

## MALNUTRITION PROTEINO-ENERGETIQUE ET IMMUNITE

Philippe CHEVALIER - Laboratoire de Nutrition de l'ORSTOM  
Institut Bouisson Bertrand  
ZOLAD, Rue de la Croix verte, 34100 MONTPELLIER

### I - INTRODUCTION

L'étroite relation entre malnutrition et infection n'est pas une découverte récente. Il y a 5000 ans, Khi Pa, médecin de l'Empereur Jaune 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 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 et, lors du Congrès de Liège en 1946, plusieurs médecins signalaient l'aggravation et l'accélération des processus infectieux chez les dénutris (BASTENIE, 1947 ; VAN DEN MIREN, 1947). Tous s'accordaient à dire que le risque de mortalité était d'autant plus élevé que l'état de dénutrition était plus grave.

Si la dénutrition, sous sa forme primaire d'une carence alimentaire a disparu aujourd'hui de nos contrées, les recherches menées dans les Pays en voie de développement (PVD) dès les années 50 révélèrent que chez le jeune enfant, les MPE étaient le problème nutritionnel le plus grave, compte tenu de leur forte prévalence.

Selon une étude de l'OMS, 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 MPE et près de 90 millions de forme modérée de la MPE (BEATON et BENGGA, 1976 cités par AUTRET, 1981).

Outre cette prévalence élevée, la MPE entraîne un état de moindre résistance, favorable au développement de maladies comme la rougeole, les maladies respiratoires aiguës et les diarrhées. Ainsi une maladie comme la rougeole, considérée comme bénigne dans les pays développés, est un facteur de mortalité important dans les PVD où les formes sont plus graves et plus souvent mortelles (VITERI et BEHAR, 1975).

### II - MALNUTRITION PROTEINO-ENERGETIQUE

Malgré la diversité des formes de MPE et des innombrables facteurs étiologiques, l'usage du terme MPE a été conservé par l'OMS (OMS, 1971).

#### a) Les différentes formes de MPE

Classiquement, on distingue trois formes de MPE dont la classification est basée essentiellement sur les signes cliniques et l'anthropométrie (MASSE-RAINBAULT, 1982).

- 1 - Les formes sévères, ce sont généralement les seules formes connues car les signes cliniques sont suffisamment clairs. Il existe deux formes majeures extrêmes : le Marasme et le Kwashiorkor entre lesquelles toutes les formes intermédiaires peuvent exister.

Le Marasme se caractérise par une fonte musculaire importante, une peau parcheminée et frippée. Le Kwashiorkor se distingue du Marasme surtout par la présence d'œdèmes débutant au niveau des chevilles et du dessus du pied puis des mains et du visage (faciès lunaire), mais aussi par une modification de la chevelure (dyspigmentation, arrachage facile) une peau craquelée, écaillée surtout au niveau des membres inférieurs, fréquemment une stéatose hépatique et un comportement apathique.

- 2 - Les formes modérées, à 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 ; CHOUDHRY et RAO, 1984). C'est d'autant plus dommageable que ces formes sont en moyenne 10 fois plus nombreuses que les formes graves.
- 3 - Les formes légères, ces formes pratiquement sub-cliniques ne peuvent être dépistées que par un suivi régulier de la croissance. Leur dépistage est cependant primordial car les enfants atteints de formes légères présentent les prémisses d'un déséquilibre physiologique où le moindre stress, 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 sortiront indemnes physiquement et mentalement. Pour cette raison, il est vital de pouvoir assurer un dépistage précoce de ces enfants, à cette fin maintes techniques ont été proposées et utilisées.

#### b) Le dépistage des MPE

##### 1 - Interrogatoire clinique, 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, tous les facteurs qualifiés d'écologiques par JELLIFFE (JELLIFFE, 1969b) entrent dans cette rubrique.

L'approche épidémiologique de la malnutrition et son utilisation diagnostique sont d'un emploi récent. Beaucoup d'informations peuvent cependant être récupérées par cette technique qui permettraient d'affecter aux enfants atteints de formes subcliniques, donc en danger de malnutrition, un coefficient de risque d'aggravation de la MPE. Selon cette approche, DUTERTRE et al, en Côte d'Ivoire, 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 et des soins de maternage assurés par une autre personne que la mère (DUTERTRE et al, 1976).

##### 2 - Examen physique et signes cliniques

L'utilisation des signes cliniques pour le diagnostic n'est guère possible, en dehors des formes graves pour lesquelles ils permettent de définir le type de MPE.

##### 3 - Anthropométrie

Les techniques anthropométriques demeurent, et de loin, les plus couramment utilisées, ce sont souvent aussi les seules possibles en brousse.

Leur but est d'apprécier les modifications morphologiques résultant de changements physiologiques induits par les variations du milieu ambiant et de l'alimentation.

- Mesures et critères anthropométriques

Pour évaluer la croissance tant pondérale que staturale, les mesures de poids ou de taille sont confrontées à un standard soit local, soit mondial. Les normes de STUART et STEVENSON, pour le poids et la taille, ont été longtemps utilisées (JELLIFFE, 1969b). Elles sont remplacées de plus en plus par les normes du National Center Health Statistics (NCHS, 1976) dont l'utilisation est recommandée par l'OMS (OMS, 1983).

Les trois principaux critères utilisés sont le poids en fonction de l'âge (PA), la taille en fonction de l'âge (TA) et le poids en fonction de la taille (PT). Les résultats sont exprimés en pour cent de la médiane du standard (50° percentile), en percentile ou encore en écart-type.

Pour évaluer la masse musculaire, la principale mesure retenue, car la plus pratique, est la circonférence du bras à mi-hauteur, qui s'effectue avec un mètre ruban inextensible. Malgré une bonne corrélation entre l'état du tissu musculaire et la circonférence brachiale (JELLIFFE, 1969a), cette technique reste controversée.

En ce qui concerne l'évaluation de la masse adipeuse, seule la mesure du pli cutané est possible sur le terrain soit à l'aide d'un compas d'épaisseur, soit à l'aide de calibres (ZERFAS et al, 1977).

- Classifications issues des mesures anthropométriques

\* Classification de GOMEZ

Basée uniquement sur le PA, la technique de GOMEZ servait, au départ, à regrouper les cas selon le pronostic et à choisir le type de traitement en fonction de ces groupes, (GOMEZ et al. 1956). Elle fut ensuite utilisée pour le dépistage selon le tableau suivant :

: Degré de MPE	Seuil du PA en % de la médiane	Classification	:
: 1er degré	90 p. cent	malnutrition légère	:
: 2ème degré	75 p. cent	malnutrition modérée	:
: 3ème degré	60 p. cent	malnutrition grave	:
:			:
:			:

La classification WELLCOME a été introduite par un groupe d'experts afin de prendre en compte la présence ou l'absence d'oedèmes dans la classification de GOMEZ.

\* Classification de WATERLOW

Elle intègre 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).

La combinaison de ces deux critères crée les classes présentées dans le tableau suivant :

		Taille en fonction de l'âge		
		Sup.	Seuil 90 %	Inf.
Poids en fonction de la taille	Sup.	Enfants normaux		Rabougris (stunted)
	Seuil 80 %	-----		
	Inf.	amaigris (wasted)	rabougris et amaigris	

L'installation d'un rabougrissement est la marque d'une malnutrition de longue durée. Quand ce retard statural est accompagné d'un poids pour la taille normal, c'est le signe d'un épisode ancien de malnutrition. Quand il y a amaigrissement simultané, c'est le signe d'une malnutrition chronique.

#### \* Autres classifications

On peut citer parmi les autres classifications, celle basée sur le rapport Tour de Bras sur Tour de Tête, indépendante de l'âge entre 3 et 48 mois et voisine de l'approche PT (KANAWATI et McLAREN, 1970), ainsi que celle utilisée au Nigéria sous le nom de "Quac Stick" et basée sur la taille et le tour de bras (ARNHOLD, 1969).

Au Cameroun, nous avons mis au point une classification basée sur l'utilisation de 4 critères : poids en fonction de l'âge (PA), poids en fonction de la taille (PT), Tour de Bras en fonction de l'âge (BA) et Tour de Bras sur Tour de tête (BT). Le système de score, établi par l'utilisation simultanée de ces 4 critères nous a permis de mettre en évidence un gradient de malnutrition uniquement basé sur l'anthropométrie (DELPEUCH et al, 1980a).

#### 4 - Biochimie

##### \* Protéines sériques totales et fractions électrophorétiques

Toutes les études menées sur la MPE 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). En cas de Kwashiorkor ou de Marasme, les valeurs peuvent être très basses (REEDS et LADITAN, 1976), et peuvent alors avoir valeur de pronostic quant à la mortalité (HAY et al, 1975).

Au Cameroun, nous avons pu observer une baisse significative de la sérum albumine et du rapport albumine sur globuline, en cas de malnutrition modérée (DELPEUCH et al, 1979). Si ces dosages se révèlent de bons marqueurs au plan épidémiologiques, ces baisses sont cependant très faibles et de peu d'utilité pour un dépistage individuel.

### \* Protéines sériques d'origine hépatique

- La préalbumine avec une demie vie très courte de l'ordre de 2 jours, est très sensible à une déprivation protéique aussi bien qu'à une réalimentation (INGENBLEEK et al, 1972). C'est un très bon marqueur des MPE modérées (SMITH et al, 1973 ; SMITH et al, 1975 ; SCHELP et al, 1976 ; INGENBLEEK et al 1975 ; DELPEUCH et al, 1980a).

-La transferrine peut être utilisée comme indicateur de la sévérité de la MPE et comme pronostic de survie en cas de Kwashiorkor (ANTIA et al, 1968 ; McFARLANE et al, 1970 ; DIWANY et al, 1972 ; REEDS et LADITAN, 1976). Cependant en cas d'anémie ferriprive, l'augmentation du taux plasmatique de transferrine masque la baisse liée à la MPE et ne permet pas son usage dans les zones à forte prévalence de carence martiale (DELPEUCH et al, 1980b).

-Parmi les fractions du Complément, la fraction C3, plaque tournante des deux principales voies d'activation est abaissée en cas de MPE (NEUMANN et al, 1975 ; CHANDRA, 1975b). Bien que corrélé aux indices anthropométriques (KIELMANN et CURCIO, 1979) ce marqueur reste moins sensible que les deux précédents (DELPEUCH et al, 1979). De plus, 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).

-D'autres protéines ont également été dosées : properdine, haptoglobuline, protéine C réactive... (McFARLANE et al, 1970, WENCLEWSKI et al, 1972 ; RAZBAN et al, 1975). Malgré des variations parfois très importantes, leur spécificité reste faible et en tant que marqueurs de la phase aigüe (Acute phase proteins) (KUSHNER, 1982), elles doivent être considérées beaucoup plus comme des marqueurs d'une infection parallèle à la MPE.

### \* Acides aminés plasmatiques

Chez les enfants malnutris, il existe un déséquilibre du rapport acides aminés non essentiels (AANE) sur acides aminés essentiels (AAE) avant apparition de signes cliniques probants. (HOLT et al, 1963 ; WHITEHEAD et DEAN, 1964 ; ANTENER et al, 1977, 1981). L'analyse discriminante semble indiquer que la Taurine est le meilleur AA pour discriminer les enfants normaux et malnutris et la Valine et la Lysine pour évaluer la sévérité de la MPE. (GHISOLFI et al, 1978). Cependant, leur liaison étroite avec l'alimentation des jours précédents, ne permet pas de les utiliser comme marqueurs fiables de la malnutrition.

### \* Dosages urinaires

- La créatinine fortement corrélée à la masse maigre (FORBES et BRUINING, 1976) est une bonne approximation de la masse musculaire (HEYMSFIELD, 1983), elle est de plus bien corrélée aux mesures anthropométriques (TROWBRIDGE et al. 1982).

-L'hydroxyproline qui représente 9 p. cent des résidus AA du collagène, est un bon reflet du métabolisme du collagène, protéine la plus importante de l'organisme, puisqu'elle représente un tiers des protéines corporelles (TRELSTAD, 1981). En cas de MPE, le ralentissement de la croissance entraîne une diminution de l'excrétion d'hydroxyproline. Ce taux variant avec l'état nutritionnel et l'âge, un index d'hydroxyproline a été proposé intégrant les taux urinaires d'hydroxyproline et de créatinine rapportés au poids corporel (WHITEHEAD, 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 pu observer des corrélations très fortes avec l'anthropométrie (DELPEUCH et al, 1979).

-La 3 méthyl-histidine, acide aminé issu du catabolisme des protéines musculaires, ne peut être ni réutilisée ni dégradée et est rapidement excrétée (WILLIAMSON et al, 1977). Pour ces raisons, la 3 méthyl-histidine est utilisée comme marqueur du catabolisme musculaire (LONG et al, 1975 ; MUNRO et YOUNG, 1978).

## 5 - Méthodes diagnostiques et contraintes de terrain

Outre-Mer, les services de PMI (Protection Maternelle et Infantile) disposent rarement du matériel adéquat pour l'anthropométrie et a fortiori du moindre appareil permettant un quelconque dosage biochimique. Par ailleurs, le personnel soignant assurant les consultations n'a pas toujours un niveau de compétence suffisant, de plus, le nombre de consultants est tel qu'il est fort difficile de pratiquer un examen très complet incluant, une recherche des signes cliniques et une prise de sang.

Dans ce contexte, entre 1976 et 1980, nous avons mis au point au Cameroun, avec l'aide du réseau des dispensaires privés, un système de dépistage basé sur quatre critères anthropométriques permettant un diagnostic rapide à l'aide d'abaques. La classification utilisée mettait en évidence l'existence d'un gradient de sévérité de la MPE confirmé par les principaux marqueurs biochimiques utilisés (DELPEUCH et al, 1980a).

### c) Approche étiopathogénique de la MPE

#### 1 - Etiologie

Pendant longtemps, le Marasme a été défini comme une carence globale et le Kwashiorkor comme la résultante d'un régime riche en glucides et carencé en protéines. Il existait en effet, à l'appui de cette théorie, des zones où la prévalence de l'une des deux formes était prédominante.

De nombreux auteurs ont ainsi montré une prévalence plus élevée du Kwashiorkor dans les zones où le rapport protéine sur énergie est bas (ALLEYNE et al, 1977). Cependant, cette théorie a été remise en question par les résultats d'une étude indienne portant sur 3 000 enfants. Kwashiorkor et Marasme coexistaient dans une même zone avec le même modèle alimentaire à base de céréales. (GOPALAN, 1969).

En dehors du facteur alimentaire de nombreuses études ont démontré que les infections peuvent être très fréquemment, un facteur aggravant voire déclenchant de la MPE (SCRIMSHAW et al. 1971). Au cours d'une infection, parmi les phénomènes observés, la conséquence la plus importante au plan nutritionnel est la balance azotée négative (BEISEL, 1977).

En Amérique Latine, par exemple, la perte protéique la plus importante est liée à la rougeole (VITERI et BEHAR, 1975). Pour WHITEHEAD, les gastroentérites mais également le paludisme provoquent un profond déséquilibre se traduisant par une diminution du poids mais aussi de la sérum-albumine (WHITEHEAD, 1977).

#### 2 - Changements hormonaux observés en cas de MPE et conséquences

GOPALAN, suggérait que le "stress d'une déficience protéino-calorique induit d'importants changements hormonaux pouvant être impliqués dans les mécanismes d'adaptation et la réponse clinique à cette déficience" (GOPALAN, 1969). Une étude longitudinale comparative menée dans deux zones d'Afrique semble indiquer que le mécanisme principal est basé sur les concentrations relatives de cortisol et d'insuline. (WHITEHEAD, 1977).

Un taux élevé de cortisol permet à l'organisme de puiser dans ses muscles, les acides aminés dont il a besoin et qui seront réutilisés par le foie pour la protéosynthèse et la néoglucogénèse. Si l'insuline augmente trop par rapport au cortisol, c'est le cas avec les régimes à base d'amylacés, une part des acides aminés est détournée du foie, ce qui a pour conséquence de réduire la protéosynthèse. Par voie de conséquence, le taux de sérumalbumine est abaissé, donc également la pression oncotique d'où œdèmes. De même la diminution du taux des lipoprotéines, réduit le transport hépatique des graisses d'où engorgement et stéatose hépatique (WHITEHEAD, 1978).

En ce cas, l'orientation de la MPE vers une forme clinique de type Marasme ou Kwashiorkor serait due aux conséquences métaboliques de changements hormonaux survenant à l'occasion de stress de natures diverses, où le facteur alimentaire n'interviendrait qu'en tant que facteur prédisposant.

### III - MALNUTRITION ET IMMUNITÉ

Selon l'OMS, la malnutrition protéino-énergétique constitue la cause la plus fréquente d'un déficit immunitaire secondaire dont la principale conséquence est une diminution de la résistance aux infections. De plus, outre le fait que la MPE prédispose aux infections en induisant un déficit immunitaire, elle augmente la durée des infections, leur degré de gravité, leur létalité et aussi la fréquence des complications.

#### a) Effets de la MPE sur les moyens de défense mis en oeuvre par le système immunitaire

##### 1 - Zones de contact direct avec l'agent pathogène

Lors d'une MPE, il y a diminution de la réaction inflammatoire, au niveau de la peau, et les réponses aux tests cutanés sont diminuées.

Pour un test de rappel à *Candida albicans*, EDELMAN observe un pourcentage de positivité de 14 p. cent chez des enfants malnutris contre 70 p. cent chez des enfants biennutris, de plus l'application de DNCB n'entraîne pas d'érythèmes chez les enfants malnutris (EDELMAN et al, 1973). Au Bengale, SINHA et BANG relèvent un diamètre d'induration pour le BCG diminué en cas de MPE (SINHA et BANG, 1976). NEUMANN observe un pourcentage d'enfants ne réagissant pas à divers allergènes proportionnel au degré de malnutrition. (NEUMANN et al, 1975).

Lors d'un test à la tuberculine (PPD) effectué au moment de l'hospitalisation, McMURRAY note aucun positif (induration supérieur ou égale à 5 mm) parmi les enfants atteints de Kwashiorkor et seulement 5 p. cent pour les Marasmiques. Au bout de six semaines de traitement hospitalier, les taux de positifs sont respectivement de 50 et 91 p. cent (McMURRAY et al, 1981).

La plupart des auteurs notent une baisse des IgA sécrétoires provenant des tissus lymphoïdes associés aux bronches et à l'intestin (BALT et GALT) chez des enfants malnutris. C'est le cas notamment pour les IgA sécrétoires des sécrétions lacrymales chez des malnutris du grade II de GOMEZ (WATSON et al, 1985) mais aussi pour les IgA des sécrétions nasopharyngéales dont la baisse est proportionnelle à celle du poids en fonction de la taille (CHANDRA, 1975a et 1981).

Chez des enfants marasmiques, l'absence d'IgA provenant du jus gastroduodénal semble liée autant à un défaut de synthèse des molécules d'IgA et du composant sécrétoire, qu'à un problème d'assemblage puisque la pièce J est en excès à l'état libre dans le liquide prélevé (McFARLANE, 1976). REDDY observe également une diminution des IgA du fluide duodénal mais uniquement en cas de MPE sévère (REDDY et al, 1976).

Une étude post-mortem pratiquée chez des enfants malnutris montre une atrophie des Plaques de Peyer mais aussi du tissu lymphoïde de l'appendice (SMYTHE et al, 1971).

En ce qui concerne les amygdales, leur taille est significativement plus petite chez les enfants malnutris (NEUMANN et al, 1975), la confirmation en est apportée par une étude post mortem (SMYTHE et al, 1971).

## 2 - Niveau cellulaire

La leucopénie observée en cas de Kwashiorkor par ROSEN et dans les formes sévères par NEUMANN (ROSEN et al. 1975 ; NEUMANN et al, 1975) n'est pas confirmée par SCHOPFER et DOUGLAS (SCHOPFER et DOUGLAS, 1976a). Il semble en fait que le nombre de leucocytes soit très variable en fonction du type de malnutrition et des infections simultanées. Par contre il y aurait une augmentation significative des neutrophiles et une chute également significative des éosinophiles (SCHOPFER et DOUGLAS, 1976a, 1976b).

Le nombre de cellules phagocytaires varie peu. La phagocytose est peu ou pas diminuée par contre l'activité bactéricide est fortement diminuée puisque le nombre d'organismes infectieux viables, à l'intérieur des cellules phagocytaires, est 2 à 6 fois plus élevé chez les enfants malnutris (SETH et CHANDRA, 1972 ; DOUGLAS et SCHOPFER, 1974).

Au niveau des lymphocytes, la lymphopénie n'est pas systématique, par contre il y a une modification de la répartition des sous-populations.

Le test de transformation avec la phytohémagglutinine (PHA), mitogène spécifique des T lymphocytes a permis de montrer un taux de transformation en cellules blastoïdes significativement plus bas chez des enfants malnutris (SMYTHE et al, 1971).

Parallèlement, l'utilisation des tests "Rosette mouton" a montré une baisse significative du pourcentage de T lymphocytes sans changement significatif pour les B lymphocytes (BANG et al, 1975 ; MAHALANOBIS et al, 1979). Cette baisse du taux de T lymphocytes est contrebalancée par l'augmentation du taux de lymphocytes Nuls (CHANDRA, 1979a). Ces lymphocytes correspondraient à des lymphocytes T immatures car l'incubation de ces lymphocytes Nuls avec une hormone thymique comme la thymopoiétine, augmente le nombre de cellules formant des rosettes (CHANDRA et DESAI, 1981). La marquage avec des anticorps monoclonaux indique une atteinte beaucoup plus forte des lymphocytes T4 (Helpers)(CHANDRA, 1983).

## 3 - Niveau humoral

### - Immunoglobulines

D'une équipe à l'autre, les résultats sont très discordants, de plus les facteurs infectieux qui interfèrent sur les taux d'Immunoglobulines ne sont pas toujours pris en compte.

NEUMANN observe en cas de MPE sévère, des taux légèrement plus élevés, pour IgG, IgM, IgA et IgD et très différents pour IgE (NEUMANN et al, 1975). SCHOPFER et DOUGLAS, trouvent en cas de Kwashiorkor des valeurs un peu inférieures à celles des témoins pour IgG et IgM (SCHOPFER et DOUGLAS, 1976a). En Indonésie, BELL signale des taux d'IgG et IgM plus élevés chez des enfants malnutris, sans infections entériques mais restant inférieurs aux taux observés chez des enfants biennutris infectés (BELL et al, 1976). Pour PURTILLO, les taux d'immunoglobulines sont liés significativement à l'intensité du parasitisme (PURTILLO et al, 1976). Pour REDDY, il n'y a pas de différence entre les taux d'IgG et IgM sériques d'enfants biennutris et d'enfants modérément ou sévèrement malnutris (REDDY et al, 1976).



### - Le complément

La fraction C3 semble la plus touchée avec la fraction C9, de plus le Kwashiorkor entraîne une baisse plus forte que le Marasme (McFARLANE, 1976; HALLER et al, 1978). La baisse de la fraction C3 accentuée en cas d'infection peut être autant due à la MPE qu'à une consommation accrue de complément lors d'un épisode infectieux.

Il existe également une baisse du CH50 et du facteur B (HALLER et al, 1978), ce qui confirme l'observation d'une baisse de la properdine (WENCLEWSKI et al, 1972). Par ailleurs, KIELMANN et CURCIO, ont mesuré la fraction C3 du complément en fonction des groupes de la classification de WATERLOW, mais avec des seuils élevés (90 p. cent pour TA et PT), les taux ne sont pas différents entre les enfants normaux, ceux amaigris et ceux rabougris, seuls différent les enfants amaigris et rabougris (KIELMANN et CURCIO, 1979).

### - Autres substances

En cas de MPE, le taux de lysozyme des larmes est significativement diminué (WATSON et al, 1985). Par ailleurs, la transferrine, protéine qui fixe et transporte le fer joue aussi un rôle de prévention des infections (McFARLANE, 1976). Une autre protéine, la fibronectine, glycoprotéine de courte demi-vie, semble également jouer un rôle important au niveau de la phagocytose, son taux sérique étroitement lié à l'état nutritionnel permettrait de l'utiliser comme marqueur (YOUINO et al, 1985).

#### b) Effets de la MPE sur le thymus

Bien que le thymus ne soit pas le seul organe lymphoïde atteint en cas de MPE, son rôle d'"organe clé de l'Immunité" (BACH, 1974) mais aussi sa très grande sensibilité aux variations nutritionnelles connue depuis 140 ans (SIMON, 1845 cité par ASCHKENASY, 1971) motive l'orientation principale de notre étude sur les effets de la MPE sur les organes lymphoïdes.

Des nécropsies d'enfants ont permis de mettre en évidence, lors d'une MPE, la forte involution thymique et l'atteinte plus légère des autres organes lymphoïdes. (SMYTHE et al, 1971 ; WATTS, 1969 ; ZIEGLER, 1983).

Cette involution du thymus peut aller, en cas de MPE sévère, jusqu'à une quasi thymectomie nutritionnelle. Ainsi une étude post-mortem faite au Sénégal, montre que le poids relatif du thymus n'est plus que de 10 p. cent de la normale chez des enfants atteints de Kwashiorkor marasmique (ZIEGLER, 1983). Au plan morpho-histologique, il y a perte de la différenciation cortico-médullaire aboutissant à la perte de l'architecture des lobules avec absence de cellules lymphoïdes et envahissement par le conjonctif (FAULK et al, 1976).

Une des principales conséquences de cette involution thymique est la diminution du nombre de lymphocytes T matures. La maturation s'effectue en 2 phases, l'une intrathymique où les cellules T acquièrent la capacité de reconnaître les antigènes du CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité) et l'autre extrathymique sous la dépendance d'hormones dont l'une fut isolée du sérum : le FTS ou Facteur Thymique Sérique (BACH, 1972). Il s'agit d'un nonapeptide qui sous sa forme active, la thymuline est associée au zinc (DARDENNE et al, 1981) et qui provient des cellules épithéliales du thymus (DARDENNE et al, 1974 ; JAMBON et al, 1981). Or, chez des enfants atteints de MPE, il y a réduction de l'activité thymique sérique (CHANDRA, 1979b), observation également effectuée chez des patients atteints d'anorexie nerveuse (WADE et al, 1985).

Au Sénégal, une équipe de l'ORSTOM, a pu évalué directement le FTS sur des coupes de thymus d'enfants décédés. En cas de MPE, il y a une diminution significative du nombre de cellules marquées avec l'anti-FTS, au niveau de l'épithélium (JAMBON et al, 1986).

### c) Modes d'action possibles de la MPE sur le thymus

Parmi les auteurs ayant étudié les inter-relations nutrition - immunité, ASCHKENASY est un des seuls a en avoir exploré les mécanismes en étudiant les effets sur l'immunité des stress et plus particulièrement de ceux liés à la malnutrition. ASCHKENASY envisageait deux causes majeures provoquant l'involution rapide du thymus : un stress ou une carence en nutriments (ASCHKENASY, 1973).

#### 1 - Le stress

Qu'il soit d'origine émotionnelle, nutritionnelle ou infectieuse, le stress se traduit par une décharge de glucocorticoïdes via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Les glucocorticoïdes sont synthétisés par les surrénales, or les expériences effectuées chez l'animal montrent que des souris préalablement surrénalectomisées n'ont aucune involution thymique après 96 h de jeûne (SELYE, 1936 cité par ASCHKENASY, 1971). Le rôle thymolytique des surrénales et des glucocorticoïdes fut d'ailleurs confirmé par ASCHKENASY dans l'expérience suivante :

Des rats recevant un régime aprotéique ont un thymus atrophié. D'autres rats soumis au même régime mais surrénalectomisés et recevant une injection journalière de cortisone, présentent une atrophie similaire alors que cette opération est sans effet sur ceux recevant un régime à 18 p. cent de caséine (ASCHKENASY, 1964b).

Des expérimentations plus récentes ont confirmé ces observations (DESCHAUX et FONTANGES, 1978). L'involution thymique chez les souris est proportionnelle à la concentration de corticostérone injectée (MURGO, 1986).

Selon plusieurs auteurs, il existerait au niveau du thymus, des récepteurs spécifiques pour les stéroïdes qu'il s'agisse de glucocorticoïdes ou de stéroïdes sexuelles (STIMSON et GRILLY, 1981). A propos de ces derniers, la courbe d'évolution pondérale du thymus en fonction de l'âge montre d'ailleurs que la régression naturelle du thymus coïncide avec la puberté, en d'autres termes avec l'augmentation des hormones stéroïdes sexuelles (KENDALL et al, 1980).

Une information récente a été apportée à cette théorie avec l'expérimentation d'un antagoniste stéroïdien, mis au point par le service Recherche de ROUSSEL-UCLAF, le RU 486 qui protège le thymus d'une involution induite par la dexaméthasone (ULLMANN et al, 1986).

#### 2 - Carences en nutriments

Les infections souvent liées à la MPE entraînent un besoin accru de protéines spécifiques (Imunoglobulines, protéines de la phase aigue, 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 or le thymus est le premier organe à s'atrophier en cas de carence protéique (ASCHKENASY, 1971).

HOLT et SNYDERMAN notent que les acides aminés à chaîne ramifiée présentent, en cas de malnutrition, la plus forte déviation de la normale (HOLT et al, 1963), or chez des rats soumis à divers régimes synthétiques, l'involution thymique est la plus forte avec une carence en Valine ou en Isoleucine (ASCHKENASY, 1964a ; ASCHKENASY, 1971).

Le rôle particulier des acides aminés à chaîne ramifiée est confirmé par JOSE et GOOD qui observent une diminution de l'Immunité à médiation cellulaire en cas de restriction du régime en leucine (JOSE et GOOD, 1973).

Ultérieurement, l'effet d'une carence en Isoleucine et Valine induite par un excès de Leucine (CHEVALIER et ASCHKENASY, 1977) a été corrigé par 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.

Bien que BEISEL considère les altérations du métabolisme protéique comme la conséquence la plus importante (BEISEL, 1977) d'autres nutriments peuvent également interférer sur le système immunitaire, c'est le cas du zinc notamment (GOLDEN et al, 1977 ; CHANDRA et al, 1980).

Par ailleurs, une baisse pondérale du thymus est observée avec les acides gras polyinsaturés qui pourraient agir par l'intermédiaire de l'acide arachidonique précurseur des prostaglandines de la série 2 et entre autres de la PGE2 qui possède une action inhibitrice sur la production d'Interleukine 1 (BEISEL, 1982 ; PASCAUD et al, 1985). Cependant en cas de MPE, les concentrations en acides gras polyinsaturés et en acide arachidonique sont significativement abaissées (KOLETZKO et al, 1986).

En ce qui concerne les principaux nutriments, beaucoup d'études descriptives ont été faites et ont fait l'objet d'analyses bibliographiques récentes (CHANDRA et NEWBERNE, 1977 ; BEISEL, 1982 ; KEUSCH et al, 1983 ...)

#### IV - CONCLUSION

Si pour l'OMS, la prévalence de la MPE infantile au niveau mondial est de l'ordre de 100 millions, c'est un chiffre du même ordre que l'on peut fournir concernant le nombre d'enfants susceptibles d'être atteints ou déjà atteints d'un déficit immunitaire. Ce déficit immunitaire secondaire à la MPE se répercute beaucoup plus sur l'immunité à médiation cellulaire que sur l'immunité humorale. L'atteinte préférentielle de l'immunité cellulaire s'expliquerait par la forte involution du thymus, organe clé de l'immunité, qui en cas de MPE, est l'organe le plus précocement et le plus gravement atteint et par une atteinte fonctionnelle de la sécrétion d'hormones lymphodifférenciatrices.

Ce dysfonctionnement du système immunitaire entraîne une diminution de la résistance aux agents pathogènes et prédispose ainsi l'enfant malnutri aux infections dont la durée et la gravité se trouvent augmentées.

Une lutte efficace contre la MPE passe par la rupture de ce cercle vicieux que constitue la triade, Infection - Malnutrition - Déficit immunitaire où meure un enfant toutes les deux secondes.

V - BIBLIOGRAPHIE

- ALLEYNE, C.A. et al.  
in Protein energy malnutrition, ed by WITEHEAD, R.G.,  
London, Edward Arnold 1977. pp. 8-24.
- ANTENER, I., VERWILGHEN, A.M., VANGEERT, C., MAURON, J.  
Acta. Tropica. 1977, 34, pp. 331-354.
- ANTENER, I. TONNEY, G., VERWILGHEN, A.M. and MAURON, J.  
Int. J. Vit. Nutr. Res. 1981, 51 (1), pp. 64-78.
- ANTIA, A.W., McFARLANE, H. and SOOTHILL, J.F.  
Arch. Dis. Child. 1968, 43, pp. 459-
- ARNHOLD, R.  
J. Trop. Pediatr. 1969, 15, pp. 243-247
- ASCHKENASY, A.  
C.R. Soc. Biologie, 1964a, 158 (3), pp. 479-483.
- ASCHKENASY, A.  
C.R. Soc. Biologie, 1964b, 158, pp. 708, cité par ASCHKENASY, 1971.
- ASCHKENASY, A.  
Nutrition et hématopose, Paris, Editions du CNRS, 1971.
- ASCHKENASY, A.  
Symbioses, 1973, 5 (4), pp. 277-299.
- ASCHKENASY, A.  
J. Nutr. 1979, 109, pp. 1214-1222.
- AUTRET, M.  
Encycl. Med. Chir. (Paris) Nutrition 10309 A 10, 2 1981.
- BACH, J.F. et al.  
Lancet, 1972, 2, pp. 1056-1058.
- BACH, J.F.  
Nouv. Press. Med. 1974, 3 (10), pp. 571-
- BANG, B.G, MAHALANOBIS, D., MUKHERJEE, K.L., and BANG, F.B.  
Proceed. Soc. Exp. Biol. Med. 1975, 149, pp. 199-202.
- BASTENIE, P.A.  
Enseignement de la guerre 1939-45 dans le domaine de la nutrition.  
In BIGWOOD, E.J. Paris, Masson. 1947, pp. 231-246.
- BEATON, G.H. and BENGGA, J.M. (ed.)  
Nutrition in preventive medicine.  
Genève, OMS, 1976, cité par AUTRET, 1981
- BEAU, G.  
Paris, Seuil, 1965, Rayon de la Science n° 23, pp. 50-53.
- BEISEL, W.R.  
Am. J. Clin. Nutr. 1977, 30 (8), pp. 1236-1247.
- BEISEL, W.R.  
Am. J. Clin. Nutr. 1982, 35 (2), suppl. pp. 417-468
- BELL, R.G. et al  
Am. J. Clin. Nutr. 1976, 29 '4), pp. 392-397.
- CHANDRA, R.K.  
Br. Med. J. 1975a, 2, pp. 583-585.
- CHANDRA, R.K.  
Arch. Dis. Childh. 1975b, 50 (3), pp. 225-229.
- CHANDRA, R.K.  
Acta. Pediatr. Scand. 1979a, 68, pp. 841-845.
- CHANDRA, R.K.  
Clin. Exp. Immunol. 1979b, 38, pp. 228-230.
- CHANDRA, R.K.  
Nutr. Rev. 1981, 39 (6) pp. 225-231.
- CHANDRA, R.K.  
Clin. Exp. Immunol. 1983, 51, pp. 126-132.
- CHANDRA, R.K. and DESAI, H.N.  
in Nutrition in Health and Disease and international Development.  
New-York, Alan R. Liss Inc. 1981, pp. 463-466.

CHANDRA, R.K., HERESI, G. and AU, B.  
*Clin. Exp. Immunol.* 1980, 42, pp. 332-335

CHANDRA, R.K. and NEWBERNE, P.M.  
 New-York, Plenum Press, 1977. *Nutrition, Imunity and infection.*

CHEVALIER, Ph., and ASCHKENASY, A.  
*Am. J. Clin. Nutr.* 1977, 30 (10), pp. 1645-1654.

CHEVALIER, Ph., DELPEUCH, F., CORNU, A., et JOSEPH, A.  
*C.R. Acad. Sci. Paris. Série D*, 1979, 288, pp. 267-270.

CHOUDHRY, M. and RAO, K.V.  
*Ind. J. Nutr. Diet.* 1984, 21 (1), pp. 1-8.

CRAVIOTO, J. et DE LICARDIE, E.R.  
*P.U.F. Revue Tiers Monde*, 1975 16 (63), pp. 525-550

DARDENNE, M. et al.  
*Immunol.* 1974, 27, pp. 299-

DARDENNE, M. et al.  
*C.R. Acad. Sc. Paris.* 1981, t. 292, IV, pp. 793-

DELPEUCH, F., CORNU, A. et CHEVALIER, Ph.  
*Ann. Nutr. Alim.* 1979, 33, pp. 429-441.

DELPEUCH, F., CORNU, A., and CHEVALIER, Ph.  
*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1980a, 74 (2), pp. 192-196.

DELPEUCH, F., CORNU, A. and CHEVALIER, Ph.  
*Br. J. Nutr.* 1980b, 43, pp. 375-379.

DESCHAUX, P. et FONTANGES, R.  
*Ann. Endocrinol.* 1978, 29, pp. 23-40.

DIWANY, M., GABR, M., El HAWARY, M.E.S. et El DALI, M.  
*Rev. Internat. Pediatr.* 1972, 24, pp. 49-

DOUGLAS, S.O. and SCHOPFER, K.  
*Clin. Exp. Immunol.*, 1974, 17, pp. 121-128.

DUTERTRE, J., HADDAD, F. PAUL, O. et BADOUAL, J.  
*Courrier, CIE*, 1976, 26, pp. 121-123.

EDELMAN, R., SUSKIND, R., OLSON, R.E. and SIRISINHA, S.  
*The Lancet*, 1973 (March 10), pp. 506-508.

FAULK, W.P., PINTO PAES, R. and MARIGO, C.  
*Proc. Nutr. Soc.* 1976, 35, pp. 253-261.

FORBES, G.B. and BRUINING, G.J.  
*Am. J. Clin. Nutr.*, 1976, 29 (12), pp. 1359-1366.

GHISOLFI, J. et al.  
*Pediatr. Res.* 1978, 12, pp. 912-917.

GOLDEN, M.H.N., JACKSON, A.A. and GOLDEN, B.E.  
*The Lancet*, 1977, 19 november, pp. 1057-1059.

GOMEZ, F. and al.  
*J. Trop. Ped.* 1956, 2, pp. 77-83.

GOPALAN, C.  
 in *Protein Calorie malnutrition. A Nestlé Foundation Symposium*  
 Von MURALT, A. Berlin, Spinger-Verlag. 1969, pp. 77-85.

HALLER, L., ZUBLER, R.H. and LAMBERT, P.H.  
*Clin. Exp. Immunol.* 1978, 34, pp. 248-252.

HAY, R.W., WHITEHEAD, R.G. and SPICER, C.C.  
*Lancet*, 1975, 2 (7932) pp. 427-429.

HEYMSFIELD, S.O. et al.  
*Am. J. Clin. Nutr.* 1983, 37 (3), pp. 478-494.

HOLT, L.E. et al.  
*Lancet*, 1963, 2 pp. 1342-

INGENBLEEK, Y. DE VISSCHER, M. and DE NAYER, Ph.  
*Lancet*, 1972, (July 15), pp. 106-109.

INGENBLEEK, Y. et al.  
*Clin. Chem. Acta.* 1975, 63 (1) pp. 61-67.

JAMBON, B. et al.  
*J. Immunol.* 1981, 127 (5), pp. 2055-2059.

JAMBON, B. et al.  
 Texte proposé à l'*Am. J. Clin. Nutr.* 1986.

- JELLIFFE, E.F.P., and JELLIFFE, D.B.  
*J. Trop. Pediatr.* 1969a, 15, pp. 209-212.
- JELLIFFE, D.B.  
Genève, OMS, 1969b. Monographie n° 53
- JOSE, D.G. and GOOD, R.A.  
*J. Exp. Med.* 1973, 137, pp. 1-9.
- KANAWATI, A.A. and McLAREN, D.S.  
*Nature*, 1970, 228, pp. 573-575.
- KENDALL, M.D., JOHNSON, H.R.M., and SINGH, J.  
*J. Anat.* 1980, 131 (3), pp. 485-499.
- KEUSCH, G.T., WILSON, C.S. and WAKSAL, S.D.  
in *Advances in Host defense mechanisms*. Vol.2, Ed. by GALLIN, J.I. and FAUCI, A.S. New-York, Raven Press, 1983, pp. 275-359.
- KIELMANN, A.A., and CURCIO, L.M.  
*Bull. W.H.O.*, 1979, 59 (1), pp. 113-121.
- KOLETZKO, B., ABIODUN, P.O., LARYEA, M.D. and BREMER, H.J.  
*Eur. J. Pediatr.* 1986, 145, pp. 109-115.
- KUSHNER, I.  
*Ann. NY. Acad. Sci.* 1982, 77 (8923/0389), pp. 39-48.
- LONG, C.L. et al.  
*Metabolism*, 1975, 24 (8), pp. 929-935.
- MAHALANOBIS, D. et al  
*Am. J. Clin. Nutr.* 1979, 32 (5) pp. 992-996.
- MASSE-RAIMBAULT, A.M.  
*Enfant Milieu Tropical*, 1982, n° 138-139-140
- McFARLANE, H.  
*Proc. Nutr. Soc.* 1976, 35, pp. 263-272.
- McFARLANE, H. et al.  
*Trop. Geogr. Med.* 1970, 22, pp. 61-64.
- McMURRAY, D.N., WATSON, R.R. and REYES, M.A.  
*Am. J. Clin. Nutr.* 1981, 34 (10), pp. 2117-2126.
- MUNRO, H.N., and YOUNG, V.R.  
*Am. J. Clin. Nutr.* 1978, 31, pp. 1608-1614
- MURGO, A.J.  
*Neuroendocrinol. Lett.* 1986, 8 (2), pp. 79-85.
- NCHS  
US Department of Health, Rockville, MD, HRA 1976, 25 (3), pp. 76-1120.
- NEUMANN, C., et al.  
*Am. J. Clin. Nutr.* 1975, 28, pp. 89-104.
- OMS  
Genève, OMS, 1971 (Rapport technique n° 477).
- OMS.  
*Mesure des modifications de l'état nutritionnel*, Genève, OMS, 1983.
- PASCAUD, A., BEN NASSER, I., BRIDONNEAU, P. et PASCAUD, M.  
*Cah. Nutr. Diet.* 1985, 20 (6), pp. 443-450.
- PURTILO, D.T., RIGAS, R.S., EVANS, R. and NEAFIE, R.C.  
*Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1976, 25 (2) pp. 229-232.
- RAZBAN, S.Z. et al.  
*J. Trop. Med. Hyg.* 1975, 78, pp. 264-266.
- REEDS, P.J., and LADITAN, A.O.  
*Br. J. Nutr.* 1976, 36 pp. 255-263.
- REDDY, V., RAGHWRAMULU, N. and BHASKARAM, C.  
*Arch. Dis. Childh.* 1976, 51, pp. 871-874.
- ROSEN, E.W. et al.  
*Arch. Dis. Childh.* 1975, 50 (3), pp. 220-224.
- RUTISHAUSER, J.H.E. and WHITEHEAD, R.G.  
*Br. J. Nutr.* 1969, 23, pp. 1-13.
- SCHELP, F.P. et al.  
*Br. J. Nutr.* 1976, 35, pp. 211-222.
- SCHOPFER, K. and DOUGLAS, S.D.  
*Clin. Immunol. Immunopathol.* 1976a, 5, pp. 21-30.

SCHOPFER, K. and DOUGLAS, S.D.  
 Br. J. Haematol., 1976b, 32, pp. 282-284.  
 SCRIMSHAW, N.S. et al  
 Genève, OMS, 1971, Monographie n° 57  
 SELYE, H.  
 Brit. J. Exper. Path. 1936, 17, pp. 234, cité par ASCHKENASY, 1971.  
 SETH, V. and CHANDRA, R.K.  
 Arch. Dis. Childh., 1972, 47, pp. 282-284.  
 SINHA, D.P. and BANG, F.B.  
 The Lancet, 1976, (September 11), pp. 531-534.  
 SMITH, F.R. et al.  
 Am. J. Clin. Nutr. 1973, 26 pp. 973-  
 SMITH, R. et al.  
 Am. J. Clin. Nutr. 1975, 28, pp. 732-738.  
 SMYTHE, P.M. et al.  
 Lancet, 1971, 2 (3 octobre), pp. 939-944.  
 STIMSON, W.M. and CRILLY, P.J.  
 Immunology, 1981, 44, pp. 401-407.  
 TRELSTAO, R.  
 La Recherche, 1981, 12 (120), pp. 312-321.  
 TROWBRIDGE, F.L., HINER, C.D. and ROBERTSON, A.D.  
 Am. J. Clin. Nutr. 1982, 36 (10), pp. 691-696.  
 ULMANN, A., TEUTSCH, G. et PHILIBERT, D.  
 Pour la Science, 1986, (février), pp. 64-73.  
 VAN DEN MIREN, L.  
 in BIGWOOD, E.J. Enseignement de la guerre 1939-45, dans le domaine de la  
 Nutrition, Paris, Masson. 1947, pp. 378-382.  
 VITERI, F.E. y BEHAR, M.  
 Boletín de la oficina sanitaria panamericana, 1975, 24 (4) pp. 564-574.  
 WADE, S. et al.  
 Am. J. Clin. Nutr. 1985, 42 (8), pp. 275-280.  
 WATERLOW, J.C.  
 Br. Med. J. 1972, sept. pp. 566-569.  
 WATSON, R.R., McMURRAY, D.N., MARTIN, P. and REYES, M.A.  
 Am. J. Clin. Nutr. 1985, 42 (8), pp. 281-288.  
 WATTS, T.  
 J. Trop. Pediatr. 1969, (December), pp. 155-158.  
 WENCLEWSKI, A., NGWANZA, I. et NKONKO-KAKOY, A.R.  
 Afr. Med. 1972, 11 (100), pp. 481-483.  
 WHITEHEAD, R.G.  
 Lancet, 1965, (September 18), pp. 567-  
 WHITEHEAD, R.G.  
 Am. J. Clin. Nutr. 1977, 30, pp. 1281-1284.  
 WHITEHEAD, R.G.  
 Med. Hyg. 1978, 36, pp. 254-258.  
 WHITEHEAD, R.G. and DEAN, R.F.A.  
 Am. J. Clin. Nutr. 1964, 14 (6), pp. 313-330.  
 WILLIAMSON, D.H., FARRELL, R., KERR, A. and SMITH, R.  
 Clin. Sci. Molec. Med. 1977, 52, pp. 527-533.  
 YOUINO, P., GARRE, M. and BOLES, J.M.  
 Med. Mal. Infect. 1985, 5, pp. 181-187.  
 ZERFAS, A.I., SHORR, I.J. and NEUMANN, C.G.  
 Pediatr. Clin. N. Am. 1977, 24 (1), pp. 253-272.  
 ZIEGLER, O.  
 Thèse, Faculté de Médecine de l'Université de Nancy I, le 13 juin 1983.

Chevalier Philippe (1986)

Malnutrition protéino-énergétique et immunité

Montpellier : ORSTOM, 15 p. multigr

Colloque de la Fédération Française de Nutrition, Paris (FRA),  
1986/10/10-08