immatures (T6 ou CD1). Le groupe supplémenté en zinc présente à la cinquième semaine un taux de lymphocytes immatures non seulement inférieur à celui du groupe témoin correspondant mais aussi à celui du groupe témoin après deux mois de traitement standard. En d'autres termes, le groupe supplémenté en zinc a dès la cinquième semaine de traitement, un taux résiduel de lymphocytes immatures inférieur au taux obtenu après deux mois d'une récupération classique. L'incubation en présence de thymuline confirme cette observation (Figure 10).

Figure 10. Evolution en fonction du temps d'hospitalisation et de la supplémentation en Zinc des lymphocytes immatures (T6 en %) et de la surface thymique (mm²).



Il en est de même au niveau du thymus, en dépit d'une variabilité toujours forte de cette mesure, le groupe supplémenté en zinc dépasse dès la cinquième semaine, le seuil de 350 mm² que nous avons fixé comme seuil de normalité [Chevalier et al, 1988]. Pour obtenir une superficie supérieure ou égale à 350 mm², neuf semaines sont nécessaires avec un traitement standard. La surface standardisée de l'image échographique utilisée pour estimer la taille du thymus augmente d'un facteur 4,5 en l'espace de cinq semaines dans le cas du groupe supplémenté. Malgré la variabilité dans les mesures, cette augmentation est hautement significative.

4.2.4.2.5 Discussion.

L'évolution des paramètres anthropométriques montre que l'essentiel de la récupération anthropométrique s'effectue au cours du premier mois.

Certains paramètres comme le Poids ou le Poids selon l'âge ou le Poids selon la taille, habituellement utilisés comme indicateurs de la récupération nutritionnelle voire même comme critères déterminants de la sortie, ne sont pas ceux présentant les plus fortes variations. Tout type de dénutrition confondu, nous obtenons une augmentation moyenne de 20 à 30% au cours des deux mois de traitement. Des paramètres plus spécifiques comme le Pli cutané tricipital (PCT) ou la Superficie oséo-musculaire (SOM) sont de meilleurs indicateurs tant pour l'information indirecte qu'ils apportent concernant les réserves corporelles que pour leur taux de variation au cours des deux mois de traitement (respectivement 65 à 75% et 40 à 45% pour le PCT et la SOM).

La supplémentation en zinc à dose physiologique au cours des deux mois de traitement au sein du CRIN n'a provoqué aucune amélioration notable de la récupération selon les critères clinico-nutritionnels (hormis la tendance de croissance staturale du second mois), mais une accélération significative au niveau de la récupération immunologique.

Nous avons pu montrer qu'une supplémentation de ce type permet de stimuler la récupération de la fonction immunitaire de telle sorte qu'elle coïncide pratiquement avec le temps nécessaire à la récupération nutritionnelle.

En conséquence, il est possible de recommander un supplément systématique de zinc de l'ordre de 2 mg/kg/j dès l'admission de l'enfant et d'autoriser sa sortie du CRIN au bout d'un mois de séjour. Il s'agira d'un enfant nutritionnellement sain et immunologiquement apte à affronter un milieu ambiant hostile.

Des travaux précédemment exposés, nous pouvons retenir trois points essentiels:

1° l'échographie du thymus peut être utilisée en routine pour estimer la gravité d'atteinte du système immunitaire en cas de dénutrition (étude transversale) et suivre sa récupération (étude longitudinale).

2° un enfant dénutri, récupéré cliniquement selon un schéma classique, tel que proposé par la littérature, reste immunodéprimé et donc sujet à rechute dès son retour dans un environnement favorisant le cercle vicieux "dénutrition - immunodépression - infection".

3° la récupération immunitaire peut être accélérée par un apport systématique de zinc afin de coïncider dans le temps avec la récupération clinico-nutritionnelle.

5. PROSPECTIVE EN GUISE DE CONCLUSION

L'expérience vécue avec le CRIN, de ses balbutiements à l'élaboration d'une stratégie globale comme le CLAPSEN, démontre qu'il est possible de briser le cercle vicieux de la dénutrition et des infections. Le travail effectué durant ces années n'est qu'un avant goût de tout ce que nous pourrions faire pour améliorer le traitement de l'enfant dénutri grave.

De nombreuses voies de travail et de recherche pourraient être ouvertes...

5.1 DIETOTHERAPIE.

Quel que soit le mode d'action réel du zinc, d'un point de vue pratique, il nous permet d'obtenir une récupération immuno-nutritionnelle de l'enfant dénutri en l'espace d'un mois de traitement, pour un surcoût négligeable (environ 15 centimes par jour, ce qui représente moins de 1\$ US pour un mois de traitement) accessible à tout service même dans les PVD et sans nécessité de personnel spécialement entraîné ou de matériel sophistiqué.

D'autres nutriments pourraient être testés dans des conditions similaires, parmi ceux reconnus comme des immunostimulateurs, notamment la vitamine B6 (pyridoxine) et le mélange Lysine-arginine. De même certains micronutriments comme les vitamines A et E et le Sélénium, qui possèdent des propriétés antiradicalaires, pourraient agir indirectement sur la dénutrition en contrôlant le niveau des radicaux libres suspectés d'être en partie responsables du Kwashiorkor [Golden et Ramdath, 1987].

L'échographie du thymus, technique non-invasive, facilement utilisable sur le terrain, qui ne justifie plus d'être couplée systématiquement à un dosage des lymphocytes immatures pour être validée, serait l'outil privilégié pour évaluer régulièrement l'effet d'un apport de nutriments immunostimulants dont pourrait bénéficier des enfants dénutris.

Chez l'homme, il existe d'autres modèles d'immunodéficience acquise, il s'agit des personnes âgées et de celles atteintes du SIDA.

En ce qui concerne les personnes âgées, beaucoup de micronutriments ont montré leur efficacité [Talbot et al, 1987; Bogden et al, 1987; Peretz et al, 1991; Watson et

al, 1991] et nous pourrions les tester systématiquement chez le dénutri. Les travaux actuels s'orientent vers un mélange de micronutriments [Mary, 1994].

Au niveau du SIDA, selon le compte rendu du symposium "Nutrition et SIDA" d'octobre 1993 (Cah Nutr Diet, 1994; 29 (2): 74), les recherches actuelles concernent surtout le maintien d'une alimentation hyperprotéique en vue d'épargner le capital musculaire et ralentir autant que possible l'évolution morbide inéluctable [Kotler et al, 1989; 1991; Melchior, 1994; Pichard, 1994].

Les cliniciens travaillant sur ce thème ont une approche purement diététique qui s'appuie sur un système d'alimentation complémentaire à base de solutions nutritives entérales ou parentérales pour éviter la chute de poids corporel et de la masse maigre, véritable pronostic de survie [Grunfield et Feingold, 1993; Pichard, 1994]. Ils semblent redécouvrir les observations faites par les nutritionnistes chez l'enfant dénutri [Macallan et al, 1993].

Le terme même de SIDA est improprement utilisé, ce terme générique a été totalement récupéré par les formes infectieuses à rétrovirus. Les autres déficiences immunitaires acquises suite à un processus de vieillissement ou une malnutrition [Cuisinier-Raynal et al, 1985] sont aussi des formes de SIDA. Le terme a d'ailleurs été repris par les "immuno-nutritionnistes" qui emploient le terme de "SIDA nutritionnel" ou parlent de NAIDS (Nutritional AIDS) à propos des effets immunitaires de la malnutrition protéino-énergétique [Beisel, 1992].

Il existe beaucoup de points communs entre ces trois modèles de déficit immunitaire: infections rétrovirales, personnes âgées et malnutrition protéino-énergétique. Nous espérons que ces trois orientations de l'immunonutrition arriveront rapidement à collaborer pour le bénéfice de tous.

5.2 HORMONOTHERAPIE.

Nous avons vu qu'une hormonothérapie est un traitement hors de propos compte tenu de son coût et des conditions de traitement dans les PVD. Plusieurs travaux réalisés chez l'animal de laboratoire avec des hautes dilutions d'hormones thymiques montrent un effet significatif de ces hormones [Doucet-Jaboeuf et al, 1982; Bastide et al, 1987; Daurat et al, 1988]. Dans ce cas, l'aspect coût n'est plus limitatif. Ces produits n'ayant été testés que sur la souris, l'enjeu est suffisamment

important pour qu'ils soient expérimentés chez le dénutri selon un protocole rigoureux.

5.3 NEURO-IMMUNOMODULATION.

Les recherches concernant les interactions entre systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire sont relativement récentes. L'intégration du système neuro-endocrinien était un phénomène connu, mais le système immunitaire n'y a été intégré qu'à la moitié des années 80 [Roth et al, 1985; Blalock et al, 1985; Besedovsky et al, 1985].

Des travaux récents ont montré que le stress via le psychisme ("psychic distress" des anglo-saxons) pouvait entraîner un déficit du système immunitaire favorisant l'apparition ou se traduisant par des affections opportunistes, une maladie auto-immune voire un cancer [Shavit, 1985; Khansari, 1990; Weisse, 1992]. L'exemple le plus trivial est celui de l'herpès simplex et de sa manifestation labiale très fréquente après un stress.

En ce qui concerne le traitement de la malnutrition, peu d'équipes ont intégré l'aspect psychique dans le traitement de la dénutrition. La raison en est peut être le manque de personnel et de temps comme le rappelle Ifekwunigwe [1975] "psychological and emotional trauma....shortage of feeding hands...and a ward that is overcrowded and understaffed" ou simplement le désintéressement de cette facette du traitement.

Pour pallier ce déficit en personnel, Monckeberg et son équipe [1988] ont créé un groupe spécial de dames volontaires, véritables aides-soignantes, uniquement chargées d'assurer les stimuli psychoaffectifs quotidiens nécessaires à la bonne récupération des enfants traités dans les centres CONIN.

(*) Au niveau du CRIN, nous avons pu observer au cours de la récupération de la dénutrition selon notre schéma CLAPSEN, une évolution parallèle du thymus mesuré par échographie et du développement psychomoteur estimé par le test de Denver modifié. La confrontation entre l'approche biologique du traitement et celle psychologique a été fort enrichissante. Pour nos collègues psychologues de l'école freudienne, un enfant dénutri grave, apathique ou irritable, peut être considéré comme sauvé quand son désir de vie supprime celui de mort.

Ces interactions entre immunité et nutrition mais aussi entre psychisme et immunité doivent nous inciter à considérer le traitement de l'enfant dénutri comme un traitement intégral (holistique).

5.4 LES MAUX DE LA FAIM.

Depuis 150 ans le thymus est considéré comme le baromètre de la nutrition et depuis 20 ans comme l'organe clé de l'immunité. La quasi totalité des centres classiques de renutrition se basent sur un simple critère anthropométrique pour considérer un enfant dénutri comme "récupéré". Cet enfant, toujours immunodéprimé et à la moitié de ses capacités psychomotrices, est replongé dans le milieu à l'origine de sa dénutrition. La suite est connue, c'est le cercle vicieux de la dénutrition et de l'infection. L'approche globale, non compartimentale, développée par le CRIN démontre qu'elle peut briser ce cercle et vaincre une maladie aussi multifactorielle que la dénutrition.

Sauf intervention, la seule sortie est la mort. Elle touche 35000 enfants par jour dans le monde soit 13 millions par an, bien au-delà des chiffres d'un génocide inter-ethnique comme celui du Rwanda.

Cette hécatombe pourrait être radicalement réduite selon les propres termes de James Grant, directeur de l'UNICEF [1992], par la seule réaffectation de 1% des dépenses militaires du monde industriel.

Les solutions existent. Leur application est un choix politique. Cent cinquante neuf pays s'y sont engagés lors du Sommet mondial pour les enfants en septembre 1990...

6. BIBLIOGRAPHIE

- Abbas AK, Lichtman AH and Pober JS (ed). *Cellular and Molecular Immunology. *Philadelphia: Saunders 1991.
- Abbassy AS et al. *Studies of cell-mediated immunity and allergy in protein-energy malnutrition. *J Trop Med Hyg 1974;77:13-21.
- Abbott WC, Tayek JA, Bistran BR, Maki T, Ainsley BM, Reid LA, Blackburn GL. *The effect of nutritional supports on T-lymphocyte subpopulations in Protein Calorie Malnutrition. *J Am Coll Nutr 1986;5:577-584.
- Abdelwahab MM, Dirige OV, Wallace HM. *Feeding patterns of infants and children with protein-energy malnutrition (PEN) in the equatoria region of Sudan. *Nutr Res 1991;11:41-52.
- Abiko T and Sekino H. *Effects of two synthetic Serum Thymic Factor Analogues and Four Thymic Factor Fragments on the low E. Rosette Forming Cells in Patients with Chronic renal failure. *Chem Pharm Bull 1982;30(12):4448-56
- Acker P, Gaillard C et Mayrad L. *Contribution à l'étude de la protéinémie de l'africain. *Méd Trop 1967;27:396-401.
- Adewoye HO and Fawibe JF. *Serum albumin level in an urban Nigerian Population. *Br J Nutr 1978;40:439-42.
- Agarwal PK, Agarwal KN and Agarwal DK. *Biochemical changes in saliva of malnourished children. *Am J Clin Nutr 1984;39:181-184.
- Albrecht R and Pelissier MA. *L'hypothèse radicalaire dans l'étiologie du Kwashiorkor. *Cah Nutr Diet 1994;29(1):12-15.
- Alexander DR and Cantrell DA. *Kinases and phosphatases in T-cell activation. *Immunol Today 1989;10(6):200-205.
- Alfödy P and Lemmel EM. *Reduction of Nitroblue Tetrazolium for functional evaluation of activated macrophages in the Cell-Mediated Immune reaction. *Clin Immunol Immunopathol 1979;12:263-270.
- Alleyne GAO, Hay RW, Picou DI, Stanfield JP and Whitehead RG. *The ecology and pathogenesis of protein-energy malnutrition. *In: Whitehead RG (ed) Protein-energy malnutrition. London : Ed Arnold, 1977:6-24.
- Allison JP and Lanier LL. *Structure, function and serology of the T-cell antigen receptor complex. *Ann Rev Immunol 1987;5:503-40.
- Altay C, Say B, Dogramaci N and Bingol A. *Nitroblue tetrazolium test in children with malnutrition. *Trop Pediat 1971;81(2):392-393.
- Altman PL, and Dittmer DS (ed). *Blood and Other Body Fluids. *Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington 1961.
- Amador M y Hermelo M. *Cambios fisiopatogénicos durante la evaluación de la destrucción proteico-energético . 1.Periodo prepatogénico y estadio subclénico o marginal. *Rev Cub Ped 1983;55:6-13
- Antener I, Verwilghen AM, Van Geerte C and Mauron J. *Dietary treatment of malnutrition balance-sheets of the main nutrients. *Int J Vit Nutr Res 1977;47(2):167-199.
- Antia AU, Mc Farlane H and Soothill JF. *Serum siderophilin in Kwashiorkor. *Arch Dis Childh 1968;43:459.
- Aref GH, Abdel-Aziz A, Elaraby II, Abdel-Moneim MA, Hebeishy NA and Rahmy AI. *A post mortem study of the thymolymphatic system in protein energy malnutrition. *J Trop Med Hyg 1982;85:109-114.
- Arnhold R. *The Quac-stick: a field measure used by the Quaker service team in Nigeria. *J Trop Pediat 1969;15:243-7.
- Aschkenasy A. *Poids des organes lymphoïdes et des surrénales dans diverses carences en acides aminés essentiels chez le Rat mâle. *CR Soc Biol 1964;3:479.

Aschkenasy A.**Nutrition et Hématopoïèse (Monographie des Ann Nut Aliment).**Paris: Ed du CNRS 1971.

Aschkenasy A.**Données récentes sur le rôle joué par le thymus dans la lymphopoïèse et l'immunité.**Symbioses 1973;5:277-299.

Aschkenasy A.**Prevention of the Immunodepressive Effects of Excess Dietary leucine by Isoleucine and Valine in the rat.**J Nutr 1979;109:1214-1222.

Ashwell JD and Klausner RD.**Genetic and mutational analysis of the T-cell antigen receptor.**Ann Rev Immunol 1990;8:139-167.

Ashworth A.**Catch-up growth following severe malnutrition.**Nutr Rev 1986;44:173-175

Aspinall R, Kampinga J and Van den Bogaerde J.**T-cell development in the foetus and the invariant series hypothesis.**Immunol Today 1991;12(1)7-10.

Auger C, Monier JC, Dardenne M, Pléau JM and Bach JF.**Identification of Facteur Thymique Sérique on Thymus ultrathin sections using monoclonal antibodies.**Immunol Letters 1982;5:213-216.

Autret M.**La situation alimentaire dans les pays en développement.**Encycl. Med. Chir. (Paris) Nutrition 10309 A10,2 1981.

Awdeh ZL, Kanawati AK and Alami SY.**Antibody response in marasmic children during recovery.**Acta Paediatr Scand 1977;66:689-692.

Bach JF.**Le Thymus, organe clef de l'Immunité.**Nouv Press Med 1974;3:571-74.

Bach JF, Dardenne M, Papiernick M, Barois A, Levasseur Ph, Le Brigand M.**Evidence for a serum-factor secreted by the human thymus.**Lancet 1972;1056-58.

Bach JF, Dardenne M et Bach MA.**Exploration de la fonction thymique chez l'homme. I. Mise en évidence d'une Hormone thymique circulante.**Now Press Méd 1974a;3(10):575-580.

Bach JF, Judet CI, Arce S, Dormont J.**Exploration de la fonction thymique chez l'homme. II. Le phénomène des « rosettes-mouton », marqueur des lymphocytes T chez l'homme.**Nouv Press Méd 1974b;3(11):655-660.

Bach JF, Dardenne M, Pleau JM et al.**Isolation, biological characteristics and biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in the human.**Ann NY Acad Sci 1975;249:186-210.

Bach JF, Bach MA, Blanot D et al.**Thymic serum factor.**Bull. Inst. Pasteur 1978;76:325-98.

Balakrishna Murthy P, Rahiman MA, Tulpule PG.**Lymphocyte proliferation Kinetics in malnourished children measured by differential chromatid staining.**Br J Nutr 1982;47:445-450.

Balleari E, Timitilli S, Muselli C, Ghio R.**In vivo hemopoietic activity of Thymicextract «Thymostimulin» in aged healthy humans.**Thymus 1992;19:59-63.

Bang BG, Mahalanabis D, Mukherjee KL, Bang FB.**T and B lymphocyte rosetting in undernourished children.**Proc Soc Exp Biol Med 1975;149:199-202.

Barbul A, Fishel RS, Shimazu S, Wasserkrug HI, Yoshimura NN, Tao RC, Efron G.**Intravenous hyperalimentation with high arginine levels improves wound healing and Immune function.**J surg Res 1985;38 328-334.

Baron RL, Levitt RG, Sagel SS and Stanley RJ.**Computed tomography in the evaluation of mediastinal widening.**Radiol 1981;138:107-113.

Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, Pelegri A, Dorfman P.**Immunomodulator activity of very doses of Thymulin in mice.**Int J Immunotherapy 1987;3(3):191-200.

Beaton GH.**Toward harmonization of dietary, biochemical and clinical assessments: the meanings of nutritional status and requirements.**Nutr Rev 1986;44(11):349-358.

Beatty DW and Dowdle EB.**The effects of Kwashiorkor serum on lymphocyte transformation in vitro.**Clin exp Immunol 1978;32:134-143.

Beatty DW and Dowdle EB.**Deficiency in Kwashiorkor serum of factors required for optimal lymphocyte transformation in vitro.**Clin exp Immunol 1979;35:433-442.

Beatty DW, Handzel ZT, Pecht M, Ryder CR, Hugues J, Mc Cabe K, Trainin N.**A controlled trial of treatment of acquired immunodeficiency in severe measles with thymic humoral factor.**Clin exp Immunol 1984;56:479-485.

Beau JP, Wade S, Diahm B et Leite N.**Intérêt des laits fermentés chez l'enfant diarrhéique malnutri.**Cahiers Santé 1992;2:390-96.

Becker DJ.**The endocrine responses to protein calorie malnutrition.**Ann Rev Nutr 1983;3:187-212.

Beghin I, Cap M et Dujardin B.**Guide pour le diagnostic nutritionnel.**Genève:OMS 1988.

Beghin ID et Van Lerberghe W.**La courbe de "poids cible": un outil pratique pour le suivi des enfants malnutris pris en charge.**4èmes Journées Scientifiques Internationales du GERM;23-29 avril 1989, Spa (Belgique).

Beisel WR.**Magnitude of the host nutritional responses to infection.**Am J Clin Nutr 1977;30:1236-1247.

Beisel WR.**Effects as infection on nutritional status and imunity.**Fed Proc 1980;39:3105-8.

Beisel WR, Edelman R, Nauss K, Suskind RM.**Single Nutrients Effects on Immunologic Functions.**J. Amer Med . Ass. 1981;245:53-58.

Beisel WR.**Single nutrients and Immunity.**Am J Clin Nutr 1982;35:417-468.

Beisel,W.R. **History of nutritional immunology: introduction and overview.* *J Nutr 1992;122:591-596.

Bell RG et al.**Serum and small intestinal immunoglobulin levels in undernourished children.**Am J Clin Nutr 1976;29:392-397.

Bendich A.**Vitamins and Immunity.**J Nutr 1992;122:601-603.

Bene MC, Faure G, Bordigoni P. **In vitro induction of monoclonal antibody-defined T-cell marker in lymphocytes from immunodeficient children by synthetic serum thymic factor (FTS).* *Clin Exp Immunol 1982;48:423-8.

Bengoa JM.**Prevention of Protein-Calorie Malnutrition.**In: Olson RE (ed). Protein-Calorie Malnutrition. New York:Academic Press 1975:448-449.

Berger J, Schneider D, Dyck JI, Joseph A, Aplogan A, Galan P, Mercberg S.**Iron deficiency, cell-mediated immunity and infection among 6-36 month old children living in rural Togo.**Nutr Res 1992;12:39-49.

Berner Y, Handzel ZT, Pecht M, Trainin N, Bentwich Z.**Attempted treatment of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) with thymic humoral factor.**Isr J med Sci 1984;20:1195-96.

Bernier JJ et Florent C.**Les défenses de l'Estomac.**La Recherche 1986;17(177):614-621.

Besedowsky HO, del Rey AE, Sorkin E.**Immune-neuroendocrine interactions.**J Immunol 1985;35(2):s750-754.

Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA.**Immunoregulatory Feedback between Interleukin-1 and glucocorticoid hormones.**Science 1986;233:652-54.

Beutler B.**Cachexia: a fundamental mechanism.**Nutr Rev 1988;46:369-73.

Bhaskaram P, Satyanarayana K, Prasad JS, Jagadeesan V, Nadamuni Naidu A and Reddy V.**Effect of growth retardation in early life on imunocompetence in later life.**Indian I Med Res 1980;72:519-526.

Bhaskaram P and Reddy V.**Cutaneous inflammatory response in Kwashiokor.**Ind J Med Res 1982;76:849-853.

Bhaskaram P and Sivakumar B.**Interleukin-1 in malnutrition.**Arch Dis Childh 1986;61:182-185.

Birem-Etchebes S et Gonzalez JP.**Utilisation des ressources alimentaires villageoises dans la réhabilitation des enfants atteints de malnutrition en République centrafricaine.**Bull Soc Pathol Exot 1988;81:769-776.

Bistran BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J.**Prevalence of malnutrition in General Medical patients.**J Am Med Ass 1976;235:1567-70.

Bistran BR, Sherman M, Blackburn GL, Marshall R, Shaw C.**Cellular Immunity in adult Marasmus.**Arch Inter Nal Med 1977;137:1408-1411.

Blake CCF.**Prealbumin and the thyroid hormone nuclear receptor.**Proc R Soc Lond 1981;B211:413-31.

Blalock JE.**The Immune System as a Sensory Organ.**J Immunol 1984;132(3): 1067-1070.

Blalock JE, Harbour, Mc Menamin D, Smith EM.**Peptide hormones shared by the neuroendocrine and immunologic systems.**J Immunol 1985;135(2):s858-861.

Blazsek I, Mathe G.**Zinc and Immunity.**Biomed Pharmacother 1984;38:187-193.

Blue ML, Daley JF, Levine H and Schlossman SF.**Discrete stages of human Thymocyte activation and maturation in vitro: correlation between phenotype and function.**Eur J Immunol 1986;16:771-77.

Bogden JD et al.**Zinc and immunocompetence in the elderly: baseline data on zinc nutriture and immunity in unsupplemented subjects.**Am J Clin Nutr 1987;46:101-109.

Bogin B and Mac Vean RB.**Nutritional and biological determinants of Body Fat patterning in Urban Guatemalan Children.**Hum Biol 1981;83:259-68.

Borzy MS, Schulte-Wisserman H, Gilbert E, Horowitz SD, Pellett J and Hong R.**Thymic morphology in immunodeficiency diseases: Results of Thymic biopsies.**Clin Immunol Immunopathol 1979;12:31-51.

Boukaiba N, Flament C, Acher S, Chappuis Ph, Piau A, Fusselier M, Dardenne M, Lemonnier D.**A physiological amount of zinc supplementation: effects on nutritional, lipid and thymic status in an elderly population.**Am J Clin Nutr. 1993;57:566-572.

Bouville JF.**Aspects relationnels de la malnutrition infantile en milieu urbain africain.**Cahiers Santé, 1993;3:433-40.

Bratton AB.**The normal weight of the human thymus.**J Pathol 1925;28:609-620.

Briend A.**Prévention et traitement de la malnutrition. Guide pratique.**Paris: ORSTOM, 1985, coll Initiations-Documentations Techniques n° 62.

Briend A.**Utilisation de l'anthropométrie pour la détection des enfants ayant un haut risque de décès.**In: Lemonnier D et Ingenbleek Y. Les carences Nutritionnelles dans les PVD. Paris: Karthala-Acct 1989:30-38.

Briend A, and Golden MHN.**Treatment of severe child malnutrition in refugee camps.**Europ J Clin Nutr 1993;47:750-754.

Briend A, Garenne M, Maire B, Fontaine O and Dieng K.**Nutritional status, age and survival: the muscle mass hypothesis.**Europ J Clin Nutr 1989;43:715-728.

Briend A, Maire B et Desjeux JF.**La malnutrition protéino-énergétique dans les pays en voie de développement.**In: Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O (ed), Traité de Nutrition pédiatrique, Paris: Maloine 1993:467-512.

Bright See E.**Vitamin C and Cancer Prevention.**Semin Oncol 1983;10(3):294-298.

Brunser O, Donoso G, Flores H, Maccioni A, Monckeberg F, Peretta M, Steckel A.**Marasmo y Kwashiorkor. Dos entidades clinicas diferentes.**En: Monckeberg F (ed). Desnutrición infantil Santiago: INTA 1990:13-34.

Burnet FM.**Les origines du vieillissement.**La Recherche 1974;5:626-633.

Busson F, Trapet P et Lecoq F.**Exploration des protéines sériques, application aux sérums d'africains de Dakar.**Méd Trop 1953;6:977-1001.

Butcher EC and Weissman IL.**Lymphoid Tissues and Organs.**In: Paul WE, Fundamental Immunology. New York: Raven press 1984:109-127.

Caffey J and Silbey R.**Regrowth and overgrowth of the thymus after atrophy induced by the oral administration of adrenocorticosteroids to human infants.**Pediatrics 1960;26:762-770.

Campana D, Janossy G, Coustan-Smith E, Amlot PL, Tian WT, IP S and Wong L.**The expression of T-cell receptor-associated proteins during T-cell ontogeny in man.**J Immunol 1989;142(1):57-66.

Carles C, Gartner A et Montagne P.**Mise au point du dosage de la Thymuline par immunonéphélométrie à supports microparticulaires.**Paris: ORSTOM 1989,TDM n°56.

Cason J and Phil M.**Immune reactions and host nutritional status: the role of interleukins.**Nutr Res 1989;9:237-250.

Castillo-Duran C, Heresi G, Fisberg M, Uauy R.**Controlled trial of Zinc supplementation during recovery from malnutrition: effects on growth and immune function.**Am J Clin Nutr 1987;45:602-608.

Champakam S, Srikanthia SG and Gopalan C.**Kwashiorkor and Mental Development*. *Am J Clin Nutr 1968;21(8):844-852.

Chandra RK.**Reduced secretory antibody response to live attenuated measles and poliovirus vaccines in malnourished children*. *Br Med J 1975a;2:583-583.

Chandra RK.**Serum Complement and immunoconglutinin in malnutrition*. *Arch Dis Childh 1975b;50:225-229.

Chandra RK.**Lymphocyte subpopulations in Human Malnutrition: Cytotoxic and suppressor Cells*. *Pediatrics 1977;59:423-427.

Chandra RK.**T and B lymphocyte subpopulations and leukocyte Terminal deoxynucleotidyl transferase in undernutrition*. *Acta Paediatr Scand 1979a;68:841-845.

Chandra RK.**Serum thymic hormone activity in protein-energy malnutrition*. *Clin exp Immunol 1979b;38:228-230.

Chandra RK.**Immunology of nutritional disorders*. *London: Edward Arnold 1980.

Chandra RK.**Immunodeficiency in Undernutrition and Overnutrition*. *Nutr Rev 1981a;39(6).

Chandra RK.**Immunocompetence as a functional index of nutritional status*. *Br Med Bull 1981b;37(1):89-94.

Chandra RK.**Numerical and functional deficiency in T helper cells in protein energy malnutrition*. *Clin exp Immunol 1983a;51:126-132.

Chandra RK.**1990 Mc Collum Award lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future*. *Am J Clin Nutr 1991;53:1087-1101.

Chandra RK and Ayeley Deganus Amorin S.**Lipids and Immunoregulation*. *Nutr Res 1992;12(suppl1):s137-145.

Chandra RK, Gupta S and Singh H.**Inducer and Suppressor T Cell Subsets in Protein-Energy Malnutrition: Analysis by Monoclonal Antibodies*. *Nutr Res 1982;2:21-26.

Chandra RK, Heresi G and Au B.**Serum Thymic factor activity in deficiencies of calories, zinc, vitamin A and pyridoxine*. *Clin Exp Immunol 1980a;42:332-335.

Chang LMS and Bollum FJ.**Deoxynucleotide-Polymerizing enzymes of Calf Thymus Gland, IV Inhibition of Terminal Deoxynucleotidyl Transferase by metal ligands*. *Proc Nat Acad Sci 1970;65:1041-48.

Charmot G, Giudicelli P, Reynaud R, Rigaud JL.**La dysprotéinémie commune de l'africain, essai d'interprétation*. *Bull Soc Pathol Exot 1960;53:582-597.

Chauliac M, Masse-Raimbault AM.**Etat nutritionnel: interprétation des indicateurs*. *Enfant Milieu Tropical 1989;n°181/182.

Chavez A y Martinez C.**Nutrición y Desarrollo infantil*. *Mexico: Interamericana 1980:78-92/126-128.

Chesters JK.**Trace Element-Gene Interactions*. *Nutr Rev 1992;50(8):217-223.

Chevalier Ph and Aschkenasy A.**Hematological and immunological effects of dietary leucine in the young rat*. *Am J Clin Nutr 1977;30:1645-54.

Chevalier Ph, Cornu A, Delpeuch F, Joseph A.**Déficiences en Ca et en Mg et fraction C3 du complément*. *CR Acad Sci Paris, Série D 1979;288:267-270.

Chevalier P, Choquetilla F, Zembrana M, Parent G, Dhenin J.M, Antezana A, Jambon B.**Relación entre el tamaño del timo y los parametros antropometricos en niños menores de 6 años*. *Rev Chil Nutr 1988;16:222, abstract 266.

Chevalier Ph.**Impacto de las intervenciones con zinc: efecto del zinc sobre la función inmunitaria*. *Diagnostico 1993a;32(1-2-3):13-17.

Chevalier Ph.**El Indice de Kanawati-Mc Laren o relación brazo/cabera, una tecnica sencilla de conocer el estado nutricional de un niño*. *Diagnostico 1993b;32:27-29.

Chevalier Ph, Belmonte G.**Cuademo de manejo alimentario-dietetico para niños desnutridos*. *La Paz: ORSTOM (Bolivia) 1993c.

Chevalier Ph, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G.**Study of Thymus and thymocytes in bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition*. *J Nutr Immunol 1994;30:27-39.

Chirigos MA.**Immunomodulators: Current and future development and application*. *Thymus 1992;19 (suppl1):s7-20.

Christensson B, Matell G and Biberfeld P.**Immunological studies on Human Thymus*.*Acta Med Scand 1980;208:161-68.

Cole TJ and Parkin JM.**Infection and its effect on the growth of young children: a comparison of the Gambia and Uganda*.*Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1977;71(3):196-98.

Colombani J.**Mécanismes moléculaires de présentation de l'antigène par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité*.*Bull Inst Pasteur 1991;89:109-132.

Compton MM, Caron LAM, Cidlowski JA.**Glucocorticoid action on the immune system*.*J Steroid Biochem 1987;27:201-8.

Compton M and Cidlowski JA.**Thymocyte apoptosis. A model of programmed cell Death*.*Trends Endocrinol Metab 1992;3(1):17-23.

Comsa J and Hook RR Jr.**Thymectomy*.*In: Luckey TD(ed). Thymic Hormones. Baltimore: University Park Press 1973a:1-18.

Comsa J.**Hormonal Interactions of the Thymus*.*In: Luckey TD(ed). Thymic Hormones. Baltimore: University Park Press 1973c:59-96.

Conlisk EA, Haas JD, Martinez EJ, Flores R, Rivera JD, Martorell R.**Predicting body composition from anthropometry and bioimpedance in marginally undernourished adolescents and young adults*.*Am J Clin Nutr 1992;55:1051-s.

Cooper A and Heird WC.**Nutritional assessment of the pediatric patient including the low birth weight infant*.*Am J Clin Nutr 1982;35:1132-41.

Cornu A, Delpeuch F, Chevalier Ph.**Etat nutritionnel et croissance au cours des deux premières années de la vie chez des enfants de Yaoundé*.*Arch Fr Pediatr 1980;37:125-129.

Cornu A, Delpeuch F, Simondon F et al.**Enquête nationale sur l'état nutritionnel des enfants d'âge préscolaire au Congo*.*Paris: ORSTOM 1990. Coll Etudes et Thèses.

Coulombier D, Pecoul B, Moren A.**Enquêtes nutritionnelles: analyse et interprétation de l'indice poids-taille*.*Cahiers Santé 1992;2:385-9.

Coulter JBS, Suliman GI, Omer MIA, MacFarlane SBJ, Moody JB and Hendrickse RG.**Protein-energy malnutrition in northern Sudan:clinical studies*.*Europ J Clin Nutr 1988;42:787-96.

Cousins RJ.**Systemic transport of Zinc*.*In: Mills CF (ed). Zinc in Human Biology, Berlin: Springer Verlag 1989:79-93.

Couvreur Y, Quarre JP, Bailly A, Cornut P.**Zinc deficiency and Lymphocyte subpopulations. A study by flow cytometry*.*J Parent Enter Nutr 1986;10:239-41.

Coward WA.**Serum colloidal osmotic pressure in the development of Kwashiorkor and in recovery: its relationship to albumin and globulin concentrations and oedema*.*Br J Nutr 1975;34:459-467.

Coward WA, Whitehead RG and Lunn PG.**Reasons why hypoalbuminoemia may or may appear in protein-energy malnutrition*.*Br J Nutr 1977;38:115-126.

Cravioto J et de Licardie E.**La malnutrition chez l'enfant:les répercussions sur l'individu et la collectivité*.*In: Dupin H. Nutrition humaine et développement économique et social. Revue Tiers-Monde 1975;16 (63):525-550.

Crevel RWR and Saul JAT.**Linoleic acid and the immune response*.*Europ J Clin Nutr 1992;46:847-55.

Cruz JR, Chew F, Fernandez RA, Torun B, Goldstein AL and Keusch GT.**Effects of nutritional recuperation on E-Rosetting lymphocytes and in-vitro response to Thymosin in malnourished children*.*J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987;6:387-91.

Cuisinier-Raynal JC, Ducorps M, Lecoadou A, Du Bourguet F.**Le Syndrome d'Immunodéficit nutritionnel*.*Méd Trop 1985;45(2):135-43.

Cunningham-Rundles S. Cunningham-Rundles WF.**Zinc modulation of Immune Response**In: Chandra RK (ed). Nutrition and Immunology, New York: Alan R Liss 1988:197-214.

Daly JM, Reynolds J, Thom A, Kinsley L, Dietrick-Galagher M, Shou J and Ruggieri B.**Immune and Metabolic Effects of Arginine in the Surgical Patient*.*Ann Surgery 1988;208(4):512-523.

- Dardenne M.**Le rôle du zinc dans le fonctionnement du système immunitaire.**Cah Nutr Diét 1988;23(4):277-279.
- Dardenne M, Pléau JM, Blouquit JY and Bach JF.**Characterization of facteur thymique sérique (FTS) in the thymus. II. Direct demonstration of the presence of FTS in Thymosis fraction V.**Clin Exp Immunol 1980;42:477-482.
- Dardenne M, Pléau JM, Nabarra B, Lefrancier P, Derrien M, Choay J, Bach JF.**Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor.**Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1982;79:5370-5373.
- Dardenne M and Bach JF.**Functional Biology of Thymic Hormones.**In: Kendall MD and Ritter MA. Thymus Update 1. Chur: Harwood Academic Publishers 1988:101-116.
- Dargemont C et al.**Thymotaxin, a chemotactic protein, is identical to β 2-microglobulin.**Science 1989;246:803-806.
- Daurat V, Dorfman P, Bastide M.**Immunomodulatory activity of low doses of interferon α , β in mice.**Biomed Pharmacother 1988;42:197-206.
- Daynes RA and Araneo SA.**Regulation of T-cell function by steroid hormones.**In: Meltzer MS and Mantovani A(ed). Cellular and cytokine networks in tissue immunity. New York: Willey-Liss 1991:77-82.
- De Buse PJ.**The nitroblue tetrazolium test malnourished children in Papua New Guinea.**Aust Paediat J 1974;10(6):334-336.
- De Weck Al.**Immune responses to environmental antigens that act on the skin:The role of Lymphokines in contact dermatitis.**Fed Proc 1977;36(5):1742-1747.
- Delpeuch F.**Etude multifactorielle du risque de retard de croissance en taille chez le jeune enfant. (Application au Congo et en Martinique).**Montpellier: Université de Montpellier II 1990.
- Delpeuch F, Cornu A, Chevalier Ph.**Influence de la malnutrition protéino-énergétique modérée des enfants d'âge préscolaire sur quelques variables biochimiques.**Ann Nutr Alim 1979;33:429-41.
- Delpeuch F, Cornu A and Chevalier P.**Detection of moderate protein-energy malnutrition in pre-scholl children.**Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1980a;74:192-196.
- Delpeuch F, Cornu A, Chevalier Ph.**The effect of iron deficiency anemia on two indices of nutritional status, prealbumin and transferrin.**Br J Nutr 1980b;43:375-379.
- Delpeuch F, Jirou -Najou JL, Chevalier Ph, Dyck JL, Frontier-Abou D.**Consommation alimentation et état nutritionnel à la Martinique.**Paris: ORSTOM 1984;Travaux et Documents n°177.
- Depasquale-Jardieu P, Fraker PJ.**The role of corticosterone in the loss in immune function in the zinc-deficient A/J mouse.**J.Nutr. 1979;109:1847-1855.
- Deschaux P et Fontanges R.**Etude des interrelations endocriniennes du Thymus.**Ann Endocrinol Paris 1978;39:23-40.
- Di Costanzo J, Romette J, Pontier F and Charrel M.**Préalbumine et Rétinol Binding Protéine.**Pathol Biol 1985;33:781-86.
- Diwany M, Gabr M, El Hawary MES, El Dal M.**La Transferrine du serum dans le Kwashiorkor.**Rev Inter Pediat 1972;24:49- .
- Dobbing J.**Malnutrition et développement du cerveau.**La Recherche 1976;7(64):139-145.
- Doh A et Baron C.**Indicateurs protéiques dans le développement du Kwashiorkor.**Med Nut 1980;16(4):243-48.
- Doucet-Jaboeuf M, Guillemain J, Piechaczyck M, Karouby Y, Bastide M.**Evaluation de la dose limite d'activité du facteur thymique sérique.**CR Acad Sci Paris(III) 1982;295:283-286;
- Douglas SD and Schopfer K.**Phagocyte function in protein-calorie malnutrition.**Clin exp immunol 1974;17:121-128.
- Dourov N, **Thymic atrophy and immune deficiency in malnutrition.* *Curr. Trop. Pathol. 1986;75:127-50.
- Duchateau J, Delespesse G, Vereecke P.**Influence of oral supplementation on the lymphocyte response to mitogens of normal subjects.**Am.J.Clin.Nutr. 1981;34:88-93.

Durieu H.**La tuberculose en Belgique pendant la guerre dans ses rapports avec la sous-alimentation.* *In Bigwood EJ, Enseignements de la guerre 1939-45 dans le domaine de la nutrition. Paris:Masson, 1947:384-87.

Dutertre J, Haddad F, Paul O, Badoual J.**Epidémiologie du Kwashiorkor à Port-Bouët (Abidjan).* *Courrier, 1976;26:121-123.

Dutertre J, Paul O.**L'indicateur Bras-cheville-crâne.* *Cah Nutr Diet 1976;11:68-69.

Dutz W, Azadeh B, Kohout E and Vessal K.**Infantile Enteritis as cause of thymolymphatic atrophy.* *Z Kinderheilk 1973;115:155-161.

Dutz W, Rossipal E, Ghavami H, Vessal K, Kohout E, and Post C.**Persistent cemm-mediated immune deficiency following infantile stress during the first 6 months of life.* *Europ J pediat 1976;122:117-130.

Dyck JL, Chevalier PH, Delpeuch F,Chauliac M, Lestrat R,Hubert M, Lestrat-Braun I, Alphonse C, Matthew E, Jones L.**Nutritional surveys in Dominica. Western and Eastern districts.* *Paris:ORSTOM, 1982. / Paris:Ministère Affaires Etrangères. Roseau : Ministère Education et Santé.

Edelman R, Suskind R, Olson RE, Sirisinha S.**Mechanisms of defective delayed cutaneous hypersensitivity in children with protein-calorie malnutrition.* *The lancet 1973;March10:506-509.

Edelson R et Fink J.**Le rôle immunitaire de la peau.* *Pour la science 1985;aût:59-67.

Edozien JC, Rahimkhan MA and Waslien CI.**Human protein deficiency:results of a Nigerian village study.* *J Nutr 1976;106(3):312-328.

Emerit J and Galli J.**Inflammation, cascade de l'acide arachidonique et radicaux libres.* *Cah Nutr Diet, 1987;22:35-39.

Escande JP et Cambier J.**Le Thymus.* *Rev Praticien 1970;20:3717-24.

Evans D, Bowie MD, Hansen JDL, Moodie AD and Van der Spuy HIJ.**Intellectual development and nutrition.* *J Pediat. 1980;97:358-63

Fabris N, Mocchegiani E, Muzzioli M. **Recovery of age related decline of thymic endocrine activity and PHA response by lysin-arginin combination.* *Int. J. Immuno-pharmac. 1986;6:677-85.

Fabris N, Mocchegiani E, Muzzioli M and Provinciali M.**Neuroendocrine-Thymus interactions: perspectives for intervention in aging.* *Ann NY Acad Sci 1988;521:72-87.

Fabris N, Alexander DR and Cantrell DA.**Kinases and phosphatases in T-cell activation.* *Immunol Today 1989;10(6):200-205.

Fabris N and Moghegiani E.**Arginine-containing compounds and Thymicendocrine activity.* *Thymus 1992;19 (supl1):s21-30;

Fakhir S, Ahmad P, Faridi MMA and Rattan A. **Cell-mediated Immune Responses in Malnourished Host.* *J.Trop.Pediat.1989;35:175- 178.

FAO.**Directives pour l'élaboration des plans nationaux d'action pour la nutrition,* *Rome:FAO. 1993

FAO/WHO/UNU Expert Consultation**Energy and protein Requirements.* *Geneva:WHO 1985 . Tech. Report Series n°724.

Faulk WP.**The immunological system in health and malnutrition.* *Proc Nutr Soc 1976;35:253-261.

Felten DL, Felten SY, Carlson SL, Olschowka JA and Livnat S.**Noradrenergie and peptidergie innervation of lymphoid tissue.* *J Immunol 1985;135(2):755s-765s.

Ferguson AC, Lawlor GJ, Neumann CG, Oh W, Stiehm ER.**Decreased rosette-forming lymphocytes in malnutrition and intrauterine growth retardation.* *J Pediat 1974;85:717-723.

Ferrick DA, Ohashi PS, Wallace V, Schilham M, Mak TW.**Thymic ontogeny and selection of α , β and γ , δ T cells.* *Immunol. Today 1989;10 (12):403-407.

Fjeld CR, Schoeller DA and Brown KH.**Body composition of children recovering from severe protein-energy malnutrition at two rates of catch-up growth.* *Am J Clin Nutr 1989;50:1266-75.

Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE and Nelson SE.**Body composition of reference children from birth to age 10 years.* *Am J Clin Nutr, 1982;35:1169-75.

Fontaine O, Beau JP et Briend A.**Un centre expérimental de réhydratation et de réhabilitation nutritionnel.* *In: Lemonnier D et Ingenbleek Y, Les carences nutritionnelles dans les PVD. Paris: Karthala-ACCT 1989:171-77

Forbes GB and Bruining GJ.**Urinary creatinine excretion and lean body mass.* *Am J Clin Nutr 1976;29:359-1366

Forbes GB, Brown MR and Griffiths HJL.**Arm muscle plus bone area: anthropometry and CAT Scan compared.* *Am J Clin Nutr 1988;47:929-31.

Fowlkes BJ, Schwartz RH and Pardoll DM.**Deletion of self-reactive thymocytes occurs at a CD4+8+ precursor stage.* *Nature 1988;334(18aug):620-623.

Francis IR, Glazer GM, Bookstein FL and Gross BH.**The thymus: reexamination of age-related changes in size and shape.* *Am J Radiol 1985;145:249-54.

Fraňkova S.**Lasting effects of early malnutrition on children's behaviour.* *Bibliotheca nutr Dieta 1982;31:40-54.

Franqueville A, Laure J.**Malnutrition et politiques agro-alimentaires en Bolivie.* *Cah Sci Hum 1988;24(2):199-211.

Frisancho AR.**Adult morphology.* *In: Baker PT and Little MA, Man in the Andes, Stronburg: Dowden 1976:200-207.

Frisancho AR.**New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status.* *Am J Clin Nutr 1981;34:2540-45.

Frisancho AR.**Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status.* *Ann Arbor : University of Michigan Press, 1990.

Futrell MF, Windham F, Kilgore LT.**Hydroxyproline index: an indicator of nutritional status.* *J Amer Diet Assoc 1975;67(2):125-127.

Gabr M, El-Hawary MFS and El-dali M.**Serum Transferrin in Kwashiorkor.* *J Trop Med Hyg 1971;Oct:216-221.

Galler JR, Ramsey FC, Salt P and Archer E.**Long-term effects of early kwashiorkor compared with marasmus. I Physical growth and sexual maturation.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1987;6:841-46.

Garn SM, Leonard WR and Hawthorne VM.**Three limitations of the body mass index.* *Am J Clin Nutr 1986;44:996-7.

Garrow JS, Fletcher K and Halliday D.**Body composition in severe infantile malnutrition.* *J Clin Invest 1965;44(3):417-425.

Garrow JS.**New approaches to body composition.* *Am J Clin Nutr, 1982;25:1152-58.

Garrow JS.**Indices of adiposity.* *N.A.R. 1983;53:697-708.

Gartner A, Carles C, Montagne P, Cuillere ML and Dumeille J.**A microparticle enhanced nephelometric immunoassay (Nephelia R) applied to thymulin measurement.* *J Immunoassay 1991;12(4):521-42.

Gartner A, Maire B, Delpeuch F, Sarda P, Dupuy RP and Rieu D.**Importance of electrode position in bioelectrical impedance analysis.* *Am J Clin Nutr 1992;56:1167-68.

Gartner A, Sarda P, Dupuy RP, Maire B, Delpeuch F and Rieu D.**Bioelectrical impedance analysis in small and appropriate for gestational age newborn infants.* *Europ J Clin Nutr 1994;48:425-32.

Gastinel LN, Pléau JM, Goldstein G and Bach JF.**Interaction of Thymopoietin peptides with the specific receptor of facteur thymique sérique (FTS).* *Thymus 1983;5:79-87.

Gatheru ZW, Kinoti SN, Alwar JA.**Serum Zinc levels in Kwashiorkor children aged one to three years in Kenya and the effect of Zn supplementation during recovery.* *International Symposium: Nutritional regulation of Immunity and Infection, Toronto (Canada) July 3-5, 1986.

Gayle HD, Binkin NJ, Stachling NW and Trowbridge FL.**Arm circumference v. weight for height in nutritional assessment: are the findings comparable ?* *J Trop Ped 1988;34:213-217.

Geefhuysen J, Rosen EU, Katz J, Ipp T, Metz J. **Impaired Cellular Immunity in Kwashiorkor with improvement after Therapy.* *Br Med J 1971;4:527-529.

Gelabert MJ, Transy, Penit C.*Effect of « Facteur Thymique sérique » (FTS) ou TdT expression in murine Thymocytes.*Cell Immunol 1982;71:118-126.

Gershwin ME, Beach RS and Hurley LS(ed).*Nutrition and Immunity.*NewYork:Acad Press, 1985.

Ghali WM, Abdel-Rahman S, Nagib M and Mahran ZY.*Intrinsic innervation and vasculature of pre and post-natal human thymus.*Acta Anat 1980;108:115-123.

Ghavami H, Dutz W, Mohallattee M, Rossipal E and Vessal K.*Immune disturbances after severe enteritis during the first six months of life.*Israel J Med Sci 1979;15:364-368.

Ghisolfi J, Charlet P, Ser N, Salvayre R, Thouvenot JP and Duole C.*Plasma free amino acids in normal children and in patients with proteinocalorie malnutrition: fasting and infection.*Pediat Res 1978;12:912-17.

Godfrey DI, Masciantonio M, Tucek CL, Malin MA, Boyd RL and Hugo P.*A novel Thymocyte Marker discriminating Immature from mature Thymocyte subsets.*J Immunol 1992;148:2006-11.

Golden M.*The effects of malnutrition in the metabolism of children.*Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1988;82:3-6.

Golden MHN, Jackson AA, Golden BE.*Effect of zinc on thymus of recently malnourished children.*Lancet 1977;19nov:1057-1059.

Golden MHN, Waterlow JC and Picou D.*Protein turnover, synthesis and breakdown before and after recovery from protein- energy malnutrition.*Clin Sci Molecular Med 1977;53:473-477.

Golden MHN et Jackson AA.*Malnutrition protéino-énergétique.*Encycl Med Chir Paris, Nutrition 10377 A10, 9-1981

Golden MHN and Ramdath D.*Free radicals in the pathogenesis of Kwashiorkor.*Proc Nutr Soc 1987;46:53-68.

Golden BE and Golden MHN.*Effect of zinc on lean tissue synthesis during recovery from malnutrition.*Europ J Clin Nutr 1992;46:697-706.

Goldschneider I, Ahmed A, Bollum FJ and Goldstein AL.*Induction of terminal deoxynucleotidyl transferase and Lyl antigens with thymosin: identification of multiple subsets of prothymocytes in mouse bone marrow and spleen.*Proc Natl Acad Sci USA 1981;78(4):2469-73.

Goldstein AL, Low TL, Mc Adoo M, Mc Clure J, Thurman GB, Rossio J, Lai CY, Chang D, Wang SS, Harvey C, Ramel AH and Meienhofer J.*Thymosin $\alpha 1$: Isolation and sequence analysis of an immunologically active thymic polypeptide.*Proc Natl Acad Sci USA 1977;74(2):725-29.

Goldstein AL, Low TLK, Thurman GB, Zatz MM, Hall N, Chen J, Hu SK, Naylor PB and Mc Clure JE.*Current status of Thymosin and other hormones of the Thymus gland.*In: Greep RD(ed) Recent progress in hormone research vol 37. New York: Academic Press 1981:369-415.

Goldstein AL, Low TLK, Hall N, Naylor Ph, Zatz MM.*Thymosin: Can it retard aging by boosting immune capacity ?*In Intervention in the Aging Process. Part A: Quantitation, Epidemiology and clinical Research, New York: Alan R Liss Inc 1983:169-197.

Goldstein G, Scheid M, Boyse EA, Brand A and Gilmour DG.*Thymopoietin and Bursopoietin: Induction signals regulating early lymphocyte differentiation.*Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 1977;16:5-8.

Goldstein G, Scheid MP, Boyse EA, Schlesinger DH and Van Wauwe J.*A synthetic pentapeptide with biological activity characteristic of the thymic hormone Thymopoietin.*Science 1979;204:1309-10.

Goldstein G, Audhya TK.*Thymopoietin to thymopentin: Experimental studies.*Surv Immunol Res 1985;4(suppl1):1-10.

Gomez F, Gawan RR, Frenks S, Cravioto J, Chavez R, Vasquez J.*Mortality in second and third degree malnutrition.*J Trop Pediat 1956;sept:77-83.

Good RA, West A, Fernandes G.*Nutritional modulation of immune responses.*Fed Proc 1980;39:3098-3104.

- Good RA, Fernandes G.*Zinc and Immunity.** *In: Isliker H, Schurch B (ed). The impact of malnutrition on immune defense in parasitic infestation, Nestlé Foundation Publication Series Vol.2, Bern:Hans Huber 1981:136-139.
- Goodwin JS, Atluru D, Sierakowski S and Lianos EA.*Mechanism of action of glucocorticosteroids. Inhibition of T-cell proliferation and Interleukin 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B₄.***J Clin Invest 1986;77:1244-50.
- Gopalan C.*Observations on some epidemiological factors and biochemical features of protein-calorie malnutrition.***In Von Muralt A Protein-calorie malnutrition. Berlin: Springer-Verlag, 1969:77-85.
- Gopalan C.*Protein versus Calories in the treatment of Protein-Calorie Malnutrition: metabolic and population studies in India.***In: Olson RE (ed). Protein-Calorie Malnutrition. New York:Academic Press 1975:329-351..
- Gordon JE.*Epidemiological insight on malnutrition: some resurrected, others restructured, a few retired.***Am J Clin Nutr 1978;31:2339-51.
- Gorstein J.*Evaluación del estado de nutrición. La clasificación de la desnutrición varía según el método usado para determinar la edad.***Bol Sanit Panam 1990;180(1):27-38.
- Goulet O et Ricour C.*Dénutrition et renutrition de l'enfant en milieu hospitalier.***In: Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O, traité de nutrition pédiatrique. Paris: Maloine, 1993:527-42.
- Grant JP.*La situation des enfants dans le monde en 1992.***Genève:UNICEF 1992.
- Grantham-Mc Gregor SM, Stewart M and Desai P.*A new look at the assessment of mental development in young children recovering from severe malnutrition.***Develop Med Child Neurol, 1978;20:773-8.
- Grantham-Mc Gregor S, Schiffield W and Powell C.*Development of severely malnourished children who received psychosocial stimulation:six year follow-up.***Pediatrics 1987;79:247-254.
- Grantham-Mc Gregor SM, Schofield W and Haggard D.*Maternal-child interactions in survivors of severe malnutrition who received psychosocial stimulation.***Europ J Clin Nutr 1989;43:45-52.
- Grantham-Mc Gregor SM.*The effect of malnutrition on mental development .***In: Waterlow JC(ed), Protein energy Malnutrition. London: Edward Arnold 1992:344-360.
- Greksa LP and Haas JD.*Physical growth and maximal work capacity in preadolescent boys at high altitude.***Hum Biol, 1982;54:677-695.
- Gross RI and Newberne PM.*Role of Nutrition in Immunology function.***Physiol Rev. 1980;60 (1):188-295.
- Grunfeld C and Feingold KR.*Body weight as essential data in the management of patients with HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome.***Am J Clin Nutr 1993;58:317-8.
- Gualde N.*La réaction inflammatoire: une défense agressive.***La recherche 1986;17(177):622-635.
- Gualde N, Rigaud M, Bach JF.*Stimulation of Prostaglandin Synthesis by the Serum Factor (FTS).***Cell Immunol 1982;70:362-366.
- Gurney JM, Ogbeide MI, Reddy S and Mc Farlane H.*Amino acid ratios in protein-energy malnutrition.***Trop Geogr Med 1973;25:387-92.
- Guy-Grand D et Vassalli P.*Immunologie de la muqueuse intestinale, apport de modèles expérimentaux.***Cah Nutr Diet 1987;22(2):141-143.
- Haas JD, Frongillo EA, Stepick CD, Beard JL and Hurtado L.*Altitude, Etnie and sex difference in Birth Weight and Leight in Bolivia.***Hum Biol 1980;52:459-77.
- Haas JD and Flegal KM.*Anthropometrie measurements.***In: Newell GR and Ellison NM, Nutrition and Cancer: Etiology and Treatment. New York: Raven Press, 1981:123-140.
- Haas JD, Moreno-Black G, Frongillo EA, Pabon JA, Pareja G, Ybarnegaray W and Hurtado L.*Altitude and Infant Growth in Bolivia: a longitudinal study.***Am J Phys Anthropol. 1982;59:251-262.
- Hadden JW.*Thymic endocrinology.***Int J Immunopharmac. 1992;14(3):345-352.

Hadden JW, Malek PH, Sosa M, Hadden EM.**The case for Synergy of Thymic hormones and interleukins in immune reconstitution.**In: Goldstein AL and Garaci E. *Combinations Therapies*. New York: Plenum Press 1992:177-184.

Hall NR, Mc Gillis JP, Spangelo BL and Goldstein AI.**Evidence that thymosins and other biologic response modifiers can function as neuroactive immunotransmitters.**J Immunol 1985;135(2):806s-810s.

Haller L, Zubler RH, and Lambert H.**Plasma levels of complement components and complement haemolytic activity in protein-energy malnutrition.**Clin Exp Immunol 1978;34:248-252.

Haller JO, Schneider M, Kassner EG, Friedman AP, Walddroup LD.**Sonographic evaluation of the chest in infants and children.**Am J Roentgen 1980;134:1019-27.

Handzel ZT, Gadoth N, Idar D, Schlesinger M, Kakana E, Dagan R, Levin S, Trainin N.**Cell Mediated immunity and Effects of « Thymic Humoral Factor » in 15 patients with SSPE.**Brain Dev 1983;5:29-35.

Hansen MA, Fernandes G, Good RA.**Nutrition and immunity:the influence of Diet and Auto-Immunity and the role of Zinc in the Immune response.**Am Rev Nutr 1982;2:151-177.

Hanson LA, Lindholm L, Carlsson B, Fasth A, Fallstrom SP, Wadsworth C, Varendh G.**Suppressor cell Activity in a male infant with T and B lymphocyte dysfunction treated with Thymosin.**Scand J Immunol 1976;5:1227-31.

Harris VJ, Ramilo J, and White H. **The thymic mass as a mediastinal dilemma.* *Clin Radiol 1980;31:263-269.

Hay RW, Whitehead RG and Spicer CC.**Serum albumin as a prognostic indicator in oedematous malnutrition.**Lancet 1975;2(7932):427-29.

Haynes BF, Denning SM, Singer KH, Kurtzberg J.**Ontogeny of T-cell precursors: a model for the initial stages of human T-cell development.**Immunol Today 1989;10(3):87-91.

Heiberg E, Wolverson MK, Sundaram M, Nouri S.**Normal Thymus: CT characteristics in subjects under age 20.**Am J Roentgenol 1982;138:491-498.

Hemalatha, Bhaskaram P, Qadri SSYH, Kumar PA.**Assessment of mild zinc deficiency in children.**Nutr Res 1993;13:115-122.

Henry CJK.**Body mass index and the limits of human survival.**Europ J Clin Nutr, 1990;44:329-335.

Heresi GP, Saitua MT and Schlesinger L.**Leukocyte migration inhibition factor production in marasmic infants.**Am J clin Nutr 1981;34:909-13.

Heymsfield SB, Mc Manus C, Steven V and Smith J.**Muscle mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome.**Am J Clin Nutr 1982;35:1192-99.

Heymsfield SB, Arteaga C, Mc Manus C, Smith J and Moffitt S.**Measurement of muscle mass in humans validity of the 24-hour urinary creative method.**Am J Clin Nutr 1983;37 : 478-84.

Hickson JF Jr and Hinkelmann K.**Exercise and protein intake effects on urinary 3. Methylhistidine excretion.**Am J Clin Nutr 1985;41:246-253.

Hirano T, Akira S, Taga T and Kishimoto T.**Biological and clinical aspects of interleukin 6.**Immunol Today 1990;11:12.

Hirokawa K.**Understanding the mechanism of the age related decline in Immune function.**Nutr Rev 1992;50 (12):361-66.

Hirschhorn N et Greenough W.**La réhydratation par voie orale.**Pour la Science 1991;165:34-40.

Ho AD, Ma DDF, Price G, Hunstein W and Hoffbrand AV.**Boichochemical and immunological differenciation of human Thymocytes induced bay Thymic hormones.**Immunol 1983;50:471-476.

Hoffman-Goetz L.**Lymphokines and Monokines in Protein-Energy Malnutrition.**In: Chandra RK(ed) *Nutrition and Immunology*. NY: Alan R Liss 1988:9-23.

Holt LE Jr, Snyderman SE, Norton PM, Roitman E and Finch J.**The plasma aminogram in Kwashiorkor.**Lancet 1963;dec 28:1343-48.

Horrobin DF, Manku MS, Oka M, Morgan RO, Cunnane SC, Ally AI, Ghayur T, Schweitzer M, Karmali RA.**The nutritional regulation of T-lymphocyte function.* *Med Hypotheses 1979;5:969-985.

Hubert A.**L'anthropologie nutritionnelle: aspects socio-culturels de l'alimentation.* *Cahiers Santé 1991;1:165-8

Ifekwuniigwe AE.**Treatment of Severe Protein-Calorie Malnutrition.* *In: Olson RE ed. Protein-Calorie Malnutrition. New York:Academic Press 1975:389-401.

Immunofluorescence study of thymus associated antigens in rat thymus tissue sections.*Borzy MS, Schulte-Wissermann H, Gilbert E, Horowitz SD, Pellett J and Hong R.*Thymic morphology in immunodeficiency diseases: Results of thymic biopsies.

Incefy GS, Mertelsmann R, Yata K, Dardenne M, Bach JF, Good RA.**Induction of differentiation in human marrow T-cell precursors by the synthetic serum thymic factor, FTS.* *Clin exps Immunol 1980;40:396-406.

Ingenbleek Y, De Vissher M and De Nayer Ph.**Measurement of prealbumin as index of protein calorie malnutrition**Lancet, 1972;July 15:16-109.

Ingenbleek Y, Schriek HG Van Den, de Nayer P, de Visscher M.**Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA/RBP) complex in assessment of malnutrition.* *Clin Chem Acta, 1975;63:61-67.

Ingenbleek Y.**La Préalbumine et l'état nutritionnel du nouveau né.* *Pédiatrie, 1984;39(5):399-403.

Ingenbleek Y and Carpentier YA.**A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients.* *Internat J Vit Nutr Res 1985;55:91-101.

Ingenbleek Y.**Définition de l'état nutritionnel et inflammatoire.* *In: Lemonnier D et Ingenbleek Y, Les malnutritions dans les pays du Tiers Monde. Paris: colloque INSERM, 1986; n°136;29-36.

Jackson AA.**Severe undernutrition in Jamaica. Kwashiorkor and Marasmus: the disease of the weanling.* *Acta Pediatr Scand 1986;323:43-51.

Jackson TM and Zaman SN.**The in vitro effect of the thymic factor thymopoietin on a subpopulation of lymphocytes from severely malnourished children.* *Clin Exp Immunol 1980;39:717- 721.

Jacobson EA, Newmark HL, Mc Keown-Eyssen G and Bruce WR.**Excretion of 3 Methylhistidine in urine as an estimate of meat consumption.* *Nutr Rep Internat 1983;27(4):689-697.

Jambon B, Montagne P, Bene MC et al. **Immunohistologic localization of facteur thymique sérique (FTS) in human thymic epithelium.* *J Immunol 1981;127:2055-9.

Jambon B, Ziegler O, Duheille J.**Fonction hormonale lymphodifférenciatrice du Thymus et malnutrition protéino-énergétique.* *In: Lemonnier D et Ingenbleek Y. Les Malnutritions dans les Pays du Tiers-Monde. Colloque INSERM, 1986 . 136:333-340.

Jambon B, Ziegler O, Maire B, Hutin MF, Parent G, Fall M, Burnel D, Duheille J. **Thymulin (facteur thymique sérique) and zinc contents of the thymus glands of malnourished children.* *Am J Clin Nutr 1988;48:335-342.

Jambon B, Parent G, Maire B, Ricard D, Schneider D, Gartner A, Carles C, Dhenin JM, Chevalier Ph. **Le thymus et sa fonction comme indicateur du risque immunitaire dans la malnutrition infantile: Intérêt diagnostique et thérapeutique.* *In: Lemonnier D et Ingenbleek Y eds. Les carences nutritionnelles dans les PVD. Paris: Karthala-ACCT 1989:202-217.

James WPT.**Kwashiorkor and Marasmus: old concepts and new developments.* *Proc Roy Soc Med 1977;70:611-15.

Janeway C.**La détection des intrus.* *Pour la science 1993;193(Nov):62-70.

Jaya Rao KS.**Endocrines in Protein-Energy Malnutrition.* *Wld Rev Nutr Diet, 1982;39:53-84.

Jelliffe DB.**Appréciation de l'état nutritionnel des populations.* *Genève: OMS, 1969.

Jimenez-Soto Z y Trejos AM.**Evaluación y manejo nutricional del niño desnutrido.* *Tres Rios (San Jose, Costa Rica): INCIENSA 1988.

Jirou-Najon JL, Cousty E, Chout R, Dyck JL, Chevalier Ph, Azaloux H, White J, Fortier G, Delpuch F.**Malnutrition et anémie chez des enfants hospitalisés en Martinique.**Arch Fr Pediatr 1985;42:805-10

Johnson H, Bazer F, Szente B, Jarpe M.**Les interférons contre les maladies.**Pour la Science 1994;201.

Jose GD and Good RA.**Quantitative effects of nutritional essential amino acid deficiency upon immune responses to tumors in mice.**J Exp Med 1973;137:1-9.

Kabir I, Malek MA, Rahman MM, Khaled MA and Mahalanabis D.**Changes in body composition of malnourished children after dietary supplementation as measured by bio electrical impedance.**Am J Clin Nutr 1994;59:5-9.

Kanawati AA and Mc Laren DS. **Assessment of marginal nutrition.* *Nature 1970;228:573-575.

Kanyike FB.**Thymus derived lymphocyte levels in children with protein-energy malnutrition (Kwashiorkor).**East Afr Med J 1980 57:833-842.

Kassam N.**Etudes récentes concernant le zinc en nutrition humaine.**Med Nutr 1987;23:227-244.

Katch FI and Hortobagyi T.**Validity of surface anthropometry to estimate upper-arm muscularity, including changes with body mass loss.**Am J Clin Nutr 1990;52:591-5

Kaufman DB.**Maturational effects of thymic hormones on human helper and suppressor T cells: effects of FTS « Facteur Thymique sérique » and Thymosin.**Clin Exp Immunol 1980;39:722-27.

Kauffman CA, Jones PG and Kluger MJ.**Fever and malnutrition: endogenous pyrogen/interleukin-1 in malnourished patients.**Am J Clin Nutr 1986;44:449-52.

Keen CL, Gershwin ME.**Zinc deficiency and Immune function.**Ann Rev Nutr 1990;10:415-31.

Keenan RA, Moldawer LL, Yang RD, Kawamura I, Blackburn GL and Bistrian BR.**An altered response by peripheral leukocytes to synthesize or release leukocyte endogenous mediator in critically ill, protein-malnourished patients.**J Lab Clin Med 1982;100:844-857.

Keet MP, Moodie AD, Wittmann W and Hansen JDL.**Kwashiorkor: a prospective ten year follow up study.**S Afr Med J 1971;45:1427-49.

Kendall MD.**Anatomical and physiological factors influencing the thymic microenvironment.**In: Kendall MD and Ritter MA. Thymus Update 1. Chur: Harwood Academic Publishers 1988:27-65.

Kendall MD.**Functional anatomy of the thymic microenvironment.**J Anat 1991;177:1-29.

Kendall M, Johnson HRM and Singh J.**The weight of the human thymus gland at necropsy.**J Anat 1980;131:485-99.

Keusch GT.**The complex biology of infection.**In: Marper AE and Davis GK (ed). Nutrition in Health and Disease and International Development. Symposia from the XII International Congress of Nutrition. New York: Alan-R-Liss 1981:435-452.

Keusch GT, Wilson CS and Waksal SD.**Nutrition, Host Defenses and the lymphoid System.**In: Gallin JI and Fauci AS. Advances in Host Defense Mechanisms vol 2. New York: Raven Press 1983:275-359.

Keusch GT, Cruz JR, Orun B, Urrutia JJ, Smith H Jr and Goldstein AL. **Immature circulating lymphocytes in severely malnourished Guatemalan children.* *J Ped Gastroenterol Nutr 1987;6:265-70.

Khansari DN, Murgu AJ and Faith Re.**Effects of stress on the immune system.**Immunol Today 1990;11(5):170-175.

Kielman AA and Curcio LM.**Complement(C3), nutrition and infection.**Bull WHO 1979;59:113-121.

Kielman AA, Uberdi IS, Chandra RK and Mehra VL.**The effect of nutritional status on immune capacity and immune responses in preschool children in a rural community in India.**Bull WHO 1976;54:477-83.

Kim Han B, Babcock DS and Oestreich AE.**Normal Thymus on Infancy: sonographie characteristics.**Radiol 1989;170:471-74.

Knapp W, Rieber P, Dörken B, Schmidt RE, Stein H, Borne AEG.**Towards a better definition of human leukocyte surface molecules.**Immunol Today 1989;10:253-261.

Konogaya M, Bernard PA and Max SR.**Blockade of Glucocorticoid receptor binding and inhibition of Dexamethaxone-Induced Muscle atrophy in the rat by RU-38486, a Potent glucocorticoid antagonist.**Endocrinol 1986;119:375-380.

Koster F, Gaffar A and Jackson TM.**Recovery of cellular immune competence during treatment of protein. Calorie malnutrition.**Am J Clin Nutr 1981;34:887-891.

Kotler DP, Tierny AR, Wang J and Pierson RN Jr.**Magnitude of body-cell-mmas depletion and the timing of death from wasting in AIDS.**Am J Clin Nutr 1989;50:444-7.

Kotler DP, Tierney AR, Ferraro R, Cuff P, Wang J, Pierson RN Jr, Heymsfield SB.**Enteral alimentation and repletion of body cell mass in malnourished patients with acquired immunodeficiency syndrome.**Am J Clin Nutr 1991;53:149-154.

Kulapongs P, Edelman R, Suskind R, Olson RE.**Defective local leukocyte mobilization in children with Kwashiorkor.**Am J Clin Nutr 1977;30:367-70.

Kushner I.**The Phenomenon of the acute phase response.**Ann NY Acad Sci(NY) 1982;(8923):39-48.

Laissue JA and Gebbers JO.**The Intestinal barrier and the Gut associated lymphoid tissue (in: COTTIER H and KRAFT R (ed) Gut derived Infections Toxic shock).**Curr Stud Hematol Blood Transfus 1992;59:19-43.

Laussac JP, Haran R, Dardenne M, Lefrancier P, Bach JF.**Etude par résonance magnétique nucléaire de l'interaction du zinc avec la thymuline.**CR Acad Sci (Paris) Serie III 1985;301:471-

Le Fur G, Phan T and Uzan A.**Identification of stereospecific [3H] spiropedrol binding sites in mammalian lymphocytes.**Life Sci 1980;26:1139-48.

Lefrancier P, Derrien M, Amiot JL, Choay J.**Large scale synthesis of serum thymic factor (FTS or Thymulin).**In Peptides, U Ragnarsson(ed), Almquist and Wicksell Int Stockholm, Sweden 1984:251-254.

Leguizamon MR, Salas HA, Cardozo RA y Cimarosti LO.**Biterapia de la diarrea del niño desnutrido.**Ciencia Médica 1988;3(2):103-114.

Lemaitre L, Marconi V, Avni F and Remy J.**The sonographic evaluation of normal Thymus in infants and children.**Europ J Radiol 1987;7:130-136.

Linder J.**The thymus gland in Secondary Immunodeficiency.**Arch Pathol Lab Med 1987;111:1118-1122.

Long CL, Haverberg LN, Young VR, Kinney JM, Munro HN and Geiger JW.**Metabolism of 3-Methylhistidine in Man.**Metabol 1975;24(8):929-935.

Luisi B.**Zinc standard for economy.**Nature 1992;356:379-380.

Lunn PG, Whitehead RG, Hay RW and Baker BA.**Progressive changes in serum cortisol, insulin and growth hormone concentrations and their relationship to the distorted amino acid pattern during the development of Kwashiorkor.**Br J Nutr 1973;29:399-422.

Maamouri MT, Khadraoui S, Hamza B, Smith N.**Les organes thymo-lymphatiques dans les états de malnutrition proteino-calorique.**Arch Anat Cytol Pathol 1976;24:37-42.

Macallan DC, Noble C, Baldwin C, Foskett M, McManus T and Griffin GE.**Prospective analysis of patterns of weight change in stage IV human immunodeficiency virus infection.**Am J Clin Nutr 1993;58:417-24.

Maestroni GJM and Conti A.**Anti-stress role of the melatonin-immuno-opioid network: evidence for a physiological mechanism involving T-cell derived, immuno reactive β -endorphine and Met-enkephalin binding to thymic opioid receptors.**Intern J Neuroscience 1991;61:289-98.

Mahalanabis D, Jalan KN, Chatterjee A, Maitra TK, Agarwal SK, Khatua SP.**Evidence for altered density characteristics of the peripheral blood lymphocytes in Kwashiorkor.**Am J Clin Nutr 1979;32:992-996.

Maire B.**Prévalence de la malnutrition du jeune enfant: du probabiliste au réel.**Montpellier: Université de Montpellier II, 1990.

Maire B.**La réhabilitation nutritionnelle.**In: Marek T(ed). Comment améliorer la contribution du secteur de la santé dans la lutte contre la malnutrition. Revue d'évaluation des projets en Afrique. Washington: Banque mondiale 1993;89-102. AFTHR, note technique n°11.

Maire B, Wade S, Bleiberg F, Dardenne M, Parent G, LeFrançois P and Carles C.**Absence of variation in facteur thymique sérique activity in moderately and severely malnourished children.**Am J Clin Nutr 1982;36:1129-33.

Malcolm LA.**Ecological factors relating to child growth and nutritional status.**In: Roche AF and Falkner (ed) Nutrition and malnutrition. New York: Phenum Press 1973;49:329-49.

Maldonado J, Falls MJ, Bayes R, Molina JA and Gil A.**Apparent nitrogen balance and 3-Methylhistidine urinary excretion in intravenously fed children with trauma and infection.**Europ J Clin Nutr 1988;42:93-100.

Marchalonis JJ.**The lymphocyte plasma membrane: isolation and properties of biologically relevant proteins.**In: Marchalonis JJ (ed), Immunology Series (part 2) New York: Marcel Dekker 1977:373-432.

Marrack Ph, Kappler J.**La reconnaissance du soi.**Pour la Science 1993;193:72-80.

Martin Du Pan RC, Roth A, Stamenkovic I, Hirschel B, Male PJ, Bolla K, Despond JP, Jeannet M, Dayer JM.**Syndrome de déficit immunitaire acquis, coccidiose chronique et septicémie à Salmonella Typhimurium chez un couple de Zairois. Fonctions immunitaires et essai d'immunostimulation par la Thymopentine.**Schweiz med Wschr 1984;114(46):1645-50.

Martin Du Pan RC.**Les hormones thymiques. Interactions neuroendocriniennes et utilité clinique dans les déficits immunitaires congénitaux et acquis.**Ann Endocrinol 1984;45:355-368.

Martinez-Cairo Cueto S, Carmona-Buendia P, Cruz-Bolaños J.**Actividad del factor timico sérico in niños recién nacidos desnutridos.**Arch Invest Med 1985;16:199-207.

Martini MC, Kukielka D and Savaiano DA.**Lactose digestion from yogurt: influence of a meal and additional lactose.**Am J Clin Nutr 1991;53:1253-8.

Mary I.**Les bienfaiteurs de l'Immunité.**Sc Avenir 1994;Janvier:24-27.

Mary P.**Thymus et affections endocrino-métaboliques.**Rev Praticien 1970;20(25):3819-3827.

Mason JB, Habicht JP, Tabatabai H y Valverde V.**Vigilancia nutricional.**Genève: OMS 1984.

Mata LJ.**Environmental determinants and origins of malnutrition.**In: Suskind RM (ed) Malnutrition and the immune Response. New York: Raven Press 1977:9-19.

Matter D, Sick H, Koritke JG, Warter P.**A suprasternal approach to the mediastinum using Real-time ultresonography. Echoanatomical correlations.**Europ J Radiol 1987;7:11-17.

May JM and Mc Lellan DL (ed).**The Ecology of Malnutrition in Western South America.**New York: Hafner Press 1974:221-284.

Mbede J et Lefrançois P.**Etude de quelques paramètres biochimiques au cours de la rougeole.**Arch Fr Pédiat 1978;35:292-297.

Mc Conkey DJ, Orrenius S and Jondal M.**Cellular signalling in programmed cell death (apoptosis).**Immunol Today 1990;11(4):120-121.

Mc Farlane H, Reddy S, Adcock KJ, Adeshina H, Cooke AR and Akeno J.**Immunity, transferrin and survival in Kwashiorkor.**Br Med J 1970a;4:268-7.

Mc Farlane H, Reddy S, Cooke A, Longe O, Onabamiro MO and Houba JE.**Immunoglobulins, transferrin, ceruloplasmin and heterophile antibodies in Kwashiorkor.**Trop Geogr Med 1970b;22:61-64.

Mc Farlane H.**Malnutrition and impaired immune response to infection.**Proc Nutr Soc 1976;35:263-272.

Mc Farlane H.**Cell-mediated Immunity in Clinical and Experimental Protein-Calorie Malnutrition.**In: Suskin RM, Malnutrition and the Immune response. NewYork: Raven Press 1977:127-133.

Mc Laren DS, Pellett PL, Read WWC.**A simple scoring system for clarifying the severe forms of protein-calorie malnutrition of early childhood.**The Lancet 1967;March:533-535.

Mc Laren DS and Read WWC. *Classification of nutritional status in early childhood. *The Lancet 1972; July 22:146-148.

Mc Laren DS et Read WWC. *Weight/Lenght classification of nutritional status. *The Lancet, 1975; August 2:219-221.

Mc Lean WC, Lopez de Romaña G, Masa E and Graham GG. *Nutritional management of chronic diarrhea and malnutrition: primary reliance on oral feeding. *J Pediatr 1980;97:316-23.

Mc Murray DN, Loomis SA, Casazza LJ, Rey H and Miranda R. *Development of impaired cell-mediated immunity in mild and moderate malnutrition. *Am J Clin Nutr 1981a;34:68-77.

Mc Murray DN, Watson RR and Reyes MA. *Effect of renutrition on humoral and cell-mediated immunity in severely malnourished children. *Am J Clin Nutr 1981b;34:2117-26.

Melchior JC. *Prévalence et physiopathologie de la dénutrition au cours de l'infection VIH. *Cah Nutr Diét 1994;29(2):102-105.

Merkenschlager M and Fisher AG. *Human postnatal thymocytes generate phenotypically immature CD3 dim, CD5 dim, CD1 a bright progeny in organ culture. *J Immunol 1992;148:1012-15.

Métreau E, Pléau JM, Dardenne M, Bach JF and Pradelles P. *An enzyme immunoassay for synthetic thymulin. *J Immunol Meth 1987;102:233-242.

Meuer S and Resch K. *Cellular signalling in T lymphocytes. *Immunol Today 1989;10(8):S23-S25.

Migliorati G, Pagliacci C, Moraca R, Crocicchio F, Nicoletti I. *Interleukins modulate glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis. *Int J Clin Lab Res 1992;21:300-303.

Milhaud G, Wioland M, Labat ML, Moricard Y. *A baby with DiGeorge Syndrome treated with bovine thymic extracts: a 3-5 yr analysis of variations of lymphocytes characterized by three tests of cell mediated immunity and electrophoretic mobility. *J Clin Lab Immunol 1983;12:167-172.

Miller JFAP. *The discovery of the immunological function of the thymus. *Immunol Today 1991;12:42-44.

Millon G et Marchal G. *La défense antibactérienne. *La recherche 1986;17(177):652-661.

Mills CF (ed) *Zinc in Human Biology. *Berlin: Springer-Verlag 1989.

Millward DJ, Bates PC, Grimble GK and Brown JG. *Quantitative importance of non-skeletal-muscle sources of N-methyl-histidine in urine. *Biochem J 1980;190:225-228.

Millward DJ, Bates PC, Grimble GK, Brown JG, Nathan M, Rennie MJ. *Quantitative importance of non-skeletal muscle sources of N-methyl histidine in urine. *Biochem J 1980;190:225-228.

Mirabal MJC, Arguelles-Vazquez JM and Espinosa-Molina A. *Relación del índice energía/proteína con algunas dimensiones corporales en adolescentes. *Rev Cubana Pediatr 1989;61(3):354-363.

Modigliani E et Gattegno L. *Le lymphocyte est une cellule endocrine. *Méd/Sci 1987;3(5):275-281.

Monckeberg F. *Treatment of severe Malnutrition during the first year of life. *In: Selvey N and White PL (ed). Nutrition in the 1980s: Constraints on our Knowledge. New York: Alan R Liss 1981:141-149.

Monckeberg F (ed) *Desnutrición infantil: fisiopatología clínica, tratamiento y prevención. Nuestra experiencia y contribución. *Santiago de Chile:INTA-Creces 1988

Monti D, Troiano L, Tropea F, Grassilli E, Cossarizza A, Barozzi D. *Apoptosis-programmed cell death: a role in the aging process ? *Am J Clin Nutr 1992;55:1208s-1214s.

Moore AV, Korobkin M, Olanow W, Heaston DK, Ram PC, Dunnick NR and Silverman PM. *Age related changes in the thymus gland: CT-Pathologic correlation. *Am J Roentgend 1983;141:241-246.

Mora JO. *A new method for estimating a standardized prevalence of child malnutrition from anthropometric indicators. *Bull WHO, 1989;67:133-142.

Mukaida N, Morimoto T, Takanashi N, Kawai T. *Establishment of Sensitive Radioimmunoassay for Serum Thymic factor with a Special Reference to Extraction Procedures. *J Clin Lab Analysis 1992;6:30-42.

Muñoz C, ArevaloM, Lopez M and Schlesinger L.**Impaired interleukin-1 and tumor necrosis factor production in protein-calorie malnutrition.**Nutr Res 1994;14(3):347-352.

Munro HN and Young VR.**Urinary excretion of N-methylhistidine (3-methylhistidine): a tool to study metabolic responses in relation to nutrient and hormonal status in health and disease of man.**Am J Clin Nutr 1978;31:1608-1614.

Munro HN and Young VR.**Use of N-methylhistidine excretion as an in vivo measure of myofibrillar protein breakdown.**In : Waterlow JC and Stephen JML, Nitrogen Metabolism in Man. London: Applied Science publishers 1981:495-58.

Munro NH.**Interaction of Liver and Muscle in the Regulation of Metabolism in Response to Nutritional and Other factors.**The Liver: Biology and Pathobiology.In: Arias I, Popper H, Schachter D and Shafritz DA (ed). Raven Press, New York 1982.

Munson D, Franco D, Arbeter A, Velez H, Vitale JJ.**Serum levels immunoglobulins, cell-mediated immunity, and phagocytosis in protein-calorie malnutrition.**Am J Clin Nutr 1974;27(6):625-628.

Nabarro D and McNab S.**A simple new technique for identifying thin children.**J Trop Med Hyg, 1980;83:21-33.

Nahani J, Nik-Aeen A, Rafii M and Mohagheghpour N.**Effect of Malnutrition on Several parameters of the Immune system of children.**Nutr Metabol 1976;20:302-306.

NCHS.**National Center for Health Statistics: Growth charts.**US Department of Health. Rockville, MD, HRA 1976;25(a):76-1120.

Neumann CG, Lawlor Jr GJ, Stiehm ER, Swendseid ME.**Immunologic Responses in Malnourished children.**Am J Clin Nutr 1975;28:89-104.

Norgan NG.**Body mass Index and body energy stores in developing countries.**Europ J Clin Nutr 1990;44(S1):79-84.

Nossal G.**La Vie, la Mort, et le Système Immunitaire.**Pour la Science 1993;193:30-40.

Olson RE.**The effect of variation in Protein and Calorie-Intake on the rate of recovery and selected physiological responses in Thai children with Protein-Calorie Malnutrition..**In: Olson RE ed. Protein-Calorie Malnutrition. New York: Academic Press, 1975:275-297

Olusi SO, Thurman GB and Goldstein AL.**Effect of Thymosin on T-lymphocyte Rosette formation in children with Kwashiorkor.**Clin Immunopathol 1980;15:687-

OMS.**Les déficits immunitaires.**Genève:OMS, 1978: rapport technique n°630.

OMS.**La malnutrition protéino-énergétique sévère: traitement et conduite thérapeutique.**Genève: OMS 1982

OMS.**Mesures des modifications de l'état nutritionnel.**Genève: OMS 1983.

OMS.**L'utilisation future des nouvelles techniques d'imagerie dans les pays en développement.**Genève: OMS 1986:Rapport Technique n°723.

Onis(de) M, Monteiro C, Akre J, Glugston G.**The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition:an overview from the WHO Global Database on child growth.**Bull WHO 1993;71 (6):703-712.

OPS.**Manual de tratamiento de la diarrea,**Serie Paltext n°13. Washington: OPS 1987:82-83.

Osifo BOA, Jegede ZO and Omololu A.**Evaluation of various methods in the detection of protein calorie malnutrition (PCM) of early childhood.**Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1975;69:221-225.

Osifo BOA.**Need for re-evaluation of serum albumin in an african population.**Europ J Clin Nutr 1988;42:47-50.

Ostrowski ZL.**Mesure des plis cutanés.**Cah Nutr Diet 1973;8:319-323.

Parent G, San Miguel JL, Chevalier Ph.**Del niño desnutrido a la comunidad: conclusiones y recomendaciones des SIRIN, Cochabamba 25-30 Junio 1990.**La Paz: ORSTOM (Bolivia) 1991.

Parent G, Chevalier Ph, Zalles L, Sevilla R, Bustos M, Dhenin Jm, Jambon B.**In Vitro lympho-differentiating effects of thymulin (zn FTS) on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children.**Am J Clin Nut 1994.

Parent MA, Loening WEK, Coovadia HM, Smythe PM. *Pattern of Biochemical and Immune Recovery in Protein Calorie Malnutrition*. *S Afr Med J 1974;48:1375-1378.

Parker RJ, Rinehart W, Piotrow PT et Doucette L. *Traitement de la diarrhée de l'enfance par réhydratation orale*. *Population Reports 1981;L(2):L1-L41.

Paul W. *Les maladies infectieuses*. *Pour la Science 1993;Nov n°193:82-89.

Pelletier JG. *Les Malnutritions sévères: Approche globale*. *L'Enfant en Milieu Tropical (CIE) 1993;208-209:85p.

Peretz A, Neve J, Desmedt J, Duchateau J, Dramaix M, Famaey Jr. *Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast*. *Am J Clin Nutr 1991;53:1323-8.

Petrini M, Polidori R, Azzara A, Vatteroni ML, Ambrogi F. *Increased PHA response to thymostimulin in the elderly*. *Curr Therap Res 1981;30(3):367-71.

Pichard CL. *Sida et Nutrition: Il faut agir durant la séropositivité*. *Cah Nutr Diet 1994;29(2):117-121.

Picou DM. *Evaluation and Treatment of the Malnourished Child*. *In: Suskind RM (ed). Textbook of Pediatric Nutrition. New York: Raven Press 1981:217-228.

Plaut M. *Lymphocyte Hormone receptors*. *Ann Rev Immunol 1987;5:621-69.

Pongpaew P, Schelp FP, Vudhivai N, Supawan V and Migasena P. *Alpha 2 macroglobulin, 3-methylhistidine and other biochemical parameters in preschool children of marginal nutritional status. Some evidence of an adaptation process in subclinical protein-energy malnutrition*. *Nutr Res 1988;8:1213-1221.

Ponté C et Rémy J. *Les gros Thymus du nourrisson et de l'enfant*. *Revue Praticien 1970;20(25):3777-92.

Prabhala RH, Garewals HS, Meyskens FL, Watson RR. *Immunomodulation in humans caused by Beta-carotene and vitamin A*. *Nutr Res 1990;10:1473-86.

Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, Kaplan J, Brewer GJ., Bach JF, Dardenne M. *Serum Thymulin in human zinc deficiency*. *J Clin Invest 1988;82:1202-1210.

Prasad AS. *Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model*. *Am J Clin Nutr 1991;53:403-12.

Pugatch RD, Braver JH, Robbins AH and Faling LJ. *CT Diagnosis of pericardial cysts*. *Am J Roentgenol 1978;131:515-516.

Purtilo DT, Connor DH. *Fatal infections in protein-calorie malnourished children with thymo-lymphatic atrophy*. *Arch Dis Child 1975;50:149-52.

Rambukkana A, Saha K, Sahu A, Chopra K. *Undernutrition and altered T cell homeostasis in children with severe chest diseases*. *J Trop Ped 1988;34:282-288.

Ranelletti FO, Piantelli M, Carbone A, Maggiano N, Larocca LM, Aiello FB and Musiani P. *The mature, mitogen-responsive, human thymocyte population comprises two functionally distinct T-cell subsets differing in exogenous interleukin requirements for mitogenesis and in sensitivity to glucocorticoids*. *Scand J Immunol 1986;23:407-14.

Rao S and Kanade A. *Comparison of Gomez and Waterlow classifications in a follow-up study among preschool children*. *Europ J Clin Nutr 1988;42:863-69.

Razban SZ, Olusi SO, Ade-Ferrando MA, Osunkoya BO, Adeshina MA. *Acute phase proteins in children with protein calorie malnutrition*. *J Trop Med Hyg 1975;78:264-66.

Reddy V, Raghuramulu N and Bhaskaram C. *Secretory IgA in protein-energy malnutrition*. *Arch Dis Childh 1976;51:871-74.

Reeds PJ and Laditan AAO. *Serum albumin and transferrin in protein-energy malnutrition*. *Br J Nutr 1976;36:255-63.

Rehs HJ, Berndt I, Rutenfranz J and Burmeister W. *Determination of lean body mass by skinfold measurements*. *Z Kinderheilk 1975;120:121-133.

Reyes MA, Mc Murray DN, Watson RR. *The influence of renutrition on biochemical and hematological parameters and morbidity in severely malnourished children*. *Nutr Rep Internat 1980;21:63-

Reynolds JV, Daly JM, Zhang S, Evantash E, Shou J, Sigal R, Ziegler MM. *Immunomodulatory mechanism of arginine*. *Surgery 1988;104:142-151.

Ricard D. **Exploration échographique du thymus et nutrition chez l'enfant en milieu tropical*, *Thèse de Doctorat en Médecine, Université de Tours 1985.

Richardson SA. **Physical growth of jamaican school children who were severely malnourished before 2 years of age*. *J Biosoc Sci 1975;7:445-62.

Rinaldi-Garaci C, Del Gobbo V, Favalli C, Garaci E, Bistoni F and Jaffes BM. **Induction of Serum Thymic-Like Activity in Adult Thymectomized Mice by a Synthetic Analog of PGE*. *Cell Immunol 1982;72:97-101.

Ringer TV, Deloof MJ, Winterrowd GE, Francom SF, Gaylor SK, Ryan JA, Sanders ME, Hugues GS. **Beta-carotene's effects on serum lipoproteins and immunologic indices in humans*. *Am J Clin Nutr 1991;53 688-94.

Rivera J, Habicht JP, Torres N, Cossio T, Utermohlen V, Tovar A, Robson DS, Bourges H. **Decreased cellular immune response in wasted but not in stunted children*. *Nutr Res 1986;6:1161-70.

Rivera JA, Habicht JP and Robson DS. **Effect of supplementary feeding on recovery from mild to moderate wasting in preschool children*. *Am J Clin Nutr. 1991;54:62-8.

Robillard PY, Mashko LMN, Cezard JP et Navarro M. **Intérêt de la mesure du rapport périmètre trachial (PB)/périmètre crânien (PC) dans l'évaluation du statut nutritionnel du nourrisson et du jeune enfant*. *In: Lemonnier D et Ingenbleek Y. Les carences nutritionnelles dans les PVD. Paris Karthala-ACCT, 1989:52-56.

Robinson PJ. **Phosphatidylinositol membrane anchors and T-cell activation*. *Immunol Today 1991;12(1):35-41.

Roitt I, Brostoff J et Male D. **Immunologie fondamentale et appliquée. Chap 16. Immunités antibactérienne, antivirale, antifongique*. *Paris: MEDSI 1985:16.1-16.12.

Rosen EW et al. **Leukocyte function in children with Kwashiorkor*. *Arch Dis Childh 1975;50:220-24.

Ross R, Leger L, Morris D, De Guise J and Guardo R. **Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables*. *J Appl Physiol 1992;72:787-95.

Roth J, Leroith D, Collier ES, Weaver NR, Watkinson A, Cleland CF, Glick SM. **Evolutionary origins of neuropeptides, hormones and receptors: possible applications to immunology*. *J Immunol 1985;185(2):S816-819.

Rother U, Till G, Voigtländer V and Hänsch G. **The Complement System*. *PAR. Involvement of Drugs and Chemicals. Basel: Karger 1980;2:71-104.

Rowland MGM, Cole TJ and Whitehead RG. **A quantitative study into the role of infection in determining nutritional status in gambian village children*. *Br J Nutr 1977;37:441-

Rutishauser IHE and Whitehead RG. **Field evaluation of two biochemical tests which may reflect nutritional status in three areas of Uganda*. *Br J Nutr 1969;23:1-13.

Safieh B and Kendall MD. **Methods for assaying thymic hormones*. *In: Kendall MD and Ritter MA. Thymus Update 1. Chur: Harwood Academic publishers 1988:117-133.

Safieh B, Kendall MD, Norman JC, Metreau E, Dardenne M, Bach JF, Pleau JM. **A new radio immunoassay for the thymic peptide thymulin, and its application for measuring thymulin in blood samples*. *J Immunol Meth 1990;127:255-262.

Sakamoto M, Ishii S., Nishioka K and Shimada K. **Level of Complement Activity and Components C1, C4, C2 and C3 in Complement Response to Bacterial Challenge in Malnourished Rats*. *Inf and Immun 1981:553-556.

Sakamoto M, Nishioka K. **Complement System in Nutritional Deficiency*. *Worl Rev Nutr Diet Basel, Karger 1992;67:114-139.

Salimonu LS, Johnson AOK, Williams AIO, Iyabode Adeleye G, Osunkoya BO. **The occurrence and properties of E rosette inhibitory substance in the serum of malnourished children*. *Clin exp Immunol 1982;47:626-634.

Salonen OI, Kivisaari ML and Somer JK. **Computed tomography of the thymus of children under 10 years*. *Pediatr Radiol 1984;14:373-375.

Sanchez-Griñan MI, Peerson JM and Brown KH. **Effect of dietary energy density on total ad-libitum energy consumption by recovering malnourished children*. *Euro J Clin Nutr 1992;46:197-204.

Sautier D. *Facteurs associés au retard de taille d'enfants de 0 à 5 ans dans une vallée andine. *Cahiers Santé 1991;1:388-96.

Savino N, Dardenne M. *Thymic hormone containing cells. IV Immuno-histologic evidence for simultaneous presence of thymulin, thymopoietin and thymosin alpha 1 in normal and pathological human thymus. *Eur J Immunol 1984;14:967-91.

Scheld FP, Migasena P, Saovakontha S, Pongpaew P and Supawan V. *Serum protein fractions from children of differing nutritional status analysed by polyacrylamide gel electrophoresis and electroimmunoassay. *Br J Nutr 1976;35:211-222.

Schelp FP, Pongpaew P, Sutahjo SR, Supawan V, Saovakontha S, Migasena P and Poshakrishna P. *Proteinase inhibitors and other biochemical criteria in infants and primary schoolchildren from urban and rural environments. *Am J Nutr 1981;45:451-59.

Schlesinger L and Stekel A. *Impaired cellular immunity in marasmic infants. *Am J Clin Nutr 1974;27:615-620.

Schlesinger L, Ohlbaum A, Grez L and Stekel A. *Decreased interferon production by leukocytes in marasmus. *Am J Clin Nutr 1976;29:758-761.

Schlesinger L, Arevalo M, Arredondo S, Diaz M, Lonnerdal B and Stekel A. *Effect of a zinc-fortified formula on immunocompetence and growth of malnourished infants. *Am J Clin Nutr 1992;56:491-8.

Schmitt D, Monier JC, Dardenne M, Pleau JM, Deschaux P and Bach JF. *Cytoplasmic localization of Facteur thymique Sérique in Thymic Epithelial Cells. an Immunoelectronmicroscopical study. *Thymus 1980;2:177-186.

Schmitt D, Dezutter-Dambuyant C, Staquet MJ, Thivolet J. *La cellule de Langerhans, cellule dendritique de l'épiderme et des muqueuses. *Med/Sciences 1989;5:103-111.

Schopfer K, Douglas DS. *Immunological Aspects of Infantile Protein-Calorie Malnutrition. *Bull schweiz Akad med Wiss 1975;31:327-334.

Schopfer K, Douglas SD. *In vitro studies of lymphocytes from children with Kwashiorkor. *Clin Immunol Immunopathol 1976a;5:21-30.

Schopfer K and Douglas SD. *Fine structural studies of peripheral blood leukocytes from children with kwashiorkor. *Br J Haematol 1976b;32:573-77.

Schulof RS, Low TLK, Thurman GB and Other. *Hormones of the Thymus gland. *In: The Lymphocyte, NY:Alan R Liss 1981:191-215.

Schwartz R. *L'anergie: le sommeil des lymphocytes T. *Pour la Science 1993;192:90-97.

Scrimshaw NS, Taylor CE and Gordon JE. *Interactions entre l'état nutritionnel et les infections. *Genève: OMS 1971, n°57.

Selye H. *Thymus and Adrenals in the Response of the Organism to Injuries and Intoxications. *Br J Exper Path 1936;17:234-248.

Senecal J. *The treatment and prevention of kwashiorkor in French West Africa. *Ann NY Acad Sci 1957-58;69:916-

Seth V and Chandra RK. *Opsonic activity, phagocytosis and bactericidal capacity of polymorphs in undernutrition. *Arch Disease Child 1972;47:282-284.

Shavit Y, Terman GW, Martin FC, Lewis JW, Liebeskind JC, Gale RP. *Stress, opioid peptides, the immune system and cancer. *J Immunol 1985;135(2):s835-837.

Shetty PS and James WPT. *Body mass index. A measure of chronic energy deficiency in adults. *Rome: FAO 1994; Nutrition paper n°56.

Shizgal HM. *The effect of malnutrition on body composition. *Surgery, Gynecol Obstet. 1981;152:22-26.

Silverstone AE, Cantor M, Golstein G and Baltimore D. *Terminal deoxynucleotidyl transferase is found in prothymocytes. *J Exp Med 1976;144:543-48.

Sinha DP and Bang FB. *Protein and calorie malnutrition, cell-mediated immunity and BCG vaccination in children from rural west Bengal. *The Lancet 1976;sept11:531-534.

Sirisinha S, Suskind R, Edelman R, Charupatara Ch, Olson RE. *Complement and C3 Proactivator levels in children with protein calorie malnutrition and effect of dietary treatment. *Lancet 1973;1:1016.

Smith FR et al.*Serum vit A, RBP and PA in PCM. 1. A functional defect in hepatic retinol release.*Am J Clin Nutr 1973;26:973.

Smith FR, Suskind R, Thanangkul O, Leitzmann C, Dewitt S Goodman and Olson RE.*Plasma vitamin A, retinol-binding protein and prealbumin concentrations III. Response to varying dietary treatments.*Am J Clin Nutr 1975;28:732-38.

Smith K.*L'interleukine . *Pour la Science 1990;151.

Smith R, Elia M.*Branched-chain amino acids in catabolic states.*Proc Nutr Soc 1983;42:473.

Smythe PM, Schonland M, Brereton-Stiles GG, Coovadia HM, Grace HJ, Loening Wek, Mafoyané A, Parent MA, Vos GH. *Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in Protein-calorie malnutrition. *Lancet 1971;2:939-944.

Soliman AT, El Hadi Hassan I, Aref MK, Hintz RL Rosenfeld RG and Rogol AD.*Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and Growth hormone and Insulin responses to arginine infusion in children with Protein-Energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediat Res, 1986;20:1122-30.

Sousa(de) M.*Le Fer et l'immunité. *La Recherche 1988;19(200):762-73.

Spirer Z, Hauzer G, Zakuth V, Diamant S and Golander A.*Immunological functions in children years after recovery from protein calorie malnutrition (PCM) in their early infancy.*J Clin Lab Immunol 1981;6:11-113.

Steinmann GG.*Changes in the Human Thymus Histophysiology and Pathology.*Berlin: Springer-Verlag 1986:43-88.

Stimson WH and Crilly PJ.*Effects of steroids on the secretion of immunoregulatory factors by thymic epithelial cell cultures.*Immunol 1981;44:401-407.

Stinson S.*The effect of high altitude on the growth of children of high socio economic status in Bolivia.*Am J Phys Anthropol 1982;59:61-71

Stolkowski J.*Endocrinologie des vertébrés: le Thymus. *Paris:Vuibert 1969:153-157.

Suskind R, Amatayakul K, Leitzman C and Olson RE.*Interrelationship between growth hormone and amino acid metabolism in protein-calorie malnutrition.*In: Gardner LI and Amacher P (ed), Endocrine aspects of Malnutrition, Santa Ynez: Kroc Foundation, 1973:99-113.

Suskind R.*The In-Patient and Out-Patient Treatment of the Child with Severe Protein-Calorie Malnutrition.*In: Olson RE (ed). Protein-Calorie Malnutrition. New York: Academic Press 1975:403-410.

Suskind R et al.*Immunoglobulins and antibody response in children with protein-calorie malnutrition.*Am J Clin Nutr 1976;29:836-41.

Suskind RM.*Malnutrition and the Immune Response.*In: Suskind RM (ed) Textbook of Pediatric Nutrition. New York: Raven Press 1981:241-262.

Swat W, Ignatowicz L, Von Boehmer H and Kisielow P.*Clonal deletion of immature CD4+8+ thymocytes in suspension culture by extrathymic antigen-presenting cells.*Nature 1991;351:150-53.

Talbott MC, Miller LT, Kerkvliet NI.*Pyridoxine supplementation:effect on lymphocyte responses in elderly persons.*Am J Clin Nutr. 1987;46:659-64.

Tengerdy RP.*Vitamin E, Immune Response and Disease resistance.*Ann NY Acad Sci 1989;570:335-344.

Thanangkul O, Damrongsak D, Vithayasri V and Olson RE.*Clinical aspects of protein deficiency with special reference to protein calorie malnutrition (PCM) in children.*J Nutr Sci Vitaminol 1980;26:189-208.

Thanphaichitr P, Chatasingh S, Dhanamitta S, Tontisirin K.*Differences in hair rests among children with differing nutritional status and of different ethnic origins.*Clin Pediatr 1977;16(7):599-600.

Tolboom JJM, Ralitapole-Maruping AP, Kabir H et al.*Severe protein-energy malnutrition in Lesotho, death and survival in hospital, clinical findings.*Trop Geogr Med 1986;38:351-8.

Tomkins AM.*Nutrition and infection.*In Waterlow JC (ed) Protein-energy malnutrition. London:Edward Arnold 1992:290-324.

Tomkins AM, Garlick PJ, Schofield and Waterlow JC.**The combined effects of infection and malnutrition on protein metabolism in children.**Clin Sci 1983;65:313-324.

Tomkins A and Watson F.**Malnutrition and Infection: a review.**NU: Adm Committee on Coordination/Subcommittee on Nutrition 1989.

Touze JE and Cuisinier-Raynal JC.**Facteurs étiologiques et aspects cliniques de la malnutrition protéino-énergétique en zone tropicale.**Med Nutr 1989;25(6):345-350.

Touzé JE, Simon F, Hovette Ph, Peyron F, Le Bras M, Laroche R.**Le TNF en pathologie infectieuse: place et perspectives.**Cahiers Santé 1991;1:357-60.

Trainin N, Umiel T, Klein B and Kleir I.**Role of thymus humoral factor, a thymichormone, in the physiology of the thymus.**In: Beers RF and Bassett Eg (ed). Polypeptide Hormones. New York: Raven Press 1980:467-488.

Trainin N, Pecht M and Handzel ZT.**Thymic hormones: inducers and regulators of the T-cell system.**Immunol Today 1983;4(31):16-21.

Trelstad R.**Le collagène.**La Recherche 1981;12(120):312-321.

Trémolières J.**Enseignement de la guerre dans le domaine de l'alimentation en France.**In: EJ Bigwood (ed) Enseignement de la guerre 1939-45 dans le domaine de la nutrition. Paris: Masson 1947:205-213.

Triebel F et Hercend T.**Lymphocytes humains portant le récepteur T $\gamma\delta$.**Now Press Méd 1991;20(43):2203-2207.

Trowbridge FL, Hiner CD and Robertson AD.**Arm muscle indicators and creatinine excretion in children.**Am J Clin Nutr 1982;36:691-696.

Trowbridge FL, Marks JS, Lopez de Romana G, Madrid S, Boutton TW and Klein PD.**Body composition of peruvian children with short stature and high weight for height II. Implications for the interpretation for weight for height as an indicator of nutritional status.**Am J Clin Nutr 1987;46:411-18

Trowell H.**The beginning of the Kwashiorkor story in Africa.**Central Afr J Med 1975;21:1-5.

Trowell HC, Davies JNP and Dean RFA.**Kwashiorkor.**London: Edward Arnold 1954. Reprinted 1982, New York: Academic Press.

Truffa-Bachi P et Leclerc C.**Comment les cellules coopèrent pour défendre l'organisme.**La Recherche 1986;17:702-717.

Ulmann A, Teutsch G, Philibert D.**La pilule de demain: une anti-hormone.**Pour la Science 1986;Fev:64-73.

UNICEF. **La situation des enfants dans le Monde* *Genève: UNICEF 1992.

Ushiki T.**A scanning electron-microscopie study of the rat thymus with special reference to cell types and migration of lymphocytes into the general circulation.**Cell Tissue Res 1986;244:285-298.

Van Caille-Bertrand M.**Métabolisme des micronutriments. Oligoéléments, Zinc.**In: Ricour C et al.(ed). Traité de Nutrition Pédiatrique. Paris: Maloine 1993:177-182.

Van Ewijk W.**T-Cell differentiation is influenced by thymic microenvironment.**Ann Rev Immunol 1991;9:591-615.

Varma RN, Suskind LL, Thanangkul O and Suskind RM.**Catch-up growth in malnourished children.**In: Lebenthal E. Chronic Diarrhea in Children. Vevey: Nestlé-NewYork: Raven Press 1984:209-220.

Vasquez-Garibay EM y Jimenez-Garcia A.**Alimentación con harina de soya y cereal de arroz en el niño desnutrido en fase de recuperación.**Bol Med Hosp Infant Mex 1987;44(10):603-608.

Vasquez-Garibay EM, Cano-Gutierrez I y Eleazar-Esparza J.**Tolerancia a la lactosa en niños con marasmo.**Bol Med Hosp Infant Mex 1988;45(6):366-370.

Veghelyi.**Ann Paediat* 1950;175:349, (cité par Trowell 1954:p69,p227).

Vellard JA.**Anthropologie des populations amérindiennes.**Colloques de l'INSERM, 1976;63:555-622.

Verhaegen H, de Cree J, de Cock W, Verbruggen F.**Restoration by levamisole of low E. rosette forming cells in patients suffering from various diseases.**Clin Exp Immunol 1977a;27:313-318.

Verhaegen H, de Cock W, de Cree J.**The effects of azathioprine and levamisole on rosette forming cells of healthy subject and cancer patients.**Clin Exp Immunol 1977b;29:311-315.

Vessal K, Post C, Dutz W, Bandarizadeh B.**Roentgenologic changes in infantile pneumocystis carinii pneumonia.**Amer J Roentgenol 1974;120:254-60.

Vijayaraghavan K and Gowrinath Sastry J.**The efficacy of arm circumference as a substitute for weight in assessment of protein-calorie malnutrition.**Ann Hum Biol, 1976;3(3):229-33

Vint FW.**Post-mortem finding in the natives of Kenya.**East Afr Med J 1937;13(2):332-340.

Visweswara Rao K.**Efficiency of anthropometric indices for the diagnosis of malnutrition.**Courier 1980;30(2):113-121.

Viteri FE.**Malnutrición primaria proteicoenergética: alteraciones clínicas, bioquímicas y metabólicas.**In: Suskind RM. Textbook of Pediatric Nutrition. New York: Raven Press 1981; Barcelona: Salvat 1985:183-208.

Viteri FE y Behar M.**Efectos de diversas infecciones sobre la nutrición del preescolar especialmente el sarampión.**Bol OPS 1975;24:564-74.

Vojdani A, Ghoneum M.**In vitro effect of ascorbic acid on enhancement of human natural killer cell activity.**Nutr Res 1993;13:753-64.

Von Boehmer H et Kisielow P.**L'apprentissage du soi.**Pour la Science 1991;170:58-66.

Von Gaudecker B.**Functional histology of the human thymus.**Anat Embryol 1991;183:1-15.

Wade S, Parent G, Bleiberg-Daniel F, Maire B, Fall M, Schneider D et al. **Thymulin (Zn-FTS) activity in protein-energy malnutrition: new evidence for interaction between malnutrition and infection on thymic function.* *Am J Clin Nutr 1988;47:305-311.

Walker SP and Golden MHN.**Growth in length of children recovering from severe malnutrition.**Europ J Clin Nutr 1988;42:395-404.

Walker SP, Grantham-Mc Gregor S, Powell C, Fletcher P and Himes JH.**Bioelectrical impedance, anthropometry and body composition in stunted and non-stunted children.**Europ J Clin Nutr 1990;44:763-768.

Walker SP, Powell CA, Grantham-Mc Gregor SM, Himes JH and Chang SM.**Nutritional supplementation, psychosocial stimulation and growth of stunted children: the Jamaican study.**Am J Clin Nutr 1991;54:642-8.

Wapnir RA.**Alterations of nutrient absorption in malnutrition.**In: Lifshitz F (ed). Pediatric Nutrition, New York: Marcel Dekker 1982:413-425.

Waterlow JC.**The rate of recovery of malnourished infants in relation to the protein and calorie levels of the diet.**J Trop Pediatr 1961;6:16-22.

Waterlow JC.**Classification and definition of Protein-Calorie Malnutrition.**Brit Med J 1972;3:566-9.

Waterlow JC.**Amount and rate of disappearance of liver fat in malnourished infants in Jamaica.**Am J Clin Nutr 1975;28:1330-36.

Waterlow JC.**Traitement des enfants présentant une malnutrition protéino-énergétique.**Université Londonienne d'hygiène et de médecine tropicale, conférence de nutrition: novembre 1979.

Waterlow JC.**Malnutrition and mortality.**In: Waterlow JC (ed). Protein Energy Malnutrition. London: Edward Arnold 1992:325-343.

Waterlow JC.**Treatment of severe PEM.**In: Waterlow JC (ed). Protein-energy malnutrition, London: Edward Arnold 1992:164-186.

Waterlow JC, Payne RR.**The Protein Gap.**Nature 1975;258(5531):113-117.

Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane LM, Nichaman MZ, Tanner JM.**The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 1 years.**Bol. WHO 1977, 55:489-498.

Watson RR, Mohs ME.**Determination of requirements for nutrients with critical roles in lymphocyte functions: Zinc and Vitamin A.**Nutr Res 1984;4:951-955.

Watson RR, Chien G and Chung C. *Effect of age, malnutrition and renutrition on free secretory component and IgA in secretions.* *Am J Clin Nutr* 1985;42:281-288.

Watson RR, Prabhala RH, Plezia PM, Alberts DS. *Effects of β carotene on lymphocyte subpopulations in elderly human: evidence for a dose response relationship.* *Am J Clin Nutr* 1991;53:90-94.

Watts Th. *Thymus weights in malnourished children.* *J Trop Ped* 1969;Dec:155-158.

Weiss L (ed). *The cells and Tissues of the Immune system. Structure, Functions, Interactions. Chap 7: Thymus.* Englewood Cliffs: Prentice Hall 1972:79-99.

Weisse CS. *Depression and Immunocompetence: A review of the litterature.* *Psychological Bull* 1992;111(3):475-489.

Weissman IL. *Nursing The Thymus.* *Laboratory Invest* 1986;55:1-3.

Welch W. *Les cellules et le stress.* *Pour la Science* 1993;189:70-77.

Wellcome Trust Working Party. *Classification of infantile malnutrition.* *Lancet* 1970;2:302-3.

Wencleswski A, Ngwanza I et Nkonko-Kakoy AR. *Les modifications de la properdine et des protéines sanguines dans la malnutrition.* *Afr Med* 1972;11(100):481-483.

Wenclewski A, Nassamba N, Ilunga M. *Les modifications de la properdine et des proteines sanguines dans les maladies parasitaires.* *Afr Med* 1974;13(117):123-25.

Wenlock RW. *Hydroxiprodine index as a tool for nutrition status surveys in malarial regions.* *Br J Nutr* 1977;38:239-243.

White A. *Chemistry and biological actions of products with thymic Hormone-like activity.* In: Litwack (ed). *Biochemical actions of Hormones*, vol VII. New York: Academic Press 1980:1-46.

Whitehead RG and Dean RFA. *Serum amino acids in Kwashiorkor. I. Relationship to clinical condition.* *Am J Clin Nutr* 1964a;14(6):313-19.

Whitehead RG and Dean RFA. *Serum amino acids in Kwashiorkor. II. An abbreviated method of estimation and its application.* *Am J Clin Nutr* 1964b;14:320-330.

Whitehead RG, Leeds Ph D. *Hydroxyproline creatinine ratio as an index of nutritional status and rate of growth.* *The Lancet* 1965;Sept 18:567-70.

Whitehead RG, Rowland MGM and Cole TJ. *Infection, nutrition and growth in a rural African environment.* *Proc Nutr Soc* 1976;35:369-75.

Whitehead RG. *The assessment of nutritional status.* In : Whitehead RG (ed) *Protein Energy Malnutrition*. London : Ed Arnold, 1977a:131-166.

Whitehead RG. *Infection and the development of Kwashiorkor and Marasmus in Africa.* *Am J Clin Nutr* 1977b;30:1281-84.

Whitehead RG. *Le foie dans la malnutrition protéino calorique.* *Med Hyg* 1978;36:254-58.

WHO Working Group. *Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status.* *Bull Who*, 1986;64(6):929-941.

Wick G and Oberhuger G. *Thymic nurses cells: a school for alloreactive and autoreactive cortical thymocytes?* *Eur J Immunol* 1986;16:855-58.

Willett W. *Nutritional Epidemiology. (Monographs in Epidemiology, vol 15). New York: Oxford University Press 1990.

Williams CD. *A nutritional disease of childhood associated with a maize diet.* *Arch Dis Childh* 1933;8:423-33.

Williams JM, Peterson RG, Shea PA, Schemedtje JF, Bauer DC and Felten DL. *Sympathic Innervation of murine thymus ans spleen: evidence for a functional link between the nervous and Immune systems.* *Brain Res Bull* 1981;6(1):83-94.

Williamson DH, Farrell R, Kerr A, Smith R. *Muscle protein catabolism after injury in man, as measured by urinary excretion of 3-methylhistidine.* *Clin Sci Molec Med* 1977;52:527-33

Winick M. *Malnutrition and brain development.* *J Pediat* 1969;74:667-79.

Wolson AH. *Ultrasonie evaluation of intrathoracie masses.* *J Clin Ultrasound* 1976;4:269-73.

Woteki CE and Fanelli-Kuczmarski MT.**El sistema nacional de vigilancia de la Nutrición.* *In: OPS/ILSI conocimientos actuales sobre nutrición, 6 ta edición. Washington:OPS/OMS, 1991;Publicación científica n°532:480-98.

Youinou P, Garre M et Boles JM.**La dénutrition est-elle immunodépressive ou immunomodulatrice ? Une revue générale critique.* *Med Mal Infect 1985;5:181-187.

Young GA and Hill GH.**Evaluation of protein-energy malnutrition in surgical patients from plasma value and other amino acids, proteins and anthropometrie measurements.* *Am J Clin Nutr, 1981;34:166-172.

Zain BK, Haquani AH, Qureshi N and Iffat el Nisa.**Studies on the significance of hair root protein and DNA in protein-calorie malnutrition.* *Am J Clin Nutr 1977;30:194-1097.

Zarrabeitia Cimiano MT, Riancho Moral JA, Macias JG.**La vitamina D como factor immunomodulator.* *Rev Esp 1990;186(2):53-55.

Zeitlin MF.**Comparison of malnourished children selected by weight for age, mid-upper-arm circumference and maximum high circumference.* *J Trop Pediat 1986;32(4):190-195.

Zerfas AJ, Shorr IJ and Neumann CG.**Office assessment of nutritional status.* *Pediat Clin N Amer 1977;24(1):253-272.

Ziegler O, Jambon B, Duheille J.**Les déterminants de l'involution thymique chez l'enfant malnutri.* *In: Lemmonnier D et Ingenbleek Y. Les Malnutritions dans les pays du Tiers-Monde. Colloque INSERM 1986;136:341-348.

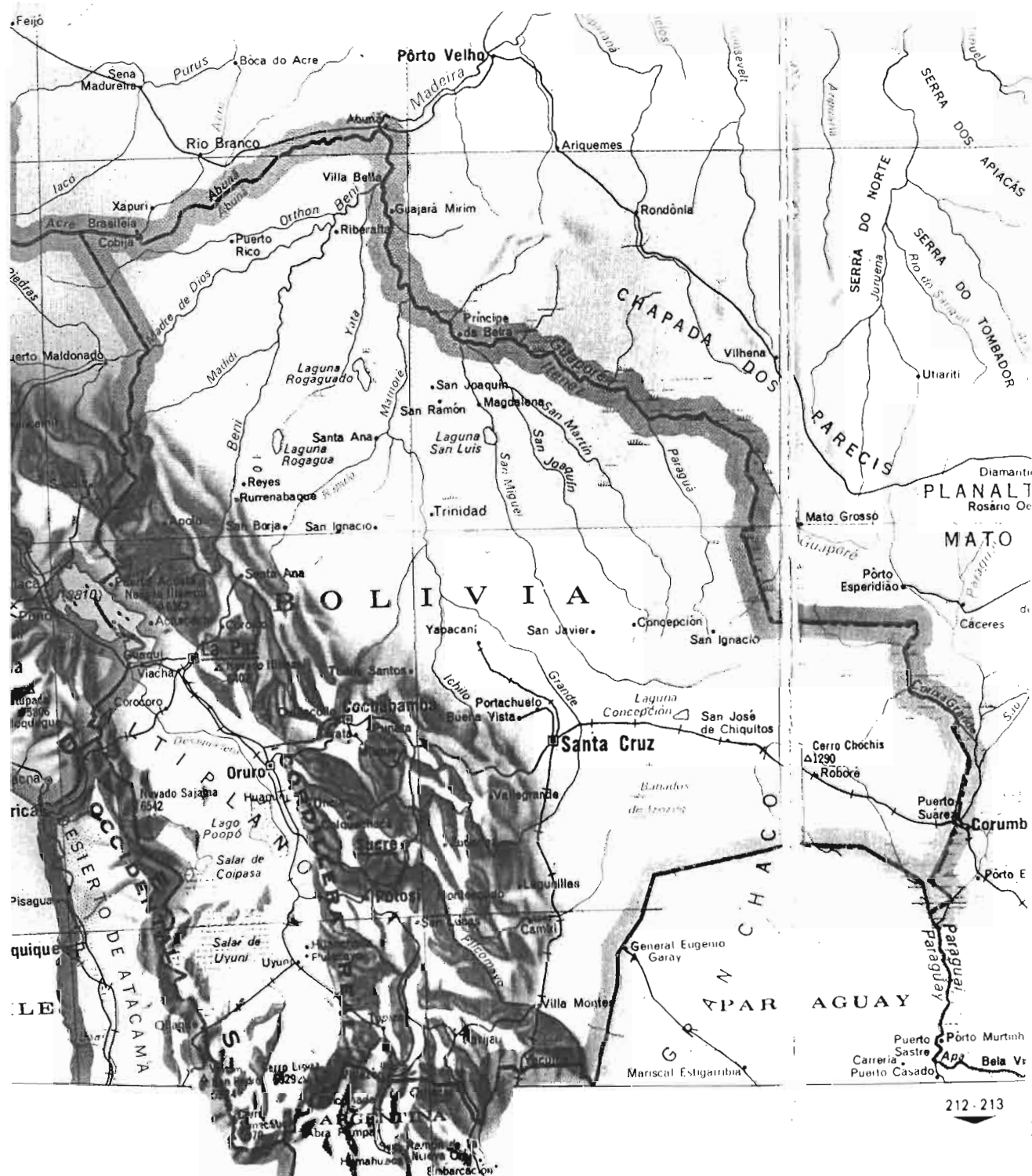
Zilliacus J, Dahlman-Wright K, Carlstedt-Duke J, Gustafson JA.**Zinc coordination scheme for the C.Terminal zinc binding site of nuclear hormone receptors.* *J Steroid Biochem Molec Biol 1992;42(2):131-139.

ANNEXE 1

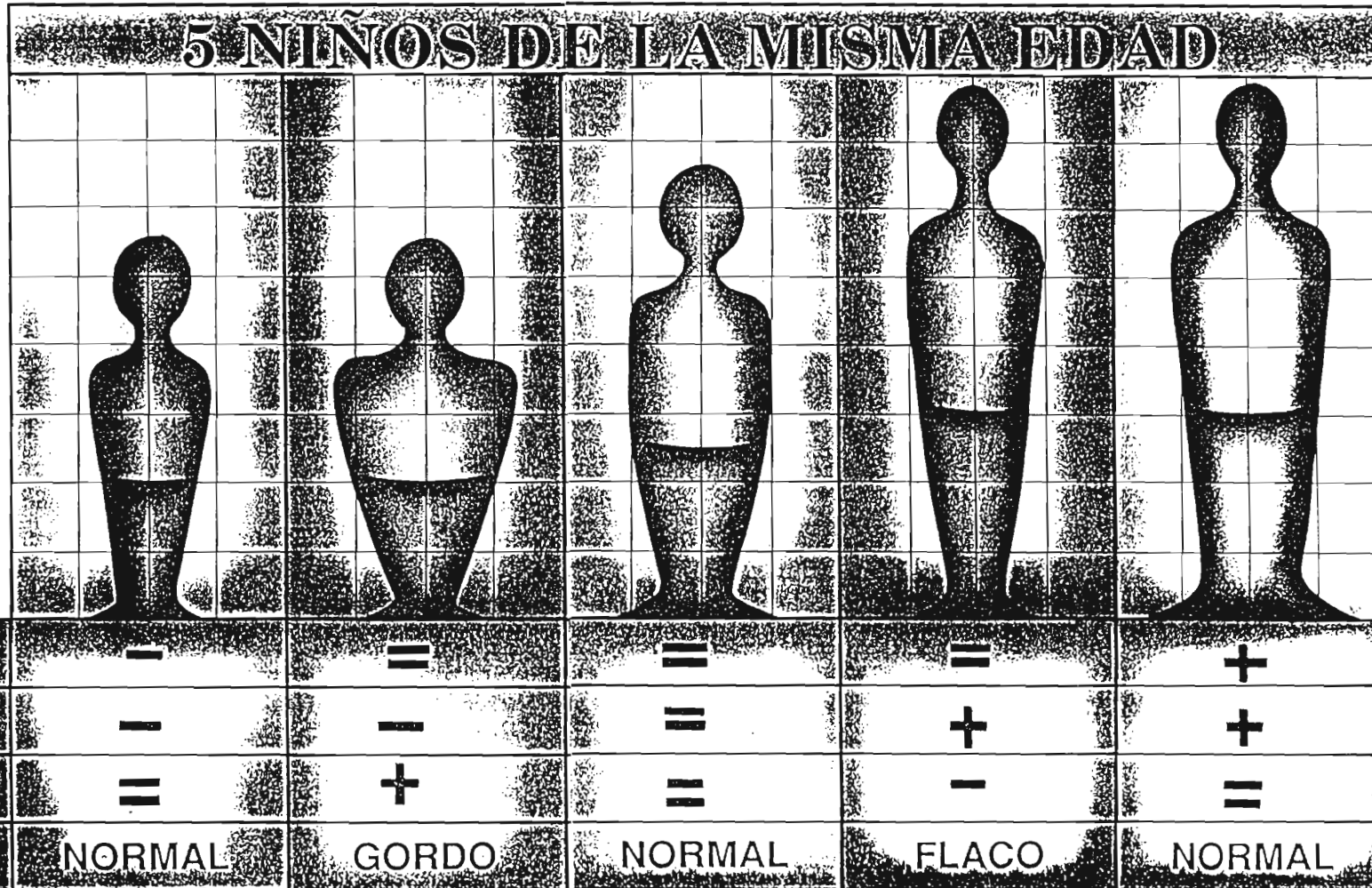
Données générales :

Latitude, Longitude, Altitude (La Paz)	16°30 S, 68°10 W, 3800 m
Superficie	1.098.591 km ²
Population (recensement 1992)	6.344 396 hab.

voir aussi Franqueville et Laure [1988], May et McLellan, [1974]



USO DEL PESO PARA LA TALLA

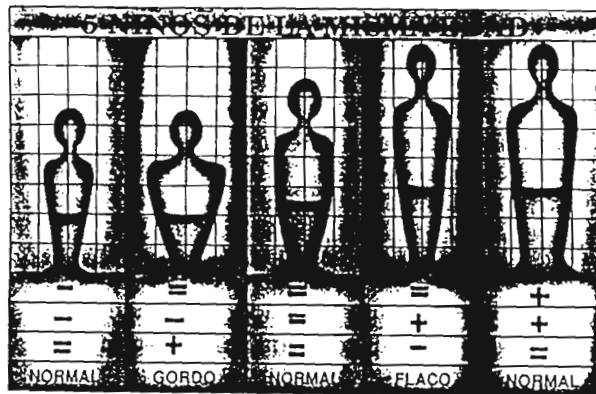


Le poids pour la taille,
Représentation diagnostique

ANNEXE 2

El Peso (Talla)

USO DEL PESO PARA LA TALLA



El USO del PESO según la TALLA o P(T)

Ph. Chevalier, R. Sevilla, L. Zalles,
equipo CRIN, Cochabamba, Bolivia.

Al nivel del Carnet de Salud Materno-Infantil y también al nivel del SVEN (Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nutricional) se utiliza el Peso en función de la Edad o P (E) como criterio de diagnóstico del estado nutricional, pero el P (E) introduce un sesgo sistemático que se puede superar utilizando el Peso para la Talla o P (T).

Nuestro objetivo es demostrar el interés del Peso (talla) a través de un esquema, y desarrollar el uso de una regla facilitando el diagnóstico con este criterio.

Descripción: se trata de 5 niños de la misma edad, los 2 de la izquierda tienen una talla baja para su edad, el tercero en el medio tiene una talla adecuada para su edad y los 2 de la derecha tienen una talla elevada para su edad.

Niño del medio: este niño tiene una talla adecuada para su edad representada abajo con: "T(E)=", y también un peso adecuado para su edad, representado abajo con: "P (E)=", es obvio que su Peso para su Talla es también adecuado: "P (T)=".

- (código de los signos)
- ("=" normal o adecuado,)
- ("+" superior a la normal,)
- ("-" inferior a la normal)

Así en este esquema, el Peso (edad) diagnóstica como normales, además del niño 3, un niño con exceso ponderal (2) y un otro con déficit ponderal (4); al contrario, el Peso (talla) está de acuerdo con el aspecto clínico de los niños (1,3,5), eliminando así cualquier dismorfismo o alteración en el crecimiento armónico.

Regla del Peso (talla):

de las observaciones de Peso (edad), Talla (edad) y Peso (talla) de los 5 niños podemos sacar una regla:

- * Cuando los criterios Peso (edad) y Talla (edad) se expresan con el mismo signo, el tercer criterio Peso (talla) se adecua a un aspecto clínico-nutricional normal.

Uso del criterio Peso (talla): este criterio necesita un instrumento más que el criterio Peso (edad): el tallímetro, fácil de realizar de manera casera con veneta y cinta métrica pero no necesita saber la edad.

Igual que el Peso (edad) y la Talla (edad), el Peso (talla) se debe calcular mediante una tabla dando los valores estándares. En Bolivia se utilizan las tablas del SVEN, recompilación de las tablas del NCHS de los Estados Unidos y recomendadas por la OMS como estándar en 1983. La lectura de estas tablas es difícil para el personal no adiestrado y necesita una calculadora para sacar con regla de 3 el porcentaje del Peso ideal para la talla.

Niños de la izquierda: los 2 tienen la misma talla baja. El primero tiene un peso bajo para su edad: "P (E):-", y también una talla baja para su edad: "T (E) :-", pero su peso es adecuado para su talla: "P (T):=", y clínicamente este niño no tiene problema nutricional. El segundo, al contrario, tiene un peso adecuado para su edad: "P (E):=", pero una talla baja: "T(E):-", y por supuesto un peso elevado para su talla: "P(T):+". Clínicamente este niño no se puede considerar nutricionalmente sano: es un niño gordo u obeso.

Niños de la derecha: los 2 tienen la misma talla elevada. El primero, debido a su talla superior a la normal para su edad: "T (E):+", tiene un peso adecuado para su edad: "P (E):=", pero su peso para la talla es inadecuado: "P (T) :-". Clínicamente este niño no es nutricionalmente sano, debe ser considerado como flaco o tal vez desnutrido. El segundo tiene para su edad un peso superior: "P(E):+", como tiene también una talla superior a la normal para su edad: "T (E) :+", su peso es adecuado para su talla: "P (T):=".

Conclusión: estos 5 niños ilustran esquemáticamente los diversos casos que pueden encontrar los profesionales de Salud para diagnosticar el estado nutricional según la antropometría. En un país como Bolivia, donde el polimorfismo de la población es muy elevado, y particularmente el dismorfismo de talla, el hecho de no incluir la talla en el diagnóstico antropométrico introduce un sesgo sistemático.

Clasificación de Waterlow: esta clasificación fue propuesta en 1972 por Waterlow, mejorando la clasificación de Gomez (1956) basada únicamente sobre el peso (edad), con el uso de 2 criterios: la Talla (edad) y el Peso (talla). Una carencia alimentaria provoca en todos los casos un enflaquecimiento del niño detectado por el Peso (talla) y en caso de que se prolongue, esta carencia afecta el crecimiento, lo que detecta el criterio Talla (edad).

Los Ingleses utilizan el término "wasting" para el enflaquecimiento, lo que corresponde a una malnutrición actual, (el término utilizado es "aguda"), y el término "stunting" para el ataque del crecimiento o el desmedro, lo que corresponde a una malnutrición pasada, (el término utilizado es "crónica", que no deberíamos usar para una malnutrición detectada únicamente con la Talla (edad). Este término debería ser utilizado para los niños enflaquecidos y con secuela al nivel del crecimiento (wasted and stunted de los Ingleses), porque se adiciona un problema de malnutrición actual a una malnutrición pasada.

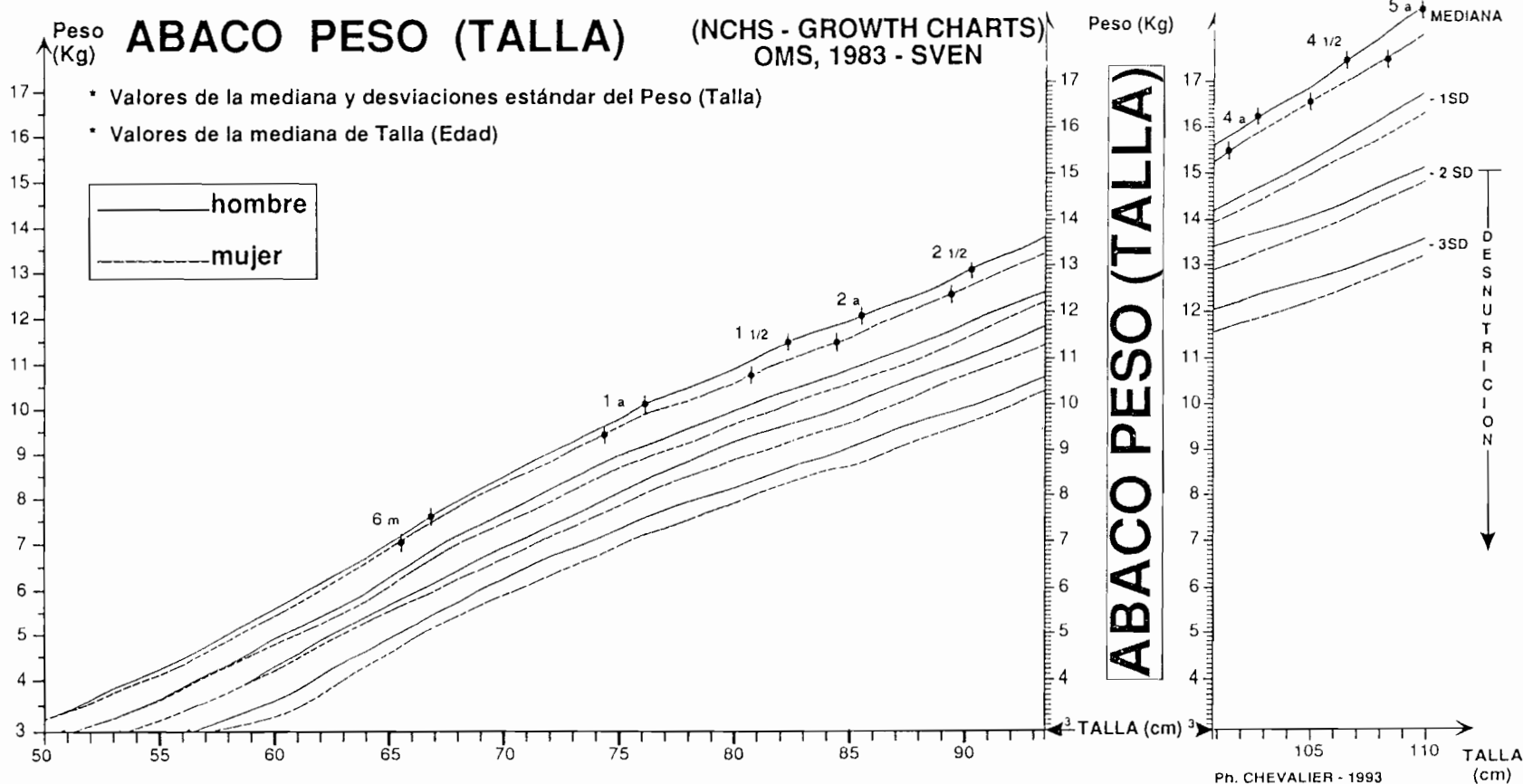
	Talla (edad)	
	>	<
>	BNT	DNT pasada (stunting)
P (T)		
<	DNT actual (wasting)	DNT crónica

Nomograma Peso (talla):
 Objetivo: dar una herramienta que permite una lectura directa del nivel de Peso (talla) sin necesidad de cálculos.
 Descripción: este gráfico está basado en el mismo modelo que la gráfica usual del Peso (edad) que aparece en el Carnet de Salud y que los profesionales de salud están acostumbrados a utilizar (Peso en ordenada, Talla en abscisa).
 Utilización:
 1º medir peso y talla o longitud del niño,
 2º leer la talla del niño sobre la escala en abscisa,
 3º leer el peso del niño sobre la escala en ordenada,
 4º a la intersección de las 2 líneas, se ubica el Peso (talla) del niño.
 5º comparando esta ubicación con las diferentes curvas del gráfico, de una vez se puede saber si el niño está dentro de la zona de normalidad, en riesgo de desnutrición o ya con algún grado de desnutrición.

Es todavía más fácil si se utiliza la regla móvil. Doblando la parte inferior de esta regla como indicado, se desplaza la regla en la base del gráfico sobre la escala de la talla en abscisa hasta encontrar la talla del niño; en la regla está reproducida, en la ordenada, la escala de peso, donde se lee el peso del niño, luego se ubica el Peso (talla) del niño.

ANNEXE 3

Abaque de calcul du poids pour la taille, selon les valeurs NCHS [OMS, 1983].
Utilisation possible pour l'estimation du Poids (âge) et de la taille (âge).



Detection of moderate protein-energy malnutrition in pre-school children

F. DELPEUCH, A. CORNU AND P. CHEVALIER
Onarest Nutrition Unit, Yaounde, P.O. Box 193, Cameroon

Summary

Several biochemical and anthropometric tests were used to define the states of mild or moderate protein-energy malnutrition among 810 children aged under five years in the forest region of Southern Cameroon. The results show that the percentage and the identity of children classified as undernourished may be different according to the anthropometric test employed. The mean values of most of the biochemical variables assayed decrease in the groups affected with moderate weight and arm deficiencies. A system is proposed for the evaluation of the nutritional status based on the simultaneous use of four anthropometric tests. Some biochemical parameters may be useful for establishing a diagnosis.

Introduction

Previous research (JELLIFFE, 1966) has shown that children up to five years of age constitute the highest risk group for protein-energy malnutrition. Moreover, without wishing to underestimate the value of clinical cases, most cases of malnutrition observed in Africa are mild or moderate in form and are therefore difficult to screen. The recognition of these forms is very important from a public health standpoint.

In order to define the states of protein-energy malnutrition various authors have proposed some simple anthropometric criteria such as weight for age (GOMEZ *et al.*, 1956), weight for height (WATERLOW, 1972), arm circumference for age (JELLIFFE & JELLIFFE, 1969) and ratio arm circumference/head circumference (KANAWATI & MACLAREN, 1970). While it would be expected that these various measurements would yield the same data, recent publications by JEANNEE *et al.* (1976) and VIJAYARAGHAVAN & GOWRINATH-SASTRY (1976) have shown that children classified as malnourished according to one test could be classified as normal according to another, especially in cases of moderate deficiencies. It thus seems that detection based on a single anthropometric test could lead to false or incomplete results and that more satisfactory results would be obtained if a battery of tests was used. For this reason, we have chosen four anthropometric tests and seven biochemical variables in which levels decrease in severe forms of protein-energy malnutrition as shown by several workers (WHITEHEAD, 1965; INGENBLEEK *et al.*, 1972; SMITH *et al.*, 1973; NEUMANN *et al.*, 1975; REEDS & LADITAN, 1976).

In the present work, we have attempted to define the possibilities of simultaneous utilization of several anthropometric tests as well as the possibility of using biochemical indicators to detect mild forms of malnutrition.

Subjects and Material

The study involved 810 children from the forest region of Southern Cameroon, whose staple diet consists primarily of cassava, plantain and various tubers. Sampling was performed in such a way as to assure the representation of all age groups up to five years. Birthdays were taken from birth certificates. With the exception of a typical case of marasmus secondary to measles, no case of severe malnutrition was observed.

The following four anthropometric criteria were chosen: weight for age, weight for height, arm circumference for age and the ratio of arm/head circumferences. All the measurements were performed according to standard procedures described by JELLIFFE (1966). The results are expressed as percentage of Harvard standards expected (STUART & STEVENSON, 1959) for weight criteria and Wolanski's standards (JELLIFFE, 1966) for arm circumference for age. For each of these criteria the children were classified as shown in Table I. Finally, we determined for each criterion a threshold beneath which a state of moderate malnutrition could be suspected. The levels of these thresholds were chosen among all those corresponding to moderate anthropometric deficiencies so as to obtain a maximum of agreement between all criteria when paired. It should be recalled that a level of agreement is defined as the percentage of children who are simultaneously classified by two criteria in the categories "well to do healthy children" or "malnourished" according to the thresholds tested. Thus, the greater the agreement between two criteria, the more precise is the definition of a state of undernutrition according to these criteria. The thresholds are the following: weight for age, 80%, of the standard; weight for height, 90%; arm circumference for age, 85%, and ratio of arm/head circumferences, 0.290. The significance of these thresholds will be discussed in relation to the biochemical tests. A classification of the children is proposed, based on considerations of the four criteria and the thresholds chosen (Table II): Group 0—children whose four criteria are greater than the thresholds; Groups 1, 2, 3, 4—children having one, two, three and four criteria which are lower than the thresholds.

Blood was taken by venous puncture in the femoral vein, using the system of "vacutainer" tubes. Urine was collected once in the morning. After coagulation and centrifugation of blood, the serum obtained as well as urine were stored at -18°C before the analysis. The following variables were assayed: total protein by the method of GORNALL (1949); electrophoretic fractions of serum

Table I—Biochemical data of children classified according to several anthropometric tests ^(a)

		No. of children	Total protein g/100 ml	Albumin g/100 ml	Albumin Globulins	Prealbumin mg/100 ml	Transferrin mg/100 ml	Complement C3 mg/100 ml	Hydroxy- proline index
Percentage expected weight for age	>91	400	6.92 ± 0.04 ^c	3.71 ± 0.02 ^c	1.21 ± 0.01 ^c	12.9 ± 0.2 ^c	300.6 ± 3.1 ^c	86.6 ± 0.8 ^c	3.5 ± 0.1 ^c
	90-81	264	6.96 0.05 ^c	3.67 0.03 ^c	1.13 0.01 ^d	12.3 0.3 ^c	293.0 3.8 ^c	84.3 1.0 ^c	3.0 0.1 ^d
	80-71	113	7.04 0.07 ^c	3.64 0.03 ^c	1.09 0.02 ^d	12.3 0.3 ^c	290.0 5.8 ^c	84.6 1.9 ^c	2.8 0.1 ^d
	70-61	24	6.87 0.13 ^b	3.52 0.08 ^b	1.07 0.03 ^b	10.7 0.6 ^b	268.8 11.3 ^b	77.5 3.3 ^b	2.1 0.2 ^b
	≤60	9	6.24 0.27 ^b	3.12 0.19 ^b	1.02 0.07 ^b	9.9 1.5 ^b	212.4 35.4 ^b	63.5 3.3 ^b	2.1 0.3 ^b
Percentage expected weight for height	>91	641	6.89 ± 0.03 ^c	3.67 ± 0.02 ^c	1.17 ± 0.01 ^c	12.7 ± 0.1 ^c	297.3 ± 2.5 ^c	85.6 ± 0.7 ^c	3.3 ± 0.1 ^c
	90-81	149	7.10 0.04 ^d	3.70 0.04 ^c	1.12 0.02 ^d	12.2 0.3 ^c	284.2 5.0 ^d	83.5 1.4 ^c	2.7 0.1 ^d
	80-71	16	6.46 0.12 ^b	3.46 0.10 ^b	1.18 0.15 ^b	10.8 0.9 ^b	268.8 15.1 ^b	78.2 5.3 ^b	2.2 0.3 ^b
	≤70	4	6.35 0.54 ^b	3.22 0.39 ^b	1.04 0.13 ^b	9.5 2.9 ^b	227.5 57.1 ^b	68.8 12.9 ^b	2.4 0.3 ^b
Percentage expected arm circ. for age	>86	610	6.94 ± 0.03 ^c	3.71 ± 0.02 ^c	1.18 ± 0.01 ^c	12.9 ± 0.1 ^c	299.6 ± 2.5 ^c	86.5 ± 0.7 ^c	3.4 ± 0.1 ^c
	85-81	133	6.89 0.07 ^c	3.59 0.04 ^d	1.10 0.02 ^{de}	11.9 0.3 ^d	284.0 5.4 ^d	82.4 1.4 ^d	2.7 0.1 ^d
	80-71	62	6.97 0.10 ^c	3.53 0.05 ^d	1.10 0.05 ^{ee}	10.8 0.4 ^e	274.3 7.6 ^d	77.4 2.6 ^d	2.6 0.2 ^d
	≤70	5	6.83 0.19 ^b	2.91 0.22 ^b	1.01 0.10 ^b	8.2 0.9 ^b	184.4 49.3 ^b	50.4 11.4 ^b	2.2 0.5 ^b
ratio arm circ./ head circ.	>0.311	357	6.99 ± 0.04 ^c	3.76 ± 0.02 ^c	1.20 ± 0.01 ^c	13.1 ± 0.2 ^c	301.5 ± 3.2 ^c	88.6 ± 0.9 ^c	3.5 ± 0.1 ^c
	0.310-0.291	246	6.93 0.05 ^{ce}	3.67 0.03 ^c	1.15 0.01 ^d	12.4 0.2 ^d	300.0 3.9 ^c	85.8 0.8 ^d	3.1 0.1 ^d
	0.290-0.271	153	6.77 0.06 ^{de}	3.51 0.04 ^d	1.12 0.03 ^{de}	12.0 0.3 ^d	274.9 4.7 ^d	79.5 1.3 ^e	2.6 0.1 ^e
	≤0.270	54	6.73 0.12 ^{de}	3.48 0.06 ^d	1.08 0.03 ^e	10.7 0.4 ^e	259.0 10.0 ^d	77.5 2.9 ^e	2.8 0.2 ^e

^(a) values given mean ± s.e.m.^(b) number of children too small for valuable statistical comparisons.^(c, d, e) for each anthropometric and biochemical test, values with no common superscript are significantly different from one another ($P < 0.05$).

Table II—Anthropometric and biochemical data of children simultaneously classified by four anthropometric tests (a)

	Groups				
	0	1	2	3	4
No. of children	482	110	98	67	53
Weight for age percentage	99.0 ± 0.6 ^b	94.4 ± 0.9 ^c	87.2 ± 0.9 ^d	80.9 ± 1.1 ^e	71.5 ± 1.1 ^f
Weight for height percentage	103.6 ± 0.5 ^b	95.5 ± 0.7 ^c	92.8 ± 0.8 ^d	88.1 ± 0.7 ^e	84.5 ± 0.7 ^f
Arm circ. for age percentage	96.6 ± 0.3 ^b	89.2 ± 0.3 ^c	85.2 ± 0.4 ^d	81.7 ± 0.4 ^e	78.1 ± 0.3 ^f
Arm circ./Head circ.	0.321 ± 0.001 ^b	0.300 ± 0.002 ^c	0.286 ± 0.002 ^d	0.281 ± 0.002 ^d	0.268 ± 0.002 ^e
Total protein g/100 ml	6.90 ± 0.03 ^b	6.98 ± 0.07 ^b	6.92 ± 0.07 ^b	7.02 ± 0.11 ^b	6.77 ± 0.11 ^b
Albumin g/100 ml	3.72 ± 0.01 ^b	3.65 ± 0.07 ^{bc}	3.59 ± 0.04 ^c	3.65 ± 0.07 ^{bc}	3.42 ± 0.06 ^d
Albumin/Globulins	1.19 ± 0.01 ^b	1.15 ± 0.02 ^{bc}	1.11 ± 0.03 ^{cd}	1.09 ± 0.02 ^d	1.05 ± 0.03 ^d
Prealbumin mg/100 ml	13.2 ± 0.3 ^b	12.5 ± 0.3 ^{bc}	11.8 ± 0.4 ^{cd}	11.5 ± 0.5 ^{cd}	11.3 ± 0.5 ^d
Transferrin mg/100 ml	302.4 ± 2.8 ^b	286.5 ± 5.7 ^c	285.8 ± 8.8 ^c	284.5 ± 8.8 ^c	256.4 ± 8.9 ^d
Complement C3 mg/100 ml	86.9 ± 0.8 ^b	85.6 ± 1.7 ^{bc}	81.7 ± 1.7 ^{cd}	78.8 ± 2.2 ^d	79.4 ± 2.8 ^d
Hydroxyproline index	3.4 ± 0.1 ^b	3.2 ± 0.1 ^c	2.7 ± 0.1 ^d	2.4 ± 0.1 ^e	2.5 ± 0.2 ^{de}

(a) values given mean ± s.e.m.

(b, c, d, e, f) values in the same horizontal line with no common superscripts are significantly different from one another ($P < 0.05$).

protein on strips of acetate cellulose stained with Ponceau red; prealbumin, transferrin and the third component of complement by radial immunodiffusion on plates and with "Behringwerke" control serum; urine hydroxyproline index as described by WHITEHEAD (1967). Comparisons of means were performed with Student's 't' test. Significance is given for $P < 0.05$.

Results

Table I includes all the biochemical results from children classified according to the various anthropometric tests.

Classification according to weight for age: only the albumin/globulins ratio and the hydroxyproline index show a significant decrease for the group having a weight less than 90% expected. The decreases observed in the group less than 70% could not be statistically interpreted because of the small number of individuals.

Classification according to weight for height: a significant decrease is observed for albumin/globulins ratio, transferrin and hydroxyproline index, beginning with the 90% threshold. The number of individuals below 80% is too small to enable us to reach any conclusion about the significance of the decreases.

Classification according to arm circumference for age: all the parameters assayed except total protein have mean values which are significantly reduced in the group of children whose arm circumference is lower than 85% expected.

Classification according to the ratio of arm/head circumferences: the albumin/globulins ratio, prealbumin, complement C3, and hydroxyproline index all have mean values which are significantly lower in the group below 0.310. The other variables decrease below 0.290.

Table II indicates the means values of the anthropometric and biochemical parameters of the children classified according to the number of anthropometric criteria lower than the thresholds chosen. Group 0 may thus be considered a group of control children. The only significant differences observed between Groups 0 and 1 involve transferrin and hydroxyproline index. With the exception of total protein, all the biochemical parameters of Groups 2, 3 and 4 have values which are significantly different from those of Group 0. The decrease appears to be continuous from Group 0 to Group 4 for most of the variables.

Discussion

The first result of our study is to show that there is a decrease of the mean level of several serum and urine variables in those groups of children exhibiting moderate weight and arm deficiencies. It should be noted that the significant decreases of the biochemical parameters most often agree well with the thresholds determined by agreement calculations. Thus, at the threshold of 85% for arm circumference for age and 0.290 for the ratio of arm/head circumference, all the biochemical variables except total protein have mean values which are significantly depressed. The lower sensitivity of total proteins may be explained by an increase of gamma-globulins

which compensates the decrease of the other protein fractions. The weight thresholds seem to be less satisfactorily verified since only some parameters (transferrin, albumin/globulins and hydroxyproline index) exhibit decreased values beneath these thresholds. In our population, the weight criteria, which incidentally are often taken as a reference, thus seem less sensitive than the arm tests for defining states of moderate malnutrition. This does not, however, mean that they should be abandoned, since in certain cases they are capable of detecting undernourished children who would otherwise be classified as "well to do healthy" by arm tests only.

The second finding of our study is to show the importance of employing several tests for estimating a prevalence of malnutrition in a population, as well as for detecting individual cases. Concerning the estimation of a prevalence, the numbers of children for each class (Table I) show that, for the thresholds chosen and in spite of the maximum level of agreement, the percentages of children classified as undernourished are somewhat different as a function of the criterion: 18% for weight for age, 21% for weight for height and 25% for the arm tests. Concerning screening for malnutrition cases, examination of the individual data shows that children classified as undernourished by one test are not always so by another. For moderate deficiencies the maximum levels of agreement vary between 75% (weight for age and ratio of arm/head circumference) and 90% (arm circumference for age and ratio of arm/head circumferences). Thus, up to 25% of the children can be classified differently by two tests. We offer here a confirmation of previous researches (JEANNEE *et al.*, 1976; VIJAYARAGHAVAN & GOWRINATH SASTRI, 1976) which showed that the various anthropometric tests are not necessarily interchangeable. For this reason we propose more fully to define the state of protein-energy malnutrition in children by simultaneously utilizing four criteria (Table II). Thus, 482 and 53 children from the 810 are classed as "well to do healthy" and undernourished respectively by all four criteria. The mean values of all the biochemical parameters, except the total protein, are significantly lower in Groups 2, 3 and 4 than in Group 0. It appears that Group 2 may be considered as the stage at which malnutrition is really effective in spite of the moderation of anthropometric deficiencies observed. Group 1, on the other hand (children presenting only one deficient criterion), has only two parameters, transferrin and hydroxyproline index, whose mean values are lower than those of Group 0. Group 1 could be considered a group of children at the limit of malnutrition and who should be monitored.

Our system, based only on anthropometric measurements, seems satisfactory for evaluating the prevalence of malnutrition. To the extent that the children of Group 1 may be considered as suffering from mild malnutrition, prevalence is 40% in our sample of population. If indications concerning the degree of malnutrition are desired, all that is necessary is to consult the real values of the deficiencies of each test. If the nutritional state at the level of the individual is to be established with precision, several biochemical assays should be

included whenever possible. The importance of inter-individual variations of the biochemical values in a group of children leads us to recommend a diagnosis based on several parameters. The hydroxyproline index, which is very sensitive and which requires only a urine sample, appears to us to be a highly valuable diagnostic tool. However, recent work by WENLOCK (1977) has shown that malaria could depress this index. This fact must be taken into account when considering the significance of the index in malarial areas. Prealbumin and transferrin, assayed with 5 ml of serum (blood taken by a simple finger puncture), have a great interest. For the population studied, transferrin seems to be a more sensitive indicator than prealbumin. They indicate together an alteration of the liver function which leads to depressed synthesis. It should be also recalled that transferrin concentrations are modified in cases of severe anaemia (INGENBLEEK *et al.*, 1975).

Finally we would insist on the fact that our study has been carried out in Southern Cameroon where the staple is plantain, cassava and other tubers. On this type of diet biochemical abnormalities leading to the kwashiorkor type of protein-energy malnutrition are quite likely. This could probably account for such a good agreement between the anthropometry and the biochemistry, even for moderate deficiencies. We are now attempting to assess the effect of moderate protein-energy malnutrition on biochemical variables in Northern Cameroon where the staple is sorghum.

References

- Gomez, F., Galvan, R. R., Frenk, S., Munoz, J. C., Chaves, R. & Vasquez, J. (1956). Mortality in second and third degree malnutrition. *Journal of Tropical Pediatrics*, **2**, 77-83.
- Gornall, A. C., Bardavill, C. J. & David, M. M. (1949). Determination of serum protein by means of the Biuret reaction. *Journal of Biological Chemistry*, **177**, 751-753.
- Ingenbleek, Y., De Visscher, M. & De Mayer, Ph. (1972). Measurement of prealbumin as index of P.C.M. *Lancet*, **ii**, 106-109.
- Ingenbleek, Y., Schriek, H. G., De Nayer, Ph. & De Visscher, M. (1975). Albumin, transferrin and the T.B.P.A.-R.B.P. complex in assessment of malnutrition. *Clinica et Chimica Acta*, **63**, 61-67.
- Jeannée, E., De Ville de Goyet, C. & Bouckaert, A. (1976). Anthropométrie nutritionnelle et mesure de la circonférence brachiale. *Afrique Médicale*, **15**, 625-628.
- Jelliffe, D. B. (1966). *The assessment of the nutritional status of the community*. Geneva: W.H.O. Monograph Series, No. 53.
- Jelliffe, D. B. & Jelliffe, E. F. P. (1969). The arm circumference as a public health index of P.C.M. of early childhood. *Journal of Tropical Pediatrics*, **15**, 209-212.
- Kanawati, A. & Maclaren, D. S. (1970). Assessment of marginal denutrition. *Nature*, **228**, 573-575.
- Neumann, C. G., Lawlor, C. S., Stiehm, E. R., Swendseid, M. E., Newton, C., Herbert, J., Amman, A. J. & Jacob, M. (1975). Immunologic responses in malnourished children. *American Journal of Clinical Nutrition*, **28**, 89-104.

- Reeds, P. J. & Laditan, A. A. O. (1976). Serum albumin and transferrin in protein-energy malnutrition. *British Journal of Nutrition*, **36**, 255-263.
- Smith, F. R., Goodman, D. S., Zaklama, M. S., Gabr, M. K., El Maraghy, S. & Patwardhan, V. N. (1973). Serum vitamin A, retinol binding protein and prealbumin concentrations in P.C.M. I. A functional defect in hepatic retinol release. *American Journal of Clinical Nutrition*, **26**, 973-981.
- Stuart, H. C. & Stevenson, S. S. (1959). *Textbook of Pediatrics*. W. Nelson (Editor). Philadelphia: W. B. Saunders.
- Vijayaraghavan, K., & Gowrinath Sastry, J. (1976). The efficacy of arm circumference as a substitute for weight in assessment of protein-calorie malnutrition. *Annals of Human Biology*, **3**, 229-233.
- Waterlow, J. C. (1972). Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *British Medical Journal*, **iii**, 566-569.
- Wenlock, R. W. (1977). Hydroxyproline index as a tool for nutrition status surveys in malarial regions. *British Journal of Nutrition*, **38**, 239-243.
- Whitehead, R. G. (1965). Hydroxyproline creatinine ratio as an index of nutritional status and rate growth. *Lancet*, **ii**, 567-570.
- Whitehead, R. G. (1967). Biochemical tests in differential diagnosis of protein and calorie deficiencies. *Archives of Diseases of Childhood*, **42**, 479-483.

Accepted for publication 9th April, 1979.

New Fellows

Elected 13 December, 1979

- Afshar-Said, A., MD, Iran
 Al Karmi, T. O., BSc, MSc, Canada
 Al-Shammary, M. A. A., MB, ChB, Iraq
 Amin, A. M., BSc, MSc, Britain
 Babiker, E. A., MD, Belgium
 Bachir, S. A. A., MB, ChB, Iraq
 Baya, E. I., MBBS, MSc, Sudan
 Bhachu, S. S., MB, ChB, Tanzania
 Bhandari, B., MD, DCM, India
 Bhaumik, B. C., MBBS, India
 Brooks, B. O., BS, MS, PhD, U.S.A.
 Burg, R., MD, Austria
 Chandra, T. K., MBBS, India
 Chauman, S. S., MBBS, TDD, India
 Coosemans, M. H., MSc, Belgium
 Cummins, B., BA, Britain
 Deb, B. C., MBBS, MPH & TM, India
 Doherty, J. D. H., LRCP&SI, DCH, DObst., DTM&H, Italy
 Dutta, R. N., MBBS, DTM&H, India
 East, Janet Sara, BSc, MSc, Britain
 Everard, C. O. R., BSc, PhD, West Indies
 Fleming, Brenda, MB, ChB, Britain
 Gabaudan, M., MD, Britain
 Gardener, P. J., BSc, MSc, PhD, Kenya
 Gear, J. S. S., BSc, MBBCh, DPH&DTM&H. FCPSA, DPhil, South Africa
 Ghose, A. C., MSc, PhD, India
 Giaconi, J. J., MD, South America
 Ginger, C. D., BSc, MSc, PhD, MI Biol, Britain
 Guevara, G. R. R., MD, MSc, Britain
 Gwani, I. D., LMS, DPH, Britain
 Hoffmann, G., MBChB, MFGP, DTM&H, South Africa
 Huq, M. M., MB, BS, India
 Jepsen, S., MD, Denmark
 Jeyraj, S. D., MD, MBBS, FCCP, FICA, FRSH, India
 Keung, C. W., MB, BS, Hong Kong
 Knight, A., BA, DPhil, Britain
 Le Ray, D., DSc, Belgium
 Macleod, C., MB, BS, FRCPA, Britain
 Mallick, S., MBBS, India
 Mohajery, M., DVM, Iran
 Morgan, P. R. F., MBE, MB, BS, MRCS, LRCP, Britain
 Namihira, Delia, BSc, MSc, Mexico
 Oka, M., MAgr, Japan
 Oketch, L. M., BSc, MSc, Nairobi
 Olwit, G. W., MB, ChB, Uganda
 Owen, R. L., MD, FACP, U.S.A.
 Pal, S. C., MBBS, Dip Bact, MD, India
 Parenti, D. M., MD, U.S.A.
 Royalty, H. H., MD, MPH, U.S.A.
 Ruebush, T. K. (II), MD, U.S.A.
 Saebi, E. S. E., MD, MPH, Iran
 Siddig, A. M., MD, MB, BS, Britain
 Smith, Judith E., BSc, DipNut, Britain
 Soheranda, K. S., MD, Kenya
 Tricot, J. P., MD, Belgium
 Walker, G. J. A., MB, BS, MSc, MFCM, DCH, DRCOG, Britain
 Weber, A. R., MD, U.S.A.
 Weiss, M. G., PhD, MA, BA, U.S.A.
 Whitaker, D. A., MB, BCh, DTM&H, South Africa

NUTRITION. -- *Déficiences en calcium et en magnésium et fraction C3 du complément.*
Note (*) de Philippe Chevalier, André Cornu, Francis Delpuech et Ange Joseph, présentée par Jean Roche.

Les fractions C3c et C4 du complément ainsi que le C3 proactivateur ont été dosés chez des enfants témoins et des enfants à faibles taux sériques de calcium et de magnésium. Les concentrations sériques de ces fractions sont significativement abaissées en cas de double déficience minérale. Le calcium est corrélé avec la fraction C3c et le magnésium avec le C3 proactivateur.

The third (C3) and fourth (C4) components of complement and C3 proactivator (C3PA) were determined in 55 children with low serum levels of calcium and magnesium and 30 normal children. The concentrations of serum C3, C4 and C3PA were significantly reduced in children with double deficiency of calcium and magnesium. There were significant correlations between calcium and C3 and magnesium and C3PA. The relations between calcium, magnesium and the classical or alternate pathway of complement systems are discussed.

Le système du complément dont on découvre progressivement la complexité, joue un rôle fondamental dans les processus immunologiques. La fraction C3 considérée comme la plaque tournante du système ([1] à [4]) est parfois utilisée dans le dépistage de la malnutrition ([5], [6], [7]). Cette fraction C3 peut être activée selon deux voies principales, voies classique et alterne, dans lesquelles interviennent le calcium et le magnésium.

Étant donné que les malnutritions protéino-énergétiques s'accompagnent souvent de carences minérales, il était intéressant de rechercher l'influence éventuelle d'une déficience modérée en calcium et en magnésium sur la teneur sérique de la fraction C3. La fraction C4 et le C3 proactivateur (C3PA) qui interviennent respectivement dans les voies classique et alterne ont été également suivis.

PATIENTS ET MÉTHODES. — Des prélèvements à la veine fémorale ont été effectués chez des enfants camerounais de 0 à 5 ans dans la région forestière du Centre-Sud. Le sang a été centrifugé et le sérum conservé à moins 20°C en attendant les dosages. Le calcium a été dosé par photométrie de flamme et le magnésium par absorption atomique.

Les groupes suivants ont été constitués :

- 30 enfants ayant des valeurs considérées comme normales en calcium et en magnésium et qui constituent un groupe témoin (groupe T);
- 12 enfants ayant un taux de calcium inférieur à 9 mg/100 ml (2,25 mM/l) mais un taux de magnésium supérieur à 2 mg/100 ml (0,83 mM/l) qui constituent un groupe légèrement déficient en calcium (groupe I);
- 15 enfants ayant un taux de calcium supérieur à 9 mg mais un taux de magnésium inférieur à 2 mg qui forment un groupe déficient en magnésium (groupe II);
- 28 enfants ayant des taux de calcium et de magnésium respectivement inférieurs à 9 et 2 mg, qui constituent un groupe déficient à la fois en calcium et en magnésium (groupe III).

Nous avons dosé par immunodiffusion radiale, sur plaques « Behringwerke », les fractions C3c (β 1A globuline) et C4 (β 1E globuline) du complément ainsi que le C3PA.

Les comparaisons des moyennes 2 à 2 par le test « *t* » de Student, les corrélations totales entre deux variables et les corrélations partielles entre deux variables à valeur constante d'une troisième ont été calculées selon Snedecor [8].

RÉSULTATS. — On note une diminution significative du taux de C3c en cas de déficience en calcium ou en magnésium, baisse accentuée en cas de double déficience (tableau I). Pour la fraction C4 et le C3PA, les baisses ne sont significatives que lors d'une double déficience. Les coefficients de corrélation totale sont significatifs entre le C3c, le calcium et le magnésium (tableau II). La fraction C4 présente une corrélation significative avec le calcium uniquement. Le C3PA a une corrélation plus forte avec le magnésium qu'avec le calcium. Toutefois le calcul des coefficients de corrélation partielle montre que la relation entre C3 et calcium à valeur constante de magnésium reste hautement significative alors que celle entre C3 et magnésium à valeur constante de calcium disparaît. Le magnésium et le C3 ne semblent donc être liés qu'à travers leur relation commune avec le calcium.

TABLEAU I

Fractions du complément chez des enfants témoins et des enfants déficients en calcium et (ou) en magnésium (moyenne + écart type)

Groupe <i>n</i>	T 30	I 12	II 15	III 28
Poids en pour-cent des standards de Harvard [9]...	100,2 — 19,2 ^(a)	92,5 — 12,2 ^{(a), (b)}	94,6 — 16,8 ^{(a), (b)}	88,9 — 17,0 ^(b)
Calcium (mg/100 ml)...	10,9 — 0,3 ^(a)	8,3 — 0,4 ^(b)	9,5 — 0,4 ^(c)	8,2 — 0,8 ^(b)
Magnésium (mg/100 ml)...	2,3 — 0,2 ^(a)	2,2 — 0,1 ^(b)	1,7 — 0,2 ^(c)	1,8 — 0,2 ^(d)
C3c (mg/100 ml).....	99,2 — 18,0 ^(a)	84,4 — 21,6 ^(b)	83,8 — 18,5 ^(b)	67,0 — 20,2 ^(c)
C3PA (mg/100 ml).....	30,8 — 7,4 ^{(a), (b)}	33,4 — 8,9 ^(a)	26,7 — 4,9 ^{(b), c}	24,9 — 6,5 ^(c)
C4 (mg/100 ml).....	39,1 — 12,8 ^(a)	35,6 — 12,9 ^{(a), (b)}	31,0 — 13,6 ^{(a), (b)}	31,6 — 12,7 ^(b)

(^a), (^b), (^c) Sur une même ligne horizontale, les moyennes qui ne sont affectées d'aucune lettre commune sont significativement différentes ($p < 0,05$).

Les relations entre calcium et C3PA, C4 ne sont plus significatives à valeur constante de magnésium. En revanche, la corrélation entre magnésium et C3PA reste significative à valeur constante de calcium.

DISCUSSION. — Le taux de C3c du groupe III est significativement plus bas que celui du groupe témoin.

Étant donné que les poids en fonction de l'âge de ces deux groupes sont significativement différents, on pourrait penser qu'il s'agit là d'une diminution liée à une malnutrition modérée. Ce type de diminution qui peut s'expliquer par une réduction de la protéosynthèse consécutive à une altération de la fonction hépatique a été plusieurs fois décrit ([5], [7]).

Cependant des teneurs aussi faibles que celles du groupe III n'ont jamais été observées, même chez des enfants malnutris présentant des déficits pondéraux plus importants. Neumann et coll. observent un taux de C3 de 86 mg/100 ml chez des enfants ghanéens ayant un poids en fonction de l'âge [poids (âge)] compris entre 60 et 80 % du Standard. Au Cameroun un taux de C3c de 82,7 mg a été trouvé chez des enfants ayant un poids (âge) de 82,5 % [10]; des enfants plus sévèrement malnutris avec un poids (âge) de 71,5 %, ont encore un taux de C3c de l'ordre de 79,4 mg/100 ml [11].

Nos résultats suggèrent l'existence d'une action spécifique des déficiences minérales sur la teneur sérique en C3c. Cela a pu être confirmé par un ajustement des moyennes de C3c à valeur constante du poids (âge), les moyennes restant significativement différentes pour le groupe T et le groupe III (respectivement 99,1 et 68,1 mg/100 ml, $p < 0,001$).

Selon plusieurs auteurs ([3], [4]), le calcium serait indispensable dans la voie classique pour assurer la liaison des fractions C1 qui conduisent à une activation des fractions C4 et C3, alors que le magnésium interviendrait dans les deux voies ([12], [13], [14]).

Afin de préciser le mode d'action de ces minéraux sur l'une ou l'autre voie, nous avons tenté de créer des groupes à déficience unique en calcium ou en magnésium (I et II).

Cependant il est apparu impossible de constituer des groupes réellement déficients en un seul minéral : le taux de calcium du groupe II et celui de magnésium du groupe I sont inférieurs à ceux du groupe témoin. La corrélation élevée ($r = 0,571$) entre calcium et magnésium, illustre bien la difficulté d'isoler une déficience minérale unique.

TABLEAU II

*Coefficients de corrélation entre le calcium, le magnésium,
les fractions C3 et C4 du complément et le C3PA.*

Corrélations totales		Corrélations partielles	
C3-Ca.....	$r = 0,500 *$	C3-Ca (Mg).....	$r = 0,399 *$
C3-Mg.....	0,336 *	C3-Mg (Ca).....	0,071
C3PA-Ca.....	0,233 *	C3PA-Ca (Mg).....	0,042
C3PA-Mg.....	0,352 *	C3PA-Mg (Ca).....	0,274 *
C4-Ca.....	0,253 *	C4-Ca (Mg).....	0,179
C4-Mg.....	0,190	C4-Mg (Ca).....	0,057

Les corrélations partielles sont calculées à valeur constante de la variable entre parenthèse.

Les corrélations statistiquement significatives ($p < 0,05$) sont marquées *.

L'étude des corrélations partielles nous a cependant permis de préciser les rôles respectifs du calcium et du magnésium. Ainsi, l'absence de relation entre C3 et magnésium à valeur constante de calcium ($r = 0,071$) indique que le magnésium ne joue pas un rôle exclusif dans l'activation du C3 lorsque le calcium est présent en quantité suffisante. En revanche la forte relation qui existe entre calcium et C3c à valeur constante de magnésium montre que le calcium joue un rôle prépondérant : une déficience en calcium entraînerait un blocage ou un ralentissement de la voie classique et conduirait à une chute du taux de C3c. Le fait que le taux de C3c baisse lorsque le magnésium est normal et le calcium déficient, semble indiquer que la voie alterne ne peut remplacer totalement la voie classique.

Le taux de calcium subnormal du groupe II, pourrait expliquer la baisse de C3c de ce groupe. Enfin, la diminution accentuée de C3c lors d'une déficience double suggère l'importance du magnésium dans la voie alterne : un dysfonctionnement simultané des deux voies expliquerait le taux très bas de C3c du groupe III.

Les taux de la fraction C4 et du C3PA sont réduits dans le groupe III, mais aucune diminution n'a été observée chez les groupes à déficience unique. L'effectif de ces deux groupes est trop faible pour que l'on puisse conclure à l'absence d'une influence spécifique du calcium et du magnésium sur le C3PA et la fraction C4.

Les corrélations montrent d'ailleurs que la relation est toujours plus forte entre le cation indispensable d'une voie et la fraction spécifique de cette voie.

CONCLUSION. — Il semble donc que le fonctionnement du système du complément peut être altéré lors de carences minérales selon un processus différent de celui impliqué lors d'une atteinte hépatique. Sur le plan pratique, les études relatives à l'évolution du système du complément au cours de la malnutrition devront tenir compte de l'influence des déficiences minérales fréquemment associées aux états de malnutrition protéinoénergétique.

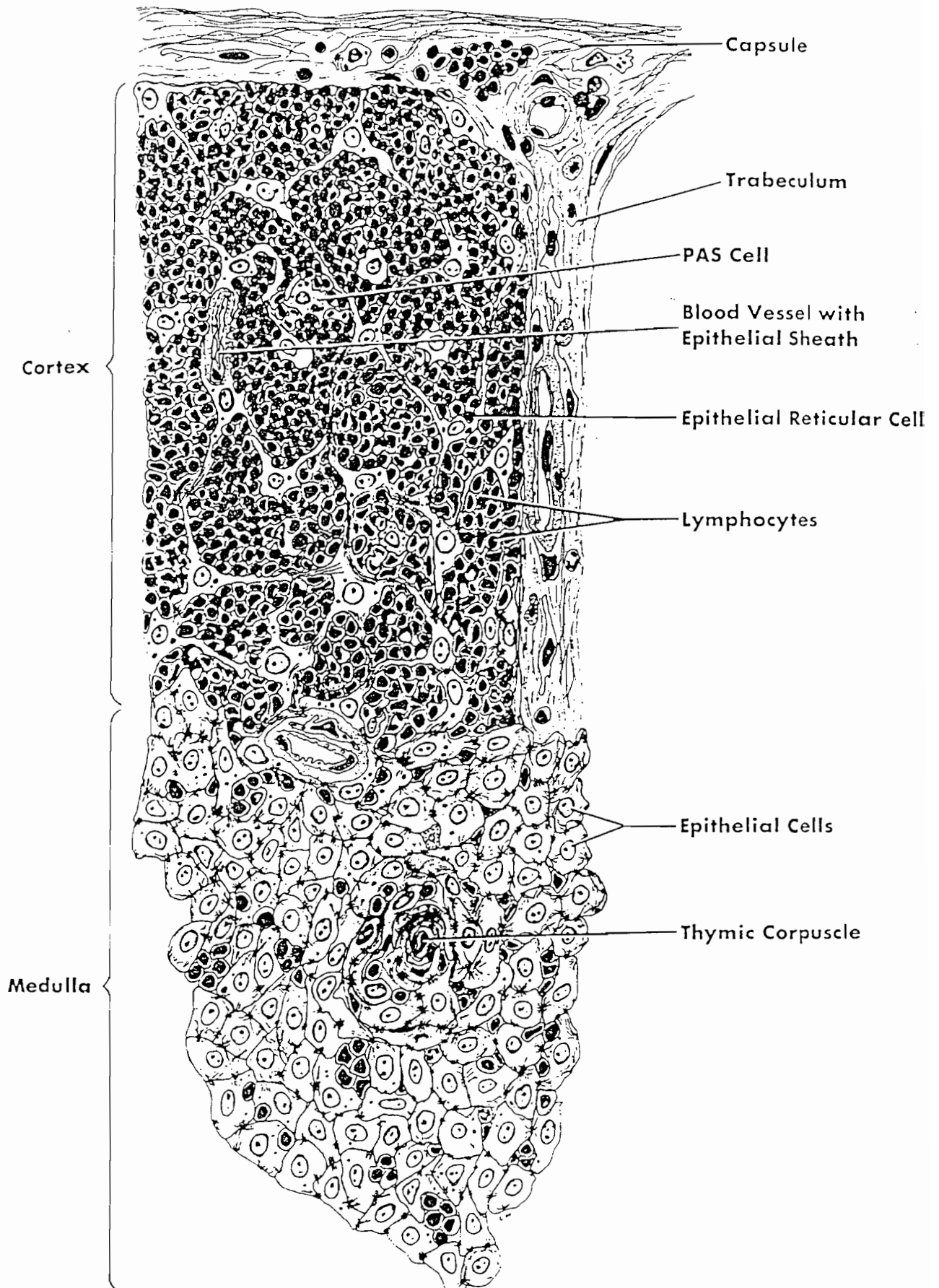
(*) Séance du 18 décembre 1978.

- [1] R. E. SPITZER, *Ped. Clin. N. Amer.*, 24, 1977, p. 341.
- [2] E. WEGMULLER, B. FREY et J. HODLER, *Schw. Med. Wschr.*, 107, 1977, p. 1028.
- [3] G. LAGRUE et S. A. SOBEL, *Nouv. Press. Med.*, 2, 1973, p. 2265.
- [4] O. R. SCHULTZ, *Trends Bioch. Sc.*, 1, 1976, p. 81.
- [5] C. NEUMANN et coll., *Amer. J. Clin. Nutr.*, 28, 1975, p. 89.
- [6] R. K. CHANDRA, *Arch. Dis. Childh.*, 50, 1975, p. 225.
- [7] S. SIRISINHA et coll., *Lancet*, 1, 1973, p. 1016.
- [8] G. W. SNEDECOR et W. G. COCHRAN, *Méthodes Statistiques A.C.T.A.*, Paris, 1971.
- [9] D. B. JELLIFFE, *Monographie O.M.S.*, n° 53, Genève, 1969.
- [10] F. DELPEUCH, A. CORNU et P. CHEVALIER, 11^e *Congrès international de nutrition*, Rio de Janeiro, 1978.
- [11] F. DELPEUCH, A. CORNU et P. CHEVALIER, résultats non publiés.
- [12] D. G. PALMER, *Aust. N.Z.J. Med.*, 6, 1976, p. 349.
- [13] R. FASQUELLE et coll., *Éléments d'immunologie générale*, Masson, Paris, 1968.
- [14] J. F. BACH, *Immunologie*, Flammarion, Paris, 1976.

Nutritionnistes O.R.S.T.O.M., Laboratoire de l'O.N.A.R.E.S.T.,
B.P. n° 193, Yaoundé, Cameroun.

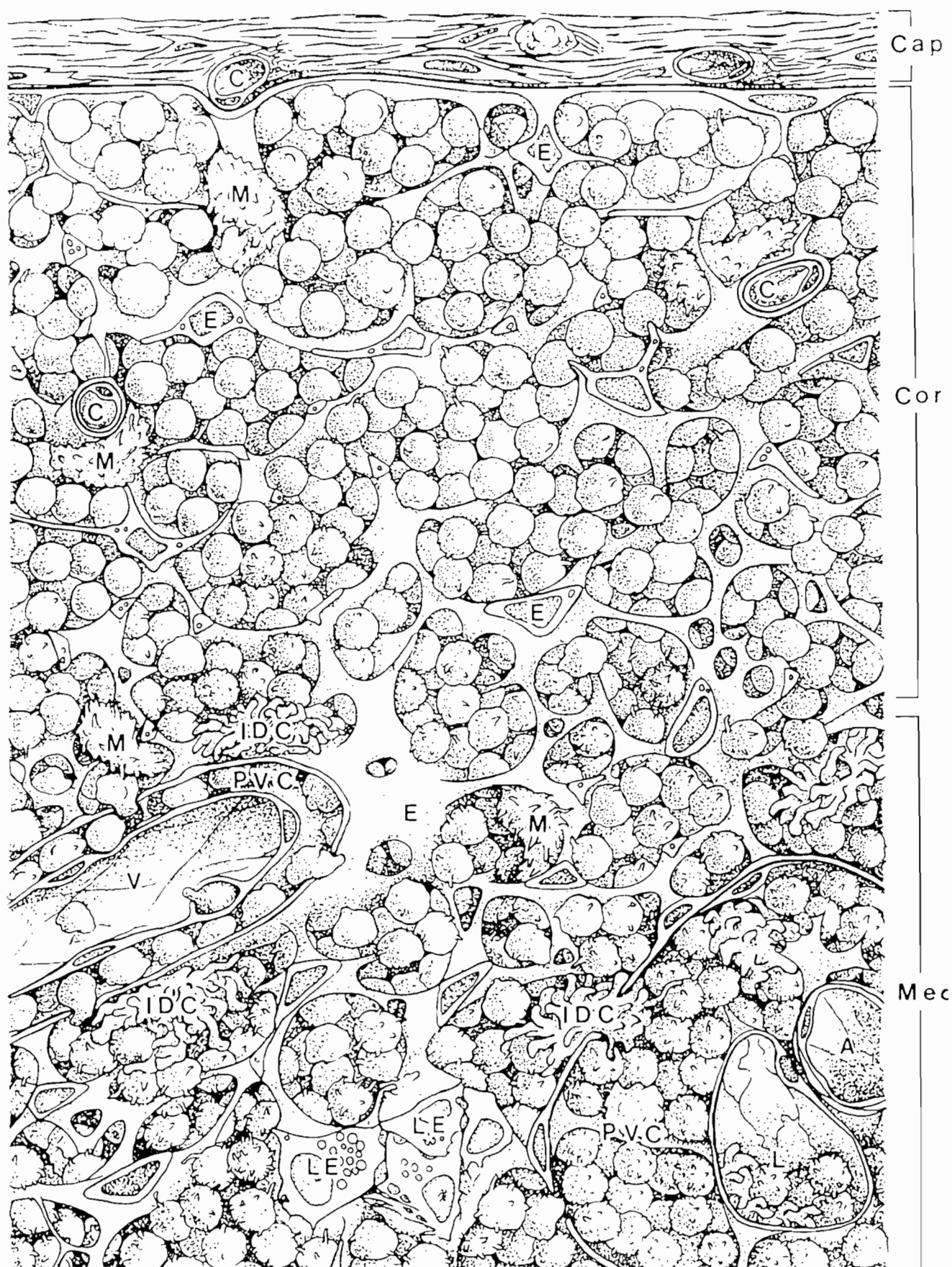
ANNEXE 6

Interprétation d'une coupe histologique d'un lobule thymique [Weiss, 1972].



ANNEXE 7

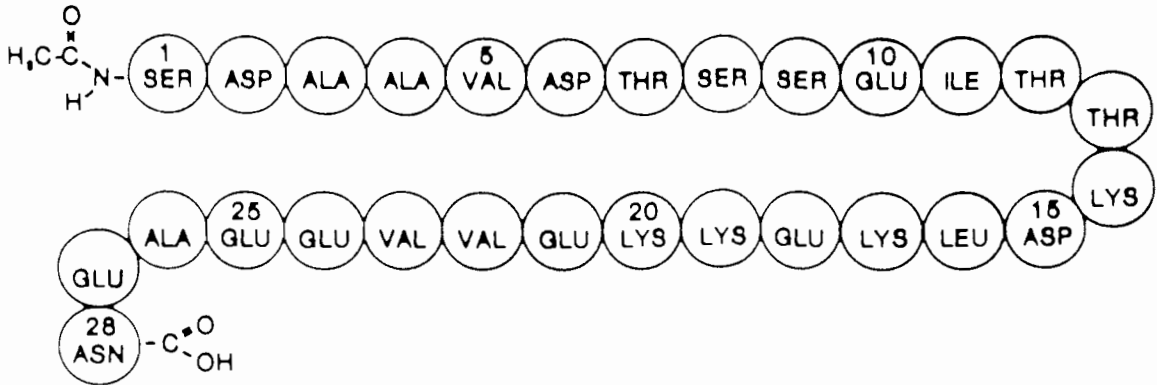
Interprétation d'une photo (microscopie électronique) d'un lobule thymique montrant la différence entre cortex et medulla, représentation des cellules interdigitées (IDC) et illustration du passage transcapillaire des lymphocytes matures [Ushiki, 1986].



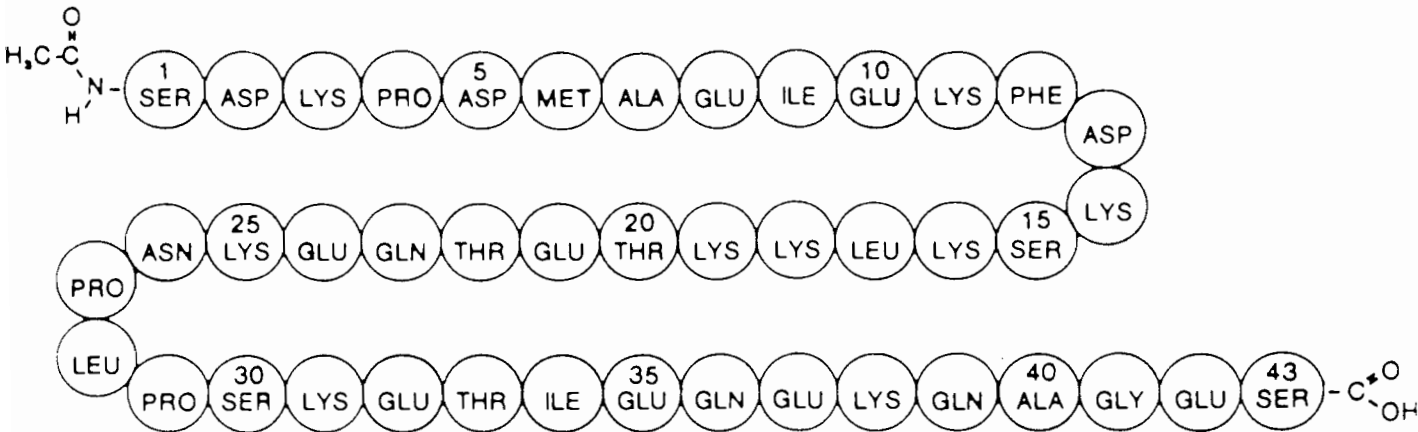
ANNEXE 8

Analyse des séquences en acides aminés des principales hormones thymiques, (d'après Goldstein AL. et al, 1981).

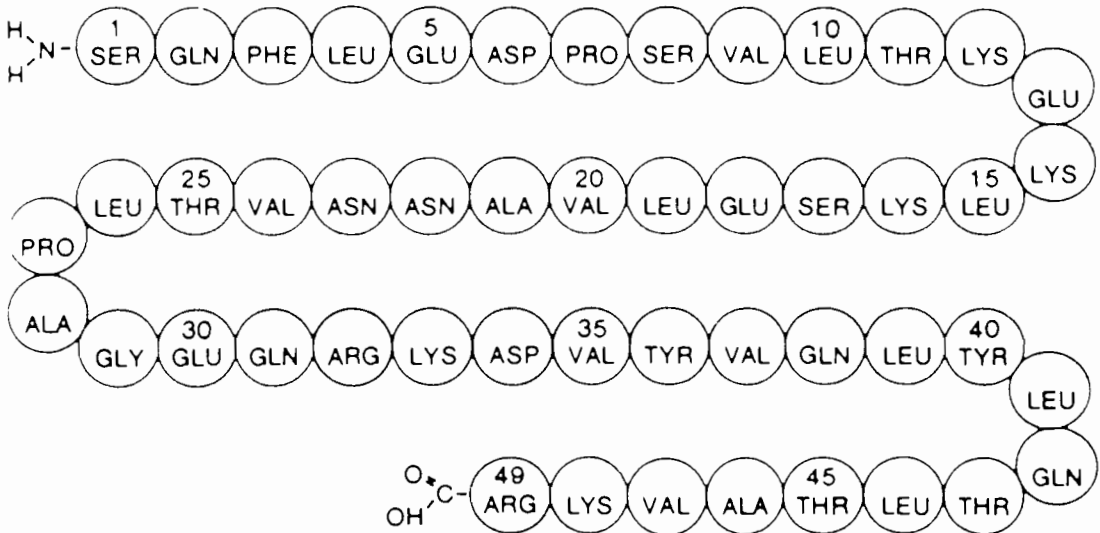
THYMOSIN α_1



THYMOSIN β_4



THYMOPOIETIN II

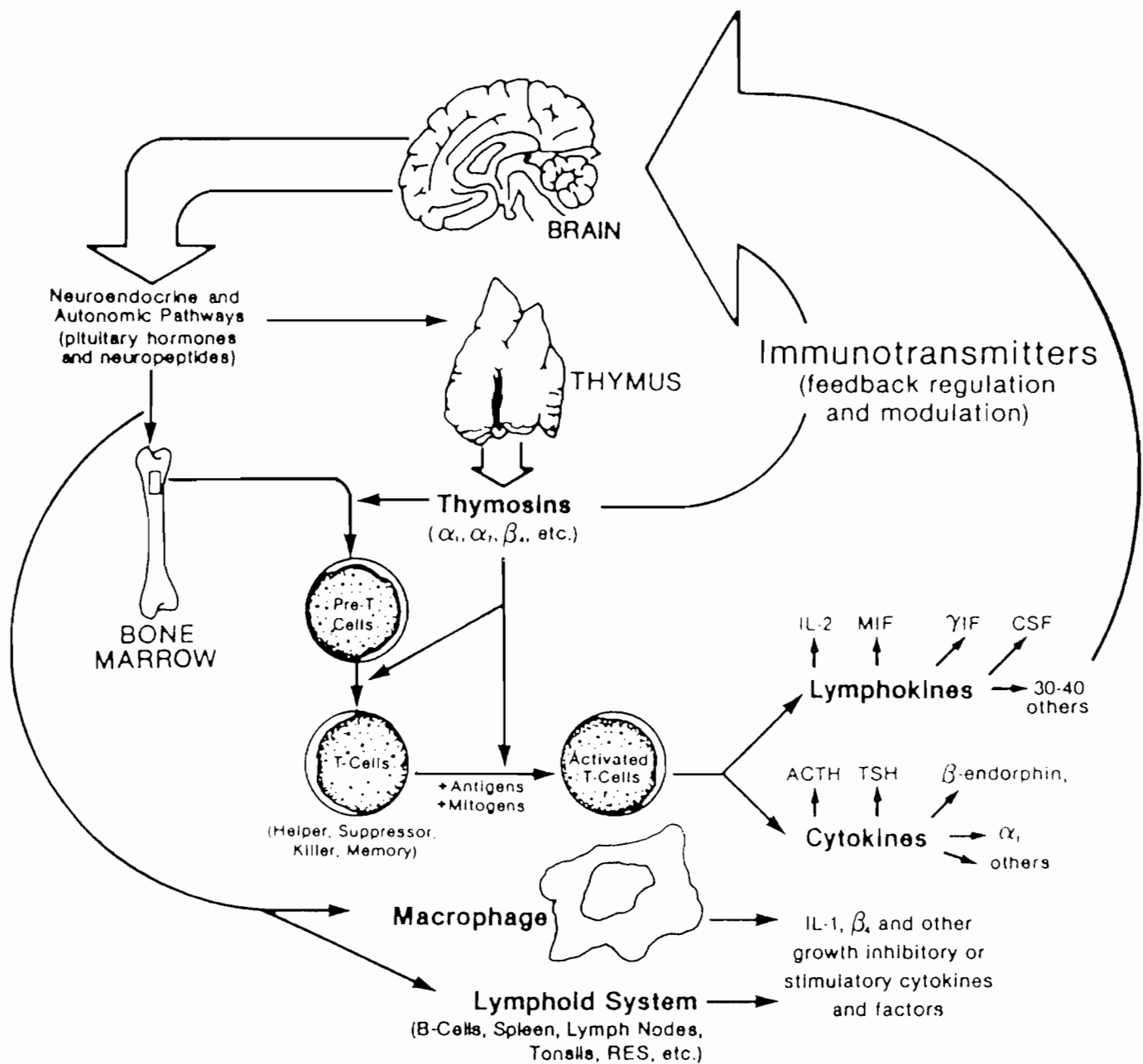


FTS



Schéma des interactions entre le cerveau et le thymus [Hall et al, 1985].

Thymosins, Lymphokines and Cytokines: Neuroactive Immunotransmitters

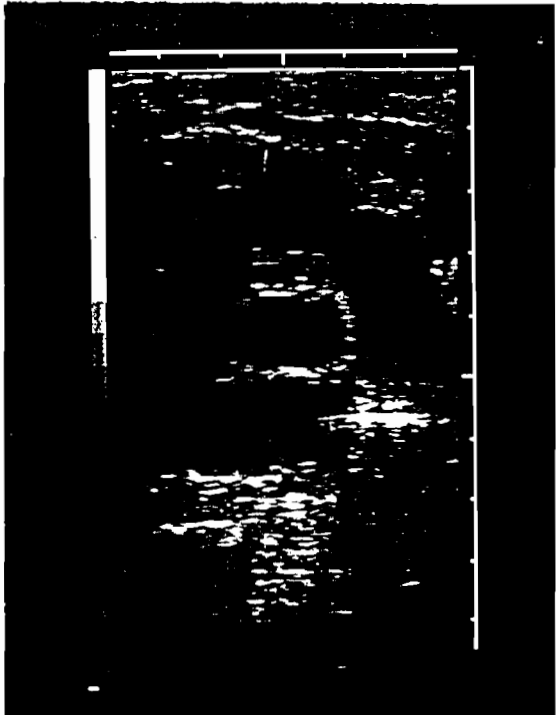
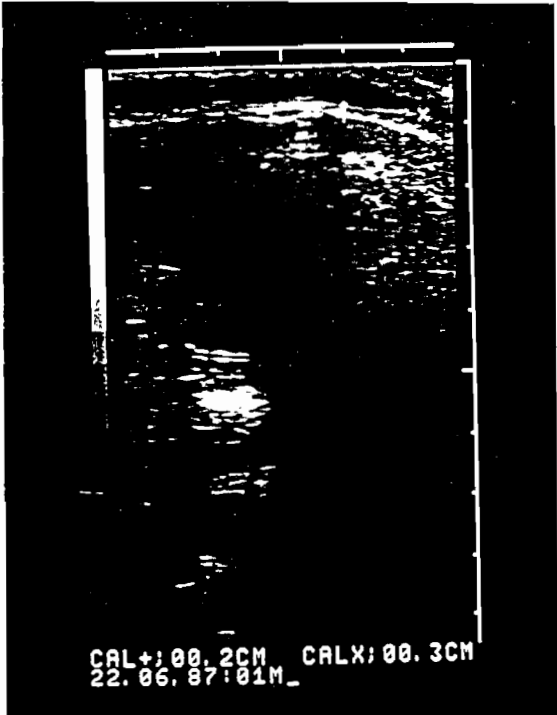
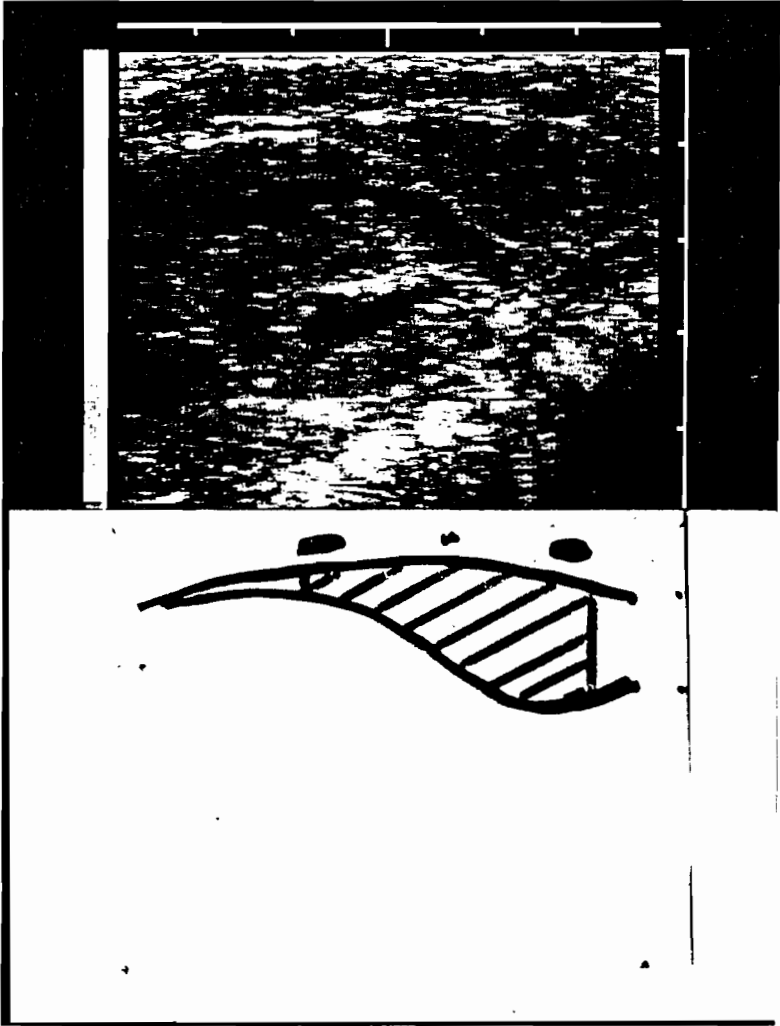


ANNEXE 10

Image échographique du lobule gauche thymique.

- A. enfant avec un thymus normal, interprétation,
- B. thymus d'enfant dénutri,
- C. thymus d'enfant sain.

A	
B	C



In vitro lymphocyte-differentiating effects of thymulin (Zn-FTS) on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children¹⁻³

Gérard Parent, Philippe Chevalier, Lourdes Zalles, Ricardo Sevilla, Mario Bustos, Jean Marie Dhenin, and Bernard Jambon

ABSTRACT This work investigates how thymic dysfunction contributes to the depression of cell-mediated immunity in protein-energy malnutrition (PEM). In Bolivian children hospitalized for severe PEM, the size of the thymus was measured by echography, and the lymphocyte subpopulations were detected by using monoclonal antibodies. These data were compared with those obtained from healthy control subjects. Regardless of the clinical form of PEM, our results show a high degree of T lymphocyte immaturity in severely malnourished children, which correlates with a severe involution of the thymus. Before in vitro incubation with thymulin, this significant increase in the percentage of circulating immature T lymphocytes was concomitant with a decrease in mature T lymphocytes and a slight increase in cytotoxic T subpopulations. After in vitro incubation with thymulin, immature T lymphocytes decreased and mature T lymphocytes increased. *Am J Clin Nutr* 1994;60:274-8.

KEY WORDS Protein-energy malnutrition, immune deficiency, thymulin

Introduction

It is well established that severe forms of protein-energy malnutrition (PEM) lead to an immune deficiency that increases susceptibility to infections, the severity of which is strongly related to the high mortality observed in malnourished subjects, particularly in the young (1, 2).

Although each compartment of the immune system may be affected, numerous reports underline that cell-mediated immunity (CMI) is the most seriously affected. In vivo the main disorders are delayed-cutaneous-hypersensitivity test responses, depressed responses to T-specific mitogens, and modifications in circulating T lymphocyte populations (3-6). Given the importance of the thymus in the maturation and functional differentiation of T lymphocytes (7) and its role as the key organ of immunity (8), it is likely that the marked atrophy of the thymus encountered in severe PEM (9-12) causes the CMI defects. The thymus is the site of T cell differentiation and maturation by direct cell to cell contacts at the level of the epithelium network, and/or through secretion of lymphocyte-differentiating hormones by epithelial cells (12-14).

Despite evidence of maturation and differentiation disorders of peripheral T lymphocytes (4-6), rare histological studies

prove a direct thymic epithelium dysfunction in PEM (11, 14). Mittal et al (15, 16) showed that lipid destruction of secreting vacuoles in epithelial thymus cells are concomitant with low serum thymulin bioactivity in malnourished mice. Jambon et al (17) showed a necrotic involution of thymulin-secreting epithelial structures and a drastic reduction in thymulin concentration in the remaining epithelial cells in the atrophied thymus of children who had died of malnutrition.

It is possible that the degenerative process might have a similar effect on other lymphocyte-differentiation hormones secreted by the thymus epithelium. Savino and Dardenne (18) showed that thymopoietin and thymosin α -1 are produced in humans by the same epithelial cells as those producing thymulin. Moreover, it has been shown that thymopoietin or crude thymosin fraction 5 (mainly composed of thymosin α -1) can improve percentages of E rosette-forming cells within peripheral mononucleated cells isolated from severely malnourished children (19-21). Chandra (22) observed clearly decreased serum thymic hormone activity in malnourished children, whereas in cases of supervening infections, Maire et al (23) and Wade et al (24) reported a thymulin-like activity with a classical test based on in vitro maturation of splenic lymphocytes in thymectomized mice (25).

T lymphocytes made active by infections produce an allogenic factor causing the same differentiating activity on immature murine T lymphocytes as that of thymulin (26). This fact may explain these discrepancies. It also suggests a possible beneficial effect of such a substance in malnourished children suffering intercurrent infections.

Thus, despite constant echographic observations of severe thymus atrophy in critically malnourished Bolivian children, with or without supervening infection, it appeared important to define the impact of association of the two clinical states on lymphocyte differentiation.

¹ From ORSTOM Nutrition (UR 4F)/IBBA, La Paz, and Hospital Materno-Infantil G Urquidí and Hospital Albina Patiño, Cochabamba, Bolivia.

² Supported by the Commission Des Communautés Européennes [CEE contrat TSD-M-384-F (S), ORSTOM and IBBA].

³ Address reprints requests to P Chevalier, ORSTOM LNT-BP5045, 34032 Montpellier Cedex, France.

Received November 2, 1992.

Accepted for publication February 28, 1994.

To attain this objective, we studied young children hospitalized for severe PEM and presenting common intercurrent infections and we monitored peripheral B, mature T, and immature T lymphocytes. We also tested modifications in the distribution of these lymphocytes after a short incubation with an active dose of thymulin (27). We chose thymulin, first discovered in human blood (28) and initially named FTS (Facteur Thymique Sérique), for various reasons: its hormonal quality is one of the best documented (29); it promotes most T lymphocyte functions and acts in early as well as in late stages of the T lymphocyte-differentiating process (30); and it improves CMI and immunoglobulin A (IgA) production in children suffering from severe immune deficiencies (31).

We also explored the thymus by using new noninvasive ultrasonographic methods (32, 33). In addition, a cutaneous test of delayed hypersensitivity against tuberculin was made in the malnourished children previously vaccinated with bacille Calmette-Guerin (BCG).

Subjects and methods

Subjects

With the consent of medical authorities previously informed of the research protocol, we studied two groups of Bolivian children recruited from the Pediatric Departments of the Materno-Infantil Hospital G Urquidí in Cochabamba, the third largest city of Bolivia.

The malnourished group consisted of 42 children of both sexes, 11–28 mo old (17.0 ± 0.8 mo, $\bar{x} \pm \text{SEM}$), hospitalized for < 1 wk for severe PEM. On admission, 13 presented with marasmus, 16 with kwashiorkor, and 13 with marasmic-kwashiorkor, according to the Wellcome classification (34). All were affected by common and classical intercurrent infections. Though sometimes severely malnourished, children who were first admitted for diseases, which in themselves could depress immunity (such as hypothyroid goiter and severe anemia), or who were referred to infectious wards on clinical suspicion of tuberculosis, acute Chagas disease (35), or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (36), were excluded from the study.

The control group, recruited from healthy children in routine consultation in the same hospitals, included 15 well-nourished children of both sexes, 11–35 mo old (21.9 ± 2.4 mo), who had never shown any sign of malnutrition or severe infection. Clinical and nutritional characteristics of both groups are shown in Table 1.

Methods

Hemograms were available only for the malnourished group. The hospital's laboratories did not perform these tests in healthy subjects, so hemoglobinemia was determined by the cyanmethemoglobin method (Sigma Chemical Co, St Louis).

A delayed test of cutaneous hypersensitivity against tuberculin was performed on previously BCG-vaccinated children of the malnourished group by using the MONOTEST (Institut Mérieux, Lyon, France) on the inner side of the left arm. The induration diameters were measured 48 h later.

We used a portable echograph (ALOKA SSD, Tokyo) provided with a 5-MHz longitudinal pediatric probe to visualize the thymus gland, according to the technique previously reported for thymus pathology cases (32, 33). To determine an index of the

TABLE 1
Clinical and nutritional indexes of the children studied

	Malnourished group (n = 23 M, 19 F)	Well-nourished control group (n = 6 M, 9 F)
Nutritional diagnosis		
Marasmus	13	0
Kwashiorkor	16	0
Marasmic-kwashiorkor	13	0
Fever	17	0
Edema	29	0
Dehydration	42	0
Pulmonary infection	8	0
Age (mo)	16.9 ± 0.8^1	21.9 ± 2.4
Weight for height (% of NCHS)	73.3 ± 1.6	105.1 ± 3.6
Weight for age (% of NCHS)	63.4 ± 1.8	96.9 ± 4.0
Height for age (% of NCHS)	92.4 ± 0.9	96.2 ± 0.9
Arm circumference for age (%)	68.2 ± 1.3	94.9 ± 2.3
Cranial circumference (cm)	43.8 ± 0.3	45.9 ± 0.5
Triceps skinfold thickness (mm)	4.9 ± 0.9	9.1 ± 0.5

¹ $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

thymus mass we calculated the area of the longitudinal echographic section of the left lobe of the thymus, between the superior edge of the second rib and the inferior edge of fourth rib, placing the probe on the left edge of the sternum. The accuracy of length or width measurements was ± 1 mm.

Lymphocytes were isolated from peripheral blood by Ficoll-Hypaque density centrifugation. Five to 10 mL venous blood was obtained by venipuncture by using Liqueumine (Roche, Neuilly-sur-Seine, France) as an anticoagulant and then centrifuged within the following hour at $400 \times g$ for 30 min at 4 °C. The plasma was rapidly discarded and the buffy coat was collected and suspended in 7 mL Hanks-Wallace medium (Gibco, Cergy-Pontoise, France). The reconstituted leukocyte suspension was then softly layered on 5 mL Ficoll-Hypaque (density = 1.077 g/L; Pharmacia, Saint-Quentin-Yvelines, France) and centrifuged for 30 min at $300 \times g$ at 4 °C. The mononucleated cells deposited at the interface were then removed, washed, and centrifuged for 5 min at $400 \times g$, first in Hanks Wallace medium containing 5% bovine serum albumin (BSA, Gibco), then in RPMI 1640 medium (Gibco) containing 5% BSA. They were finally suspended at a concentration of 10^{10} cells/L in the last medium. To avoid the introduction of exogenous thymulin, we used purified BSA. Cell viability was evaluated by the trypan-blue exclusion test and was > 90%.

Thymulin was provided by the Institut Choay, Paris (37). To one volume of the previous cell suspension an equal volume of thymulin solution (5 $\mu\text{g/L}$) in RPMI 1640 was added and two volumes of RPMI 1640 containing 5% BSA. The mixture was then incubated for 2 h with gentle agitation every 10 min. A control incubation, with pure RPMI 1640 only, was made under the same experimental conditions. The thymulin concentration, time incubation, and temperature chosen were those that produced optimum in vitro T lymphocyte maturation in immunodeficient children (27).

Immediately after the preceding incubations, cell suspensions of thymulin (+) and thymulin (–) were incubated with five monoclonal antibodies specific for the following human circulating lymphocyte-differentiation stages (Ortho Diagnostics Sys-

TABLE 2

Lymphocyte subpopulations by type of severe protein-energy malnutrition¹

Lymphocyte subpopulation	Well nourished (n = 15)	Marasmus (n = 13)	Kwashiorkor (n = 16)	Marasmus-kwashiorkor (n = 13)
	%	%	%	%
CD3	61.7 ± 1.3 ^a	49.6 ± 2.4 ^a	52.8 ± 1.2 ^b	50.9 ± 1.6 ^b
CD4	41.7 ± 1.3 ^a	37.1 ± 4.0 ^{ab}	37.8 ± 1.1 ^b	37.1 ± 2.0 ^{ab}
CD1a	7.8 ± 0.8 ^a	24.2 ± 2.5 ^b	27.7 ± 1.1 ^b	30.9 ± 2.2 ^b
CD8	27.3 ± 1.3 ^a	29.5 ± 1.1 ^a	29.9 ± 1.7 ^{ab}	34.4 ± 1.9 ^b
CD4/CD8	1.53 ± 0.08 ^a	1.26 ± 0.13 ^{ab}	1.26 ± 0.08 ^b	1.08 ± 0.06 ^b
CD21	31.8 ± 0.9 ^a	33.7 ± 1.8 ^{ab}	32.6 ± 2.1 ^{ab}	36.0 ± 1.7 ^b

¹ $\bar{x} \pm \text{SEM}$. Values with different superscript letters are significantly different, $P < 0.001$.

tems Inc, Westwood, MA), according to a standard procedure (38): CD21: identification of B lymphocytes; CD3: identification of mature T lymphocytes; CD4: identification of helper-inducer T lymphocytes; CD1a: identification of immature T lymphocytes or cortical thymocytes; and CD8: identification of cytotoxic-suppressor T lymphocytes. Two hundred microliters of cell suspension was incubated with 5 μL monoclonal antibody in an ice-water bath for 30 min with gentle agitation every 10 min. The cell mixture was washed and centrifuged for 10 min at $300 \times g$ and 4 °C with 2 mL phosphate-buffered saline (PBS, 0.01 mol/L, pH 7.2). The procedure was repeated twice. Each time the supernate was removed with a Pasteur pipette and $\approx 100 \mu\text{L}$ of medium was left in the tube. Then 100 μL of diluted (1:20) fluorescein-conjugated immunoglobulin-antiserum was added to each tube and the washing procedure was repeated. Finally, marked cells were resuspended and stored in 1 mL of 1% purified formaldehyde solution in PBS at 4 °C. For counts under ultraviolet (UV) fluorescence episcopic microscopy ($\times 400$) cells were resuspended in PBS containing 30% (vol:vol) glycerol and 0.2% (wt:vol) sodium azide. Cell count was done with ≥ 200 cells, and the results were expressed as a percentage of fluorescent cells. We performed single labeling of lymphocytes because of the limited amount of blood available and certain material constraints.

Statistics

The results are expressed as mean $\pm$ SEM. Comparisons between two means were made by Student's *t* test. Multiple comparisons of means were made by variance analysis (*F*).

Results

The clinical characteristics (on hospital admission) and anthropometric indexes (at the beginning of the study) of the two groups of children are shown and compared in Table 1. The anthropometric indexes of the malnourished group were much lower than the National Center for Health Statistics (NCHS) standards chosen as references. Moreover, every malnourished child presented one or several signs of classical intercurrent infections such as diarrhea with dehydration, fever, pulmonary infections, etc. Although the average age of the control group was slightly higher, only 26% of the children in this group were weaned in comparison with 91% in the malnourished group on admission.

Mean hemoglobin concentration in the malnourished children was 11.2 ± 0.4 g/L and only two cases presented more severe

anemia with hemoglobin < 10 g/L. Red blood cell counts were slightly below expected age level with an average of $3.95 \pm 0.13 \times 10^{12}$ cells/L. Circulating leukocyte counts showed $39.9 \pm 3.0\%$ lymphocytes and $56.8 \pm 2.9\%$ neutrophils, which are slightly different values than expected at this age (39).

None of the 28 malnourished children previously vaccinated with BCG and who were tested with the MONOTEST presented an induration diameter > 4 mm and in 21 of them (75%) no response was detected.

All severely malnourished children ($n = 42$) regardless of the clinical form of PEM presented a severe involution of the thymus gland (surface area of 48.1 ± 4.7 mm²). This involution was on average about 1/10th that of the control group value: 48.1 ± 4.7 vs 446.3 ± 19.3 mm² ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

The different lymphocyte subpopulation counts were not significantly different among the three severe forms of malnutrition, except for immature T lymphocytes (CD1a), which barely reached the 5% limit of significance with $F = 3.29$ vs 3.25 (Table 2). This finding indicated a relatively homogeneous behavior of the lymphocyte system in PEM. Therefore, the three forms of malnutrition were combined for further comparisons with the control group. The malnourished children presented the following alterations in lymphocyte subsets: 1) very high percentages of immature T lymphocytes (CD1a): 27.7% vs 7.6%, $P < 0.001$; 2) decreased percentages of mature T lymphocytes (CD3): 51.3% vs 61.7%, $P < 0.001$; 3) slightly increased percentages of suppressor-cytotoxic T lymphocytes (CD8): 31.1% vs 27.3%, $P < 0.05$; 4) diminished ratios of helper-inducer/suppressor-cytotoxic T lymphocytes (CD4/CD8): 1.2 vs 1.6, $P < 0.05$; 5) altered percentages of helper-inducer T lymphocytes (CD4): 37.8% vs 41.7%; and 6) B lymphocytes (CD21): 33.9% vs 31.8% not significantly different from those of the control group.

Incubation with thymulin had no effect on B lymphocytes (Table 3). It significantly increased the percentage of CD4 in both groups, and of CD3 and CD8 in the malnourished group only. However the most striking result was a 45% decrease in immature lymphocytes (CD1a) in malnourished children. Although there was a similar relative decrease in the control children, the decrease observed in malnourished children is quantitatively much larger, because of the high initial value in this group.

Discussion

This study confirms a functional decrease in CMI in severely malnourished children having common intercurrent infections, revealed by anergy against tuberculin in those previously vacci-

TABLE 3
In vitro effect of thymulin on lymphocyte subpopulations¹

Lymphocyte subpopulations	Malnourished children (n = 42)		Control group (n = 15)	
	Without thymulin	With thymulin	Without thymulin	With thymulin
	%		%	
CD3	51.3 ± 1.0	55.6 ± 1.1 ²	61.7 ± 1.3	65.1 ± 1.2
CD4	37.8 ± 1.0	43.4 ± 1.4 ²	41.7 ± 1.3	46.4 ± 1.2 ³
CD1a	27.7 ± 1.0	15.2 ± 0.8 ⁴	7.6 ± 0.8	3.0 ± 0.3 ⁴
CD8	31.1 ± 1.0	34.9 ± 0.9 ²	27.3 ± 1.3	29.1 ± 1.1
CD4/CD8	1.22 ± 0.05	1.24 ± 0.06	1.53 ± 0.08	1.59 ± 0.07
CD21	33.9 ± 1.1	34.6 ± 1.4	31.8 ± 0.9	32.2 ± 0.8

¹ $\bar{x} \pm$ SEM.

²⁻⁴ Significantly different from without thymulin (within group): ² $P < 0.01$, ³ $P < 0.05$, ⁴ $P < 0.001$.

nated with BCG. It also confirms, in vivo, thymus atrophy in severely malnourished children. It clearly shows concomitant immaturity of T lymphocytes in these young patients, findings that are similar to those obtained with other techniques (terminal deoxynucleotidyl transferase activity) in noninfected severely malnourished children (5).

The elevated percentages of immature T lymphocytes (CD1a) in the peripheral blood of severely malnourished children having intercurrent infections tend to confirm the responsibility of thymus dysfunction in T lymphocyte immaturity. It may be postulated that thymus atrophy leads to a lack of epithelial functions responsible for the chemotaxis and differentiation of cortical thymocytes (CD1a). This would lead to the finding of greater numbers of these cells in the peripheral blood.

Nevertheless, it must be pointed out that this immaturity was functionally reflected by a decrease in the percentage of mature effector T lymphocytes (CD3), and concomitant with a slight increase in the percentage of suppressor-cytotoxic T lymphocytes (CD8) that decreases the CD4/CD8 lymphocyte ratios. This may be a consequence of the intercurrent infections that would deviate the lymphocyte-differentiating alterations towards immunosuppression and aggravate thymus atrophy, as suggested by Dourov (40). According to Linder (41) the expansion of suppressor-cytotoxic T lymphocytes (CD8) that occurs in many secondary immunodeficiency syndromes may damage the thymus epithelium.

This study investigates the maturation and differentiation effects of thymulin on the main lymphocyte subpopulations in severely malnourished children with common intercurrent infections. The main finding is the spectacular effect of thymulin on immature T lymphocytes (CD1a), which decrease to almost half their previous amount within 2 h. This effect results in the appearance of new mature effector T lymphocytes (CD3) and in a parallel increase in T helper-inducer (CD4) and T suppressor-cytotoxic (CD8) antigen carrying cells.

Note that in both patients and control subjects, thymulin maturing activity concerns only the T lymphocyte lineage, although only modestly in the control group. This suggests that in severely malnourished children with common intercurrent infections thymulin acts in the same way as in healthy children.

Finally, our observations concur with previous reports by Jackson and Zaman (19) and Olusi et al (20) and more recently by Keusch et al (6), who showed the beneficial effects of thy-

mopoietin and thymosin fraction 5 on in vitro differentiation of E rosette-forming cells from severely malnourished children.

These lymphocyte-differentiating hormones are produced by the same thymus epithelial cells as those producing thymulin (14, 18). Previous observations have shown severe necrosis of thymulin-producing epithelial cells in children who had died of severe malnutrition (17). So, our results suggest that recovery of the epithelial secretions of the thymus could correct the T lymphocyte deficit of maturation observed in PEM.

Replacement therapy with thymic hormones has been used in a few specific cases (31). It is obvious that such therapy would be only palliative, but an almost unexplored field remains open to determine dietetic approaches and appropriate management to recover immune functions and above all, an efficient thymus in malnourished subjects. Such work so far includes that of Golden et al (42), who showed that zinc supplementation permitted the recovery of normal thymus sizes in acutely malnourished children, and that of Fabris et al (43), who observed the beneficial effects of a medication containing arginine, lysine, and iodine on CMI efficiency and thymulin secretion in elderly persons who suffered from an immune deficiency similar to that of the malnourished children. 

We thank M Dardenne for critically reading the manuscript.

References

1. Suskind RM. Malnutrition and the immune response. New York: Raven Press, 1977.
2. Chandra RK, Newberne PM. Nutrition, immunity, and infection. New York: Plenum Press, 1977.
3. Chandra RK. Immunology of nutritional disorders. London: Edward Arnold, 1980.
4. McMurray DN. Cell mediated immunity in nutritional deficiency. *Prog Food Nutr Sci* 1984;8:193-228.
5. Chandra RK. T and B lymphocyte sub-populations and leucocyte terminal deoxynucleotidyl transferase in undernutrition. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:841-5.
6. Keusch GT, Cruz JR, Torun B, Urrutia JJ, Smith H Jr, Goldstein AL. Immature circulating lymphocytes in severely malnourished Guatemalan children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:265-70.
7. Kendall MD. The thymus gland. London: Academic Press, 1981.
8. Bach JF. Thymus gland, a key organ of immunity. (Le thymus organe clef de l'immunité.) *Presse Med* 1974;3:571-3.

9. Platt KBS, Stewart RJC. Experimental protein-calorie deficiency: histopathological changes in the endocrine glands of pigs. *J Endocrinol* 1967;38:121-43.
10. Mugerwa JW. The lympho-reticular system in kwashiorkor. *J Pathol* 1971;105:105-8.
11. Smythe P, Shonland M, Brereton-Stiles GG, et al. Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1971;2:939-43.
12. Purtilo DT, Connor DH. Fatal infections in protein-calorie malnourished children with thymo-lymphatic atrophy. *Arch Dis Child* 1975;50:149-52.
13. Bach JF. Thymic hormones. *J Pharmacol* 1979;1:277-318.
14. Jambon B, Montagne P, Bene MC, Brayer MP, Faure G, Duheille J. Immunohistologic localization of "facteur thymique sérique" (F.T.S.) in human thymic epithelium. *J Immunol* 1981;127:2055-9.
15. Mittal A, Woodward B. Thymic epithelial cells of severely undernourished mice. Accumulation of cholesteryl esters and absence of cytoplasmic vacuoles. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;178:385-91.
16. Mittal A, Woodward B, Chandra RK. Involution of thymic epithelium and low serum thymulin bioactivity in weanling mice subjected to severe food intake restriction or severe protein deficiency. *Exp Mol Pathol* 1988;48:226-35.
17. Jambon B, Ziegler O, Maire B, et al. Thymulin (facteur thymique sérique) and zinc content of the thymus glands of malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1988;48:335-42.
18. Savino N, Dardenne M. Thymic hormone containing cells. IV Immunohistologic evidence for simultaneous presence of thymulin, thymopoietin and thymosin alpha 1 in normal and pathological human thymus. *Eur J Immunol* 1984;14:967-91.
19. Jackson TM, Zaman SN. The in vitro effect of the thymic factor thymopoietin on a sub-population of lymphocytes from severely malnourished children. *Clin Exp Immunol* 1980;39:717-21.
20. Olusi SO, Thruman GB, Goldstein AL. Effects of thymosin on T lymphocyte rosette formation in children with kwashiorkor. *Clin Immunol Immunopathol* 1980;15:687-91.
21. Cruz JR, Chew F, Fernandez RA, Torun B, Golstein AL, Keusch GT. Effects of nutritional recuperation on E-rosetting lymphocytes and in vitro response to thymosin in malnourished children. *J Pediatr Gastroenterol* 1987;6:387-91.
22. Chandra RK. Serum thymic hormone activities in protein-energy malnutrition. *Clin Exp Immunol* 1979;38:228-30.
23. Maire B, Wade S, Bleiberg F, et al. Absence of variation in facteur thymique sérique activity in moderately and severely malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1129-33.
24. Wade S, Parent G, Bleiberg F, et al. Thymulin (Zn-FTS) activity in protein-energy malnutrition: new evidence for interaction between malnutrition and infection on thymic function. *Am J Clin Nutr* 1988;47:305-11.
25. Dardenne M, Bach JF. The sheep cell rosette assay for the evaluation of thymic hormones. In "Biological activity of thymic hormones". Van Bekkum, Rotterdam: Kooyker Scientific Publication, 1975: 235-43.
26. Dardenne M, Bach JF. Demonstration and characterization of a serum factor produced by activated T cell. *Immunology* 1977;33:643-51.
27. Bene MC, Faure G, Bordigoni P. In vitro induction of monoclonal antibody-defined T-cell marker in lymphocytes from immunodeficient children by synthetic serum thymic factor (FTS). *Clin Exp Immunol* 1982;48:423-8.
28. Bach JF, Dardenne M, Papiernick M. Evidence for a serum factor secreted by the human thymus. *Lancet* 1972;2:1056-8.
29. Bach JF, Dardenne M, Pleau JM, et al. Isolation, biological characteristics and biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in the human. *Ann NY Acad Sci* 1975;249:186-210.
30. Bach JF, Bach MA, Blanot D, et al. Thymic serum factor. *Bull Inst Pasteur* 1978;76:325-98.
31. Bordigoni P, Faure G, Bene MC, et al. Improvement of cellular immunity and Ig A production in immunodeficient children with synthetic serum thymic factor (FTS). *Lancet* 1982;2:293-7.
32. Le Maître L, Marconi V, Avmi F, Remy J. The sonographic evaluation of normal thymus in infants and children. *Eur J Radiol* 1987;7:130-6.
33. Kim Han B, Babcock DS, Destreich AE. Normal thymus in infancy: sonographic characteristics. *Radiology* 1989;170:471-4.
34. Wellcome Trust Working Party. Classification of infantile malnutrition. *Lancet* 1970;2:302-3.
35. Harel-Bellan A, Joskowicz M, Fradelizi D, et al. T lymphocytes function during experimental Chagas' disease: production and response to interleukin 2. *Eur J Immunol* 1985;15:438-42.
36. Joshi VV, Oleske JM. Pathological appraisal of the thymus gland in acquired immune deficiency syndrome in children. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:142-6.
37. Lefrancier P, Derrien M, Amiot JL, Choay J. Large scale synthesis of serum thymic factor (FTS or thymulin). In Ragarsson U, ed. *Peptides*. Stockholm, Sweden: Almquist and Wicksell Int, 1984:251-4.
38. Reinherz EL, Kung PC, Golstein G, Schlossmann SF. Separation of functional subsets of human T-cells by a monoclonal antibody. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;70:4061-5.
39. Altman PL, Dittmer DS, eds. *Blood and other body fluids*. Bethesda, MD: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1961.
40. Dourov N. Thymic atrophy and immune deficiency in malnutrition. *Curr Trop Pathol* 1986;75:127-50.
41. Linder J. The thymus gland in secondary immuno-deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:1118-22.
42. Golden MHN, Jackson AA, Golden BE. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. *Lancet* 1977;2:1057-9.
43. Fabris N, Mocchegiani E, Muzzioli M. Recovery of age related decline of thymic endocrine activity and PHA response by lysine-arginine combination. *Int J Immunopharmacol* 1986;6:677-85.

Study of Thymus and Thymocytes in Bolivian Preschool Children During Recovery from Severe Protein Energy Malnutrition

P. Chevalier, PhD

R. Sevilla, MD

L. Zalles, MS

E. Sejas, MD

G. Belmonte, MS

G. Parent, MD

ABSTRACT. Impaired cellular immunity in malnourished children is well known but rarely recovery of immunity was assumed during nutritional rehabilitation. Nutritional Acquired Immune Deficiency Syndrome (NAIDS) was directly or indirectly responsible for high morbi-mortality in preschool children. In the CRIN (Centro de Rehabilitación Inmuno-Nutricional), 45 children aged 6 to 55 months, hospitalized with severe malnutrition, were studied during 9 weeks. Anthropometric measurements and echography of the thymic left lobule were carried out weekly and T cell subsets (CD3, CD1a) were measured monthly. Weight for height was 79% of NCHS (National Center for Health Statistic) median upon admission and still 90% at

P. Chevalier, IBBA, Departamento Nutrición, La Paz, Bolivia.

R. Sevilla, L. Zalles, E. Sejas, and G. Belmonte, CRIN, Hospital Materno-Infantil G.URQUIDI, Cochabamba, Bolivia.

G. Parent, IBBA, Departamento Nutrición, La Paz, Bolivia.

Address correspondence to: Philippe Chevalier, Laboratoire Nutrition Tropicale, Orstom, BP. 5045, 34032 Montpellier Cedex, France.

The authors thank Dr. M. Hontebeyrie, Co-Director of IBBA (Instituto Boliviano de Biología de Altura), and Dr. H. Spielvogel for their help with the correction of this paper.

5 weeks. The immature lymphocyte level was 29% upon admission, 16% after 5 weeks and 10% after 9 weeks (discharge); at the same time the thymic area measured respectively 39 mm², 193 mm² and 349 mm². Nutritional recovery was faster than Immune recovery. "Apparently" healthy children which had recovered after 5 weeks were still immune depressed and we must consider them as high risk children. These observations indicate that cellular immunity should be evaluated regularly during malnutrition rehabilitation to avoid the frequent failure of nutritional rehabilitation programs. A noninvasive method like thymic echography enables to evaluate indirectly immune recovery.

KEYWORDS: Thymus; Lymphocytes; Protein-energy malnutrition; Preschool children

INTRODUCTION

One and a half century before the discovery of the immunological role of the thymus by Miller,¹ thymic atrophy in malnourished patients was first described by Menckel in 1810,² and Simon in 1845 who called the thymus: "a very sensitive barometer of malnutrition."³

Observations on the relationship between nutrition and infectious diseases⁴ and impaired immunocompetence in malnutrition,⁵ introduced the concept of synergic action between: Malnutrition, decreased immunocompetence and increased infections on morbi-mortality in preschool children.⁶ This Immune dysfunction secondary to malnutrition or NAIDS (Nutritionally Acquired Immune Deficiency Syndrome)² is directly or indirectly responsible for the death of one child every 2 seconds in the whole world.⁷ These NAIDS children show impaired cellular immunity^{8,9} with thymic involution¹⁰ or nutritional thymectomy.¹¹

Before the discovery and general laboratory use of monoclonal antibodies (MAb), T and B lymphocyte subpopulations were estimated with Rosette formation (SRBC), Complement receptor and specific mitogen responses.^{12,13,14} The increase of non-T/non-B cells or "null cells" in PEM¹⁵ corresponds to "a deficiency of thymic inductive capacity which may result in impaired differentiation and maturation of T lymphocytes."¹⁶

Previous investigation¹⁰ provided direct evidence that nutritional thymic involution is accompanied by an altered content of thymulin and that "this functional change is probably one of the main causes of the deficiency in cell-mediated immunity."

Clearly, severely malnourished children are immunodepressed too.⁵ Rapid repletion of weight deficits reduces hospitalization time¹⁷ according to clinical criteria but some authors¹⁸ emphasized that the relationship of weight for height as indicator of recovery does not coincide with the recovery of other anthropometric or physiological parameters. Parent et al.¹⁹ observed that "biochemical parameters were back to normal within 20 days while the return to normal of the immunological indices was more protracted."

We observed the same gap between anthropometric and thymic recovery. This gap explains many early discharges based on apparent recovery of the children whereas "correct" discharge should consider anthropometric and immunological recovery. To save these NAIDS children it is not only necessary to cure clinical or nutritional aspects of PEM but also to restore their immunological function.^{19,20,21}

To reach this objective, we created the CRIN (Centro Rehabilitación Inmuno-Nutricional), Bolivia's first center able to restore both, nutritional and immunological aspects of PEM, in Cochabamba (alt. 2600 m), Bolivia.

PATIENTS AND METHODS

From severely malnourished children hospitalized in the Hospital Materno-Infantil "German Urquidi," Cochabamba, between May 1989 and December 1991 and treated for respiratory and/or intestinal infections, forty-five children were selected and admitted to the CRIN, with the consent of the hospital ethical committee. These children are those for which parental consent had been obtained for a 2 months follow-up study in the CRIN.

All of them came from poor homes in Cochabamba suburban areas. Socio-economic characteristics are low income families, crowded living conditions, lack of sanitation and early weaning.

Kwashiorkor, Marasmus and combined PEM diagnoses were based on weight for height,²² arm/head circumferences ratio²³ and clinical findings such as: presence of edema, loss of subcutaneous tissue and diminished muscle mass.²⁴

The children received a diet divided in four steps during two months:

- Initial Phase (1 week): To decrease risk of transitory lactose intolerance,²⁵ we used a milk-based diet with one half concentration of lactose, distributed in 7 feedings/day and supplying 1.5 to 2.5 g of protein and 120 to 150 kcal/kg body weight/day, according to the PEM pattern.

- Transition Phase (1 week): Gradually and slow increase of protein and energy.
- "Caloric-Protein Bombing" Phase (6 weeks): For rapid weight gain with sufficient energy for protein deposition, we gave 5 g of protein and 200 kcal/kg body weight/day.^{26,27}
- Discharge Preparation Phase (1 week): Gradual decrease of protein and energy.

From CRIN admission, each child received a clinical examination daily. Weight, height, arm and head circumferences as well as triceps skinfold thickness were measured weekly according to standardized methods from Jelliffe.²⁸ Weight for age, height for age, weight for height, arm/head circumferences ratio or Kanawati-MacLaren Index and upper arm bone-muscle area were calculated.^{23,29,30}

Weekly, thymus size was assessed by mediastinal echographic examination using an echo camera (ALOKA SSD-210 DXII, Tokyo) with a 5 MHz linear pediatric probe.³¹ In order to standardize thymus evolution, we determined the longitudinal echographic section area of the left thymus lobe between the second and fourth rib.

For identification of lymphocyte subpopulations, 3 to 5 ml of blood were collected by venipuncture with Lique mine (Roche, Paris) as anti-coagulant on day 0, 35 (week 5) and 63 (week 9). After leucocyte separation with Ficoll-Paque (Pharmacia, Uppsala), cell suspension was adjusted to 10^7 cells/ml, divided in 2 aliquots and incubated 2 hours with RPMI 1640 (Gibco, Gaithersburg, MD) or RPMI + thymulin (Choay, Paris).³²

Quantification of lymphocytes CD3 and CD1a³¹ was performed using OKT3 and OKT6 Monoclonal antibodies (Ortho Diagnostic Systems—France, Roissy) with FITC-GAM (Fluorescein Isothiocyanate Conjugate—Goat Anti Mouse). Counting was performed on at least 200 cells under a UV fluorescence episcopic microscope.

RESULTS

Clinical Evaluation and Anthropometric Measurements

Twenty-five girls and 20 boys were studied aged 6 to 55 months (mean age = 16 months). Kwashiorkor, Marasmus and Marasmic-Kwashiorkor or mixed PEM were found respectively in 38, 24, and 38 percent of the children. Table 1 shows the descriptive statistics for anthropometry on admission (week 0), in the middle of the hospitalization time (week 5) and

on discharge (week 9). Because of the high prevalence of edematous PEM forms (Kwashiorkor and mixed PEM), the weight loss was hidden. This leads to a relatively high percentage of NCHS reference median for weight for height at the time of admission, and for this reason, we also used the Kanawati-MacLaren Index.

All anthropometric parameters increased significantly during the first five weeks. If we only had considered anthropometric parameters, especially weight for height, the children would have been discharged at that time (5 weeks).

Evaluation of the Immunological Status

To evaluate the immunological status we used two methods: a non-invasive thymic echography and the determination of peripheral T lymphocyte subsets. Table 2 presents the estimated area of the left thymic lobe between the second and fourth rib. Compared to normal thymic values established in Cochabamba,³³ we can consider that admission values reflected a "nutritional thymectomy"¹¹ and that thymic recovery was effective after 9 weeks. Although cardiac movements modified thymic size and induced a high variability of the thymic values, the kinetic of thymic recovery showed respectively a five fold and nine fold increase after 5 and 9 weeks.

Values of T-lymphocyte subpopulations are presented in the same table. Monoclonal antibody OKT3 marks all T-lymphocytes (CD3+). We observed a low level of CD3 lymphocytes in NAIDS children immediately after admission, compared to "normal" children values: 67% and 63% according to Chandra³⁴ and Wade.³⁵ Similar values were reached only at discharge.

Monoclonal antibody OKT6 marks thymocytes (CD1a) or immature lymphocytes when they are present in peripheral blood. We observed a very high level of immature lymphocytes compared to normal levels: 8% (Parent et al. unpublished data). This result is in accordance with observations made by Keusch et al.³⁶ with 42% of non-rosetting cells also considered as immature cells.

To alleviate deficiency of the thymic function in severe forms of PEM, thymic hormone therapy was considered.¹⁰ The first step based on a personal communication by Jambon was to try the *in vitro* effect of thymulin on lymphocyte subpopulations.

We observed a level effect of thymulin on lymphocytes CD3 but each incubation with thymulin reduced the percentage of immature lymphocytes (CD1) to half of its initial value.

TABLE 1. Evolution of anthropometrical parameters during 9 weeks of CRIN hospitalization (mean $\pm$ SD).

Hospitalization time	Week 0		Week 5		Week 9
number of children	45		44		44
age (months)	16.4 $\pm$ 8.2		17.6 $\pm$ 8.3		18.6 $\pm$ 8.3
Weight (kg)	6.5 $\pm$ 1.9	**	7.7 $\pm$ 2.2	NS	8.4 $\pm$ 2.2
Height (cm)	69.5 $\pm$ 7.6	NS	70.5 $\pm$ 7.4	NS	71.6 $\pm$ 7.3
Arm circumfer.(cm)	10.8 $\pm$ 1.8	***	12.4 $\pm$ 1.7	*	13.3 $\pm$ 1.8
Weight (height) % med. NCHS	79.1 $\pm$ 8.8	***	90.6 $\pm$ 9.6	NS	93.2 $\pm$ 16.8
Z-score	-2.2		-1.0		-0.5
Arm/head ratio $\times$ 1000	252 $\pm$ 34	***	284 $\pm$ 32	*	302 $\pm$ 31
Triceps skinfold (mm)	4.8 $\pm$ 2.0	***	6.7 $\pm$ 2.0	*	7.6 $\pm$ 2.0
Up.arm muscle area (cm ²)	7.0 $\pm$ 1.9	***	8.6 $\pm$ 2.1	*	9.7 $\pm$ 2.4

Student test:

NS. Not Significant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

TABLE 2. Evolution of immunological parameters during CRIN hospitalization (mean $\pm$ SD).

Hospitalization time	Week 0		Week 5		Week 9
number of children	44		38		37
Thymus area (mm ²) ■	38.9 $\pm$ 3.2	***	193.4 $\pm$ 18.5	***	348.7 $\pm$ 21.1
number of children	45		40		35
OKT3 (%) RPMI	60.2 $\pm$ 5.6	***	64.9 $\pm$ 4.9	*	67.4 $\pm$ 4.1
OKT6 (%) RPMI	28.3 $\pm$ 5.3	***	15.8 $\pm$ 4.7	***	10.5 $\pm$ 4.3
OKT3 (%) RPMI+FTS-Zn	65.9 $\pm$ 5.3	NS	67.2 $\pm$ 11.5	NS	70.8 $\pm$ 3.8
OKT6 (%) RPMI+FTS-Zn	14.5 $\pm$ 3.8	***	8.7 $\pm$ 2.5	***	5.3 $\pm$ 3.1

■ Mean $\pm$ SEM.

Student test was given between 2 adjacent values on the same line. NS: Not Significant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

DISCUSSION

The children hospitalized in the CRIN who were studied were 6 to 55 months old (mean age = 16 months) with 71 percent between 12 and 24 months and only 3 children older than 2 years.

A high percentage of edematous forms was found among these children (76 percent of PEM), close to the percentage observed by McMurray³⁷ in Colombia in similar malnourished children groups. Weight loss hidden by edema may explain the relatively high weight for height at time of admission: 79 percent of the NCHS median (equivalent to -2.2 Z-score) with weight for age, respectively, 69%, 60% and 50% of the NCHS reference median for Kwashiorkor, mixed form and Marasmus.

The arm/head circumference ratio is less affected by edema because upper arm edema is less frequent than foot and leg edema. This ratio presents border values to severe PEM according to the threshold established by Kanawati²³ in Lebanese children.

We observed a weight gain of 2 kg in 2 months with our diet (200 Kcal and 5 g protein/kg/day). These results are similar to the ones reported by Olson²⁶ in Thailand: 3 kg in 3 months, with 4 g protein and 175 Kcal/kg/day. The rate of weight gain per day was 4.9 g/kg/d, similar to the values estimated by Olson²⁶ and Fjeld.¹⁷

Comparison to the findings of other authors was difficult because each group used different anthropometric parameters and the time of recovery varied from 30 to 90 days.^{17,18,37,38}

If we had considered anthropometric recovery based on weight for height with 90 percent of the NCHS median—or 1 SD as cut-off point—we could have discharged these children after the fifth hospitalization week, but we observed a gap between anthropometric and thymic recovery.

Until now, the majority of reported cases of thymic atrophy with PEM were postmortem studies^{10,11,39,40} whereas the X-ray diagnosis of thymic hypertrophy was well known.⁴¹ The first qualitative estimation of the thymus size by X-ray in case of PEM was performed by Golden⁴² who established 3 degrees, because radiologic visibility of the thymus is only a shadow corresponding to the mediastinal mass,⁴³ and "its variability is so great that up to now there are no accepted radiological or anatomical standards."⁴⁴ Recent techniques like computerized tomography⁴⁵ and ultrasonography^{43,46,47} can enable to identify and to measure the thymus gland without confusion.

Ricard⁴⁸ was the first to investigate ultrasonographic evaluation and quantitative estimation of the thymus in malnourished children in Senegal. Previous investigation on normal thymic values in "healthy" preschool

children in Cochabamba gave an estimated area of 350 mm² for the left thymic lobe between the second and fourth rib.³³

In the CRIN children, the same area was 39 mm² at time of admission and reached the normal value only after 9 weeks of hospitalization. In spite of the high variability of the thymus shape due to cardiac movements, the thymic ultrasonography can evaluate the recovery of the thymus gland without confusion because size variation was 1 to 9 fold between admission and discharge.

Before the general use of Monoclonal Antibodies (MAb), T cells and B cells were detected with Rosettes-E and Rosettes-EAC, respectively, but the SRBC receptor corresponds to CD2 and identifies mature and immature lymphocytes in blood. On the other hand, MAb OKT3 (CD3) identifies only mature T lymphocytes and MAb OKT6 (CD1a) immature T cells, therefore it is difficult to compare studies with CD2 to others with CD3, CD4 or CD1.

In malnourished children, a decrease of T3 and T4 cells^{34,35} and an increase of "null cells"³⁴ has been observed. For Chandra⁴⁹ these "null cells may be immature and incompletely differentiated T lymphocytes" that result from "deficiency of thymic inductive capacity."

For this reason, it was interesting to study *in vitro* hormonal manipulation of the depressed immune system and especially the effect of thymic hormones. As previously described^{18,35,50} thymosin and thymopoietin induced a significant increase in the percentage of E-Rosettes (T cells), a decrease of non-rosetting cells and transformation of those cells, supposed to be immature cells, in rosetting cells. These observations showed the sensitivity of peripheral lymphocytes from PEM children to thymosin and thymopoietin and suggested a deficiency of these factors which are produced like thymulin by the thymic epithelium.⁵¹

A previous study in Senegalese children who died of malnutrition describes thymic atrophy with depleted thymulin content⁵¹ and a transversal study in Bolivian malnourished children showed the *in vitro* lymphodifferentiative effect of thymulin on peripheral lymphocytes.⁵² In our study, the incubation of immature T lymphocytes (CD1a) with thymulin or FTS-Zn³¹ had a striking effect: the percentage of immature cells was reduced to half of its initial value and its effect was the same at admission as upon discharge. If we considered a CD1a percentage of 10 or less as "normal value," this percentage was reached only at discharge after 9 weeks. After *in vitro* incubation with thymulin, we reached a percentage lower than 10 after 5 weeks, so we think that thymulin therapy can shorten the recovery of the immune system in NAIDS children.

Anthropometric and clinic recovery of severe malnutrition is the first

step but the discharge of immunodepressed children at this time in developing countries can explain the frequent failure of nutritional recovery programs.

We think that the highly significant correlation between thymus size and CD1 level ($r = -0.586$) during the 2 months of hospitalization, justifies the use of ultrasonography of the thymus gland for indirect evaluation of the immunocompetence level in malnourished children.

We agree Olusi¹⁸ who says that: "it has become important to investigate immunostimulatory treatment that could be used to rapidly restore their depressed cell-mediated immunity" and think that thymic echography can follow nutritional immune recovery with thymic hormones or nutrients like zinc⁴² as thymulin cofactor.³²

REFERENCES

1. Miller J.F.A.P. The discovery of the immunological function of the thymus. *Immunol.Today* 1991;12:42-44.
2. Beisel W.R. History of nutritional immunology: introduction and overview. *J. Nutr.* 1992;122:591-596.
3. Aschkenasy A. Données récentes sur le rôle joué par le thymus dans la lymphopoïèse et l'immunité. *Symbioses* 1973;5:277-299.
4. Scrimshaw N.S., Taylor C.E. and Gordon J.E. Interactions entre l'état nutritionnel et les infections. Genève: OMS, 1971.
5. Chandra R.K. Immunodeficiency in undernutrition and overnutrition. *Nutr. Reviews* 1981;39:225-231.
6. Chandra R.K. Protein-energy malnutrition and immunological responses. *J. Nutr.* 1992;122:597-600.
7. UNICEF. La situation des enfants dans le Monde 1992. Genève: UNICEF, 1992.
8. Schlesinger L. and Stekel A. Impaired cellular immunity in narasmic infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1974;27:615-620.
9. Fakhir S., Ahmad P., Faridi M.M.A. and Rattan A. Cell-mediated immune responses in malnourished host. *J. Trop. Pediat.* 1989;35:175-178.
10. Jambon B., Ziegler O., Maire B., Hutin M.F., Parent G., Fall M., Burnel D. and Duheille J. Thymulin (facteur thymique serique) and zinc contents of the thymus glands of malnourished children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988;48:335-342.
11. Smyhte P.M., Schonland M., Brereton-Stiles G.G., Coovadia H.M., Grace H.J., Loening W.E.K., Mafoyané A., Parent M.A. and Vos G.H. Thymus lymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet.* 1971;2:939-944.
12. Ferguson A.C., Lawlor G.J., Neumann C.G., Oh W. and Stiehm E.R. Decreased rosette-forming lymphocytes in malnutrition and intrauterine growth retardation. *J. Pediat.* 1974;85:717-723.

13. Bang B.G., Mahalanabis D., Mukherjee K.L. and Bang F.B. T and B lymphocyte rosetting in undernourished children. 1975;149:199-202.
14. Schopfer K. and Douglas S.D. In vitro studies of lymphocytes from children with Kwashiorkor. Clin. Immunol. Immunopathol. 1976;5:21-30.
15. Mahalanabis D., Jalan K.N., Chatterjee A., Maitra T.K., Agarwal S.K. and Khatua S.P. Evidence for altered density characteristics of the peripheral blood lymphocytes in Kwashiorkor. Am. J. Clin. Nutr. 1979;32:992-996.
16. Chandra R.K. T and B lymphocyte subpopulations and leukocyte terminal deoxynucleotidyl-transferase in energy-protein undernutrition. Acta Paediatr. Scand. 1979;68:841-845.
17. Fjeld C.R., Schoeller D.A. and Brown K.H. Body composition of children recovering from severe protein-energy malnutrition at two rates of catching growth. Am. J. Clin. Nutr. 1989;50:1266-1275.
18. Hansen-Smith F.M., Picou D. and Golden M.H. Growth of muscle fibres during recovery from severe malnutrition in Jamaican infants. Br. J. Nutr. 1979;41:275-282.
19. Parent M.A., Loening W.E.K., Coovadia H.M. and Smythe P.M. Pattern of biochemical and immune recovery in protein-calorie malnutrition. S. Afr. Med. J. 1974;48:1375-1378.
20. Olusi S.O., Thurman G.B. and Goldstein A.L. Effect of Thymosin on T-lymphocyte Rosette formation in children with Kwashiorkor. Clin. Immunol. Immunopathol. 1980;15:687-691.
21. Geefhuysen J., Rosen E.U., Katz J., Ipp T. and Metz J. Impaired cellular immunity in Kwashiorkor with improvement after therapy. Br. Med. J. 1971;4:527-529.
22. Waterlow J.C. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. Brit. Med. J. 1972;3:566-569.
23. Kanawati A.A. and McLaren D.S. Assessment of marginal nutrition. Nature 1970;228:573-575.
24. Brunser O., Donoso G., Flores H., Maccioni A., Monckeberg F., Peretta M. and Steckel A. Marasmo y Kwashiorkor. Dos entidades clinicas diferentes. En: Monckeberg F. ed. Desnutrición infantil. Santiago: INTA. 1990: 13-34.
25. Vasquez-Garibay E.M., Cano-Gutierrez I. and Eleazar-Esparza J. Tolerancia a la lactosa en niños con marasmo. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1988;45:366-371.
26. Olson R.E. The effects of variations in protein and calorie intake on the rate of recovery and selected physiological responses in Thai children with protein-calorie malnutrition. In: Olson R.E. ed. Protein-Calorie Malnutrition. New York: Academic Press. 1975:275-297.
27. Picou D.M. Evaluación y tratamiento del niño malnutrido. In: Suskind R.M. ed. Textbook of Pediatric Nutrition. New York: Raven Press. 1981, Barcelona:Salvat. 1985:209-219.
28. Jelliffe D.B. The Assessment of nutritional status in the community. Monograph 53, Genova: WHO. 1966.

29. OMS. Mesures des modifications de l'état nutritionnel. Genève:OMS. 1983.
30. Frisancho A.R. Anthropometric standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Ann Arbor: University of Michigan Press. 1990.
31. Jambon B., Parent G., Maire B., Ricard D., Schneider D., Gartner A., Carles C., Dhenin J.M. and Chevalier Ph. Le thymus et sa fonction comme indicateur du risque immunitaire dans la malnutrition infantile: Intérêt diagnostique et thérapeutique. In: Lemonnier D. et Ingenbleek Y. eds. Les carences nutritionnelles dans les PVD. Paris: Karthala-ACCT. 1989:202-217.
32. Dardenne M., Pléau J.M., Nabarra B., Lefrancier P., Derrien M., Choay J. and Bach J.F. Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor. Proc. Natl.Acad.Sci. USA. 1982; 79:5370-5373.
33. Chevalier P., Choquetiella F., Zembrana M., Parent G., Dhenin J.M., Antezana A. and Jambon B. Relación entre el tamaño del timo y los parametros antropometricos en niños menores de 6 años. Rev. Chil. Nutr. 1988;16:222, abstract 266.
34. Chandra R.K., Gupta S. and Singh H. Inducer and Suppressor T cell subsets in protein-energy malnutrition: Analysis by monoclonal antibodies. Nutr. Res. 1982;2:21-26.
35. Wade S., Parent G., Bleiberg-Daniel F., Maire B., Fall M., Schneider D. et al. Thymulin (Zn-FTS) activity in protein-energy malnutrition: new evidence for interaction between malnutrition and infection on thymic function. Am. J. Clin. Nutr. 1988;47:305- 311.
36. Keusch G.T., Cruz J.R., Torun B., Urrutia J.J., Smith H. and Goldstein A.L. Immature circulating lymphocytes in severely malnourished Guatemalan children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1987;6:265-270.
37. McMurray D.N., Watson R.R. and Reyes M.A. Effect of renutrition on humoral and cell-mediated immunity in severely malnourished children. Am. J. Clin. Nutr. 1981;34:2117-2126.
38. Golden M.H.N., Waterlow J.C. and Picou D. Protein turnover, synthesis and breakdown before and after recovery from protein-energy malnutrition. Clin. Sci. Molecular. Med. 1977;53:473-477.
39. Watts T. Thymus weights in malnourished children. J. Trop. Pediat. 1969;December:155-158.
40. Maamouri M.T., Khadraoui S., Hamza B. and Smith N. Les organes thymo-lymphatiques dans les états de malnutrition proteino- calorique. Arch. Anat. Cytol. Pathol. 1976;24:37-42.
41. Ponté C. et Rémy J. Les gros thymus du nourrisson et de l'enfant. Rev. Praticien. 1970;20:3777-3792.
42. Golden M.H.N., Jackson A.A. and Golden B.E. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. Lancet 1977; November:1057-1059.
43. Harris V.J., Ramilo J. and White H. The thymic mass as a mediastinal dilemma. Clin. Radiol. 1980;31:263-269.
44. Lemaitre L., Marconi V., Avni F. and Remy J. The sonographic evaluation of normal thymus in infants and children. Europ. J. Radiol. 1987;7:130-136.

45. Francis L.R., Glazer G.M., Bookstein F.L. and Gross B.H. The Thymus: reexamination of age-related changes in size and shape. *Am. J. Radiol.* 1985;145:249-254.
46. Matter D., Sick H., Koritke J.G. and Warter P. A suprasternal approach to the mediastinum using real-time ultrasonography. *Europ. J. Radiol.* 1987;7:11-17.
47. Kim Han B., Babcock D.S. and Oestreich A.E. Normal Thymus in infancy: sonographic characteristics. *Radiology* 1989;170:471-474.
48. Ricard D. Exploration échographique du thymus et nutrition chez l'enfant en milieu tropical. Thèse de Doctorat en Médecine, Université de Tours, 1985.
49. Chandra R.K. Serum thymic hormone activity in protein-energy malnutrition. *Clin. exp. Immunol.* 1979;38:228-230.
50. Jackson T.M. and Zaman S.N. The *in vitro* effect of the thymic factor thymopoietin on a subpopulation of lymphocytes from severely malnourished children. *Clin. Exp. Immunol.* 1980;39:717-721.
51. Jambon B., Montagne P., Bene MC et al. Immunohistologic localization of facteur thymique sérique (FTS) in human thymic epithelium. *J. Immunol.* 1981;127:2055-9.
52. Jambon B., Zalles L., Sevilla R. et al. Inmunocompetencia y función hormonal linfodiferenciadora del timo en el niño desnutrido. *Rev. Chil. Nutr.* 1988;16:227, abstract no105.

TABLE des ILLUSTRATIONS et des ANNEXES

FIGURES

Figure 1. Répercussion de l'alimentation sur l'état nutritionnel [Woteki, 1991].	10
Figure 2. Interaction entre infection, résistance de l'hôte et état nutritionnel	35
Figure 3. Surface thymique (mm ²) en fonction des classes de périmètre brachial... ..	70
Figure 4. Relation entre poids du thymus (en % de la normale) et index de concentration en thymuline (en %) [Jambon et al, 1988].....	73
Figure 5. Relations entre les trois systèmes (adapté de Khansari et al, 1990).	81
Figure 6. Impact sur le comportement des causes biologiques et sociales [adapté de Chavez et Martinez, 1980].....	96
Figure 7. Spirale morbide de la dénutrition et des infections récurrentes	97
Figure 8. Evolution lymphocytes T (MacFarlane),	
Figure 9. Evolution lymphocytes T (Cruz).....	99
Figure 10. Evolution en fonction du temps d'hospitalisation et de la supplémentation en Zinc des lymphocytes immatures (%) et de la superficie thymique (mm ²)..	127

TABLEAUX :

Tableau 1. Principaux signes cliniques des 2 formes extrêmes de MPE.....	9
Tableau 2. Principaux indicateurs anthropométriques utilisés.	11
Tableau 3. Classification selon Gomez et al. [1956].	13
Tableau 4. Classification à double entrée de Waterlow [1972].	15
Tableau 5. Classification Bras/tête (d'après Kanawati et McLaren, 1970)	18
Tableau 6. Classification basée sur l'utilisation de 4 critères anthropométriques (Delpeuch et al, 1980a).	19
Tableau 7. Protéines sériques totales et albumine (g/l) en cas de MPE.	21
Tableau 8. Données biochimiques selon une classification anthropométrique à 4 critères. [Delpeuch et al, 1980a].....	25
Tableau 9. Influence de l'état nutritionnel sur les maladies infectieuses.....	36
Tableau 10. Taille des amygdales selon le groupe nutritionnel	39
Tableau 11. Complications infectieuses liées à des défauts du SI [Keusch, 1981]..	41
Tableau 12. Atteinte lymphocytaire en cas de DNT, techniques TTL et CFR.	49
Tableau 13. Atteinte lymphocytaire en cas de DNT, technique ACM.....	50

Tableau 14. Coopération cellulaire et production d'anticorps (Truffa-Bachi, 1986).	51
Tableau 15. Cellules formatrices de plaque selon l'état nutritionnel (d'après Chandra, 1983).....	51
Tableau 16. Evolution de différents marqueurs membranaires selon les stades.	57
Tableau 17. Données thymiques, enfants dénutris décédés (Jambon et al, 1988)..	64
Tableau 18. Epaisseur du thymus selon l'anthropométrie [Maire, 1990].	67
Tableau 19. Superficie du lobe thymique gauche selon la classification de Waterlow (1972)	69
Tableau 20. Taille du lobe thymique gauche selon la classification de Gomez.	70
Tableau 21. Variation de la superficie thymique chez le dénutri grave.	71
Tableau 22. Contenu en thymuline du thymus (Jambon et al, 1988)	72
Tableau 23. Taux de lymphocytes CD1 (%) en cas de dénutrition.....	74
Tableau 24. Effet <i>in vitro</i> des hormones thymiques sur les lymphocytes (%) d'enfants dénutris	75
Tableau 25. Effet d'une incubation de différentes hormones thymiques	75
Tableau 26. Effet d'une incubation en présence de thymuline sur le taux de lymphocytes immatures (%T6).....	76
Tableau 27. Apports calorico-protéiques utilisés pour les dénutions sévères.....	85
Tableau 28. Evolution au cours du traitement de l'anthropométrie et du développement psychomoteur (adapté de Monckeberg, 1988).....	87
Tableau 29. Etat nutritionnel 12 mois après la fin du traitement (Ifekwunigwe et al, 1975).....	92
Tableau 30. Evolution de l'anthropométrie et du développement mental au cours des 60 mois de suivi après la sortie du Centre. (Grantham-McGregor , 1987)	94
Tableau 31. Taille du lobe thymique gauche selon la classification de Gomez	103
Tableau 32. Superficie du lobe thymique gauche selon la classification de Waterlow (1972)	103
Tableau 33. Paramètres cliniques et nutritionnels des enfants étudiés	104
Tableau 34. Superficie de l'image échographique du lobe thymique gauche	105
Tableau 35. Distribution (en pour cent) des sous-populations lymphocytaires selon l'état nutritionnel de l'enfant.	106
Tableau 36. Effet d'une incubation en présence de thymuline sur les sous-populations lymphocytaires (en %).....	106

Tableau 37. Evolution des paramètres anthropométriques au cours des 9 semaines d'hospitalisation au CRIN	109
Tableau 38. Evolution des paramètres immunologiques durant l'hospitalisation au CRIN	110
Tableau 39 . Utilisation thérapeutique des hormones thymiques	115
Tableau 40. Effet <i>in vitro</i> des hormones thymiques sur les lymphocytes d'enfants dénutris	116
Tableau 41. Effet d'une incubation in vitro sur le taux (en pour cent) de lymphocytes immatures	121
Tableau 42. Effet d'une supplémentation de zinc sur l'évolution des paramètres anthropométriques	124
Tableau 43. Effet d'une supplémentation en zinc sur l'évolution des indicateurs anthropométriques	125
Tableau 44. Effet d'une supplémentation en zinc sur l'évolution des paramètres immunologiques.....	126

ANNEXES :

Annexe 1. Données générales sur la Bolivie	160
Annexe 2. Représentation schématique de l'anthropométrie	161
Annexe 3. Abaque de calcul du poids pour la taille	164
Annexe 4. Article publié, Delpuech F, Cornu A et Chevalier Ph, 1980.....	165
Annexe 5. Article publié, Chevalier Ph et al, 1979	170
Annexe 6. Coupe histologique du thymus	174
Annexe 7. Interprétation d'une photo en microscopie électronique.....	175
Annexe 8. Séquence des acides aminés des hormones thymiques	176
Annexe 9. Interactions Neuro-thymiques	177
Annexe 10. Images échographiques du thymus	178
Annexe 11. Article publié, Parent G et al, 1994.....	179
Annexe 12. Article publié, Chevalier Ph et al, 1994	184

TABLE DES MATIERES

La partie signalée par une trame grisée correspond à notre contribution

1. INTRODUCTION	4
2. MALNUTRITION PROTEINO-ENERGETIQUE OU MPE	6
2.1 LES DIFFERENTES FORMES DE MPE.	6
2.1.1 Les formes sévères.	6
2.1.2 Les formes modérées	7
2.1.3 Les formes légères	7
2.2 LE DEPISTAGE DES MPE	7
2.2.1 Informations diététiques et socio-économiques.	7
2.2.2 Examen physique et signes cliniques	9
2.2.3 Anthropométrie	9
2.2.3.1 Mesures, indices et critères anthropométriques	10
2.2.3.2 croissance staturo-pondérale.	13
2.2.3.3 Evaluation des masses corporelles.	16
2.2.4 - Biochimie	19
2.2.4.1 Protéines sériques totales et fractions électrophorétiques	20
2.2.4.2 Protéines sériques d'origine hépatique.	21
2.2.4.3 Acides aminés plasmatiques	23
2.2.4.4 Dosages urinaires	23
2.2.4.5 autres marqueurs biochimiques.	24
2.2.5 Méthodes diagnostiques et contraintes de terrain	25
2.3 ETIOPATHOGENIE DE LA MPE	26
2.3.1 facteurs conditionnants.	26
2.3.1.1 Le facteur alimentaire	26
2.3.1.2 autres facteurs liés à l'alimentation.	27
2.3.1.3 Changements hormonaux.	28
2.3.2 facteurs déclenchants.	30
2.3.2.1 impact des infections sur l'apport en nutriments.	30
2.3.2.2 phénomènes liés à l'infection.	31
2.3.2.3 autres facteurs déclenchants.	32
2.3.3 essai de synthèse.	32
3. CONSEQUENCES DE LA MPE SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE	34
3.1 ETAT NUTRITIONNEL ET RESISTANCE AUX INFECTIONS.	34
3.2 EFFETS DE LA MPE SUR LES MOYENS DE DEFENSE MIS EN OEUVRE PAR LE SYSTEME IMMUNITAIRE	36
3.2.1 - Zones de contact direct avec l'agent pathogène	36
3.2.1.1 la peau, organe immunitaire superficiel.	37
3.2.1.2 tissus lymphoïdes associés des bronches et de l'intestin.	38
3.2.1.3 Amygdales, ganglions, centres germinatifs.	39
3.2.2 niveau général	40
3.2.2.1 immunité humorale.	41
3.2.2.2 immunité cellulaire	46
3.2.2.3 coopération cellulaire, cytokines.	50
3.3 EFFETS DE LA MPE SUR LE THYMUS.	53
3.3.1 le thymus, organe clé de l'immunité	53

3.3.1.1 structure et fonctions.	53
3.3.1.2 liaisons neuro-endocriniennes.	60
3.3.2 Effets de la dénutrition sur le thymus	62
3.3.2.1 étude <i>post-mortem</i> et biopsies	63
3.3.2.2 étude <i>in situ</i> .	64
3.3.2.3 étude <i>in vivo</i> .	71
3.3.3 Pathogenèse de l'involution thymique: voies possibles	76
3.3.3.1 approche nutritionnelle.	77
3.3.3.2 approche neuro-endocrinienne.	80
4. RENUTRITION OU RESTAURATION IMMUNO-NUTRITIONNELLE	82
4.1 REHABILITATION NUTRITIONNELLE	82
4.1.1 Revue des traitements classiques	82
4.1.1.1 Qui traiter?	82
4.1.1.2 Où traiter: milieu hospitalier ou centre spécialisé?	82
4.1.1.3 Comment traiter?	83
4.1.1.4 Critères de sortie ou de fin de traitement	88
4.1.1.5 Efficacité du traitement, le problème des rechutes.	90
4.1.2 le suivi immunitaire lors de la renutrition	97
4.1.2.1 Effets d'un traitement classique sur l'immunité	97
4.1.2.2 L'expérience CLAPSEN	100
4.2 REHABILITATION IMMUNITAIRE.	113
4.2.1 Immunorestauration ou immunostimulation	113
4.2.1.1 l'acquis du CRIN	113
4.2.1.2 la problématique du CRIN	113
4.2.1.3 les BRM ou Modificateurs de la Réponse Biologique	114
4.2.2 utilisation des hormones thymiques	114
4.2.2.1 usage de hormonothérapie dans diverses pathologies	115
4.2.2.2 études <i>in vitro</i> à partir du sérum d'enfants dénutris	115
4.2.3 utilisation des nutriments	117
4.2.3.1 nutriments immunomodulateurs	117
4.2.3.2 cas particulier du zinc	118
4.2.4 expérience du CRIN	120
4.2.4.1 effet d'une incubation <i>in vitro</i> en présence d'hormone thymique ou de zinc sur le taux de lymphocytes immatures.	120
4.2.4.2 Supplémentation <i>in vivo</i> de zinc, effet sur la récupération immunitaire.	121
5. PROSPECTIVE EN GUISE DE CONCLUSION	130
5.1 DIETOTHERAPIE	130
5.2 HORMONOTHERAPIE	131
5.3 NEURO-IMMUNOMODULATION.	132
5.4 LES MAUX DE LA FAIM.	133
6. BIBLIOGRAPHIE	134
ANNEXES	160
TABLE des ILLUSTRATIONS et des ANNEXES	197
TABLE des MATIERES	200

PROTEIN - ENERGY MALNUTRITION AND IMMUNITY

An attempt to restore Nutritional Acquired Immune Deficiency

Protein-energy malnutrition in young children is the most frequent cause of secondary immune deficiency. Its principal consequence is impaired host resistance to infections.

In malnutrition, thymic involution or atrophy can be observed *in situ* with non-invasive ultrasonography. Impaired lympho-differentiating capacity of thymic hormones results in an increased percentage of immature lymphocytes.

On admission, the size of the thymus of severely malnourished children is one tenth that of control children, while the number of immature lymphocytes is fourfold the normal value.

Children underwent an immune and nutritional rehabilitation for a period of two months in a specialized center (CRIN). Social and psychological aspects were also taken into account during rehabilitation by a multidisciplinary team (CLAPSEN).

After one month of rehabilitation, normal anthropometric values were recovered but another month was needed for immune system recovery after which children were discharged.

Daily Zinc supplementation from admission shortened the immune recovery phase and the duration of hospitalization.

INDEXING KEY WORDS : Protein Energy Malnutrition, Preschool children, Recovery, anthropometric measurements, Cell-Mediated Immunity, Ultrasonography, Thymus, Zinc.

MALNUTRITION PROTEINO-ENERGETIQUE ET IMMUNITE

Tentative de restauration de l'immunodéficience secondaire à la malnutrition

La malnutrition protéino-énergétique du jeune enfant (MPE) reste la cause la plus fréquente d'un déficit immunitaire secondaire dont la conséquence principale est une diminution de la résistance aux infections.

En cas de MPE, le thymus, organe clé de l'immunité, est le plus touché et son atrophie grâce à l'échographie, méthode non-invasive, est suivie *in situ*. Ses fonctions sont perturbées et la réduction de la capacité lymphodifférentiatrice des hormones thymiques entraîne une augmentation des lymphocytes immatures au niveau périphérique.

Les enfants dénutris graves hospitalisés présentent à l'admission une réduction de l'image échographique du thymus au dixième de celle d'un enfant sain et 3 à 4 fois plus de lymphocytes immatures.

Le suivi sur deux mois d'enfants gravement dénutris a permis de démontrer :

- 1° la possibilité de les récupérer dans une structure périhospitalière appropriée (CRIN) avec une équipe pluridisciplinaire, le CLAPSEN, qui intègre l'aspect social et psychologique afin d'améliorer la réinsertion de l'enfant et de minimiser les séquelles au niveau du développement psychomoteur.
- 2° l'existence d'un déphasage entre récupérations clinico-anthropométrique et immunitaire, qui implique de se baser sur la récupération immunitaire et non seulement sur le critère anthropométrique communément admis comme critère de sortie,
- 3° l'accélération de la récupération immunitaire avec une supplémentation en zinc dès l'admission, qui supprime ce déphasage et diminue le temps de séjour.

Mots-clés: Malnutrition protéino-énergétique, réhabilitation, enfants préscolaires, anthropométrie, échographie, immunité cellulaire, thymus, zinc.