

Réhabilitation immunonutritionnelle d'enfants atteints de malnutrition sévère

Philippe Chevalier, Ricardo Sevilla, Lourdes Zalles, Edgar Sejas, Guadalupe Belmonte, Gérard Parent, Bernard Jambon (†)

Plus de 12 millions d'enfants des pays en développement meurent chaque année à cause des infections et des maladies parasitaires. Une analyse récente, portant sur les données de 53 pays, indique que 56% des décès, soit 6,7 millions d'enfants, sont attribuables aux effets potentialisateurs de la malnutrition sur les maladies infectieuses [1].

Les conséquences, en termes de mortalité infantile, de la synergie malnutrition-infection sont encore plus évidentes dès qu'il s'agit d'enfants atteints de malnutrition protéino-énergétique sévère. De très nombreux travaux [2-4] ont mis en évidence, chez l'enfant souffrant de dénutrition, un dysfonctionnement du système immunitaire, véritable syndrome d'immunodéficience acquise nutritionnelle, ou Sidan [5], qui affecte des millions de personnes dans les pays en développement.

Ce déficit immunitaire de l'enfant souffrant de dénutrition, élément clé du cercle vicieux malnutrition-immunodépression-infection, qu'il faut obligatoirement rompre pour sauver ceux qui en sont atteints, est rarement pris en compte au cours de la réhabilitation nutritionnelle. Ceci expliquerait en partie la mor-

talité encore trop élevée [6], malgré la mise au point de traitements nutritionnels performants [7, 8] et la création de Centres de récupération nutritionnelle (CRN) [9, 10].

Le traitement classique de la malnutrition protéino-énergétique, fondé uniquement sur une diététique adaptée aux besoins de l'enfant souffrant de dénutrition, expliquerait la faillite à court terme d'un tel traitement. De même, l'atteinte d'une valeur anthropométrique seuil comme seul critère de sortie ou de fin de traitement, sans prendre en compte les séquelles au niveau du système immunitaire ou du développement mental, expliquerait le nombre élevé de rechutes et la faillite à moyen ou long terme du traitement.

Notre démarche a donc été de considérer un enfant atteint de malnutrition protéino-énergétique sévère comme apparemment sain (« récupéré ») non seulement si nous pouvions constater qu'il était guéri sur le plan clinique et en voie de « normalisation » anthropométrique, mais aussi « récupéré » au niveau immunologique et psychologique [11]. Ceci nous a amené à créer, en Bolivie, un Centre pour la récupération immunitaire et nutritionnelle (CRIN), au sein de l'hôpital materno-infantile German Urquidi de Cochabamba, troisième ville du pays située dans la zone des hautes vallées andines (2 400 m d'altitude).

À travers l'analyse de trois études menées en milieu hospitalier dont les résultats ont été publiés, nous avons cherché à représenter notre problématique de recherche, en partant du constat initial

de déficit immunitaire chez l'enfant souffrant de dénutrition pour arriver à la mise en évidence d'un déphasage entre les récupérations nutritionnelle et immunitaire, ainsi que la possibilité d'accélérer la récupération immunitaire de telle sorte qu'elle coïncide avec celles clinique et nutritionnelle.

Sujets et méthodes

Les enfants, sujets des études décrites ci-après, font partie de l'ensemble des enfants admis au CRIN de janvier 1989 à juillet 1993 et recrutés parmi les enfants de 6 mois à 6 ans hospitalisés à l'hôpital materno-infantile German Urquidi de Cochabamba. Le recrutement s'est effectué avec le consentement écrit (ou devant témoin) des parents pour une durée de neuf semaines d'hospitalisation après approbation du protocole de traitement par le comité d'éthique de l'hôpital.

Il s'agit généralement d'enfants provenant des zones suburbaines défavorisées de Cochabamba, caractéristiques au niveau socio-économique de familles à très faibles revenus et vivant dans des conditions misérables (absence d'hygiène, habitat surpeuplé). Beaucoup d'enfants sont issus de familles déstructurées et ont subi un sevrage brutal et précoce.

Le diagnostic initial de malnutrition grave lors de l'hospitalisation (clinique et classification de Gomez) qui a servi de critère de recrutement a été vérifié, dès

P. Chevalier, G. Parent : ORSTOM, Laboratoire de nutrition tropicale, BP 5045, 34032 Montpellier cedex 2, France.
R. Sevilla, L. Zalles, E. Sejas, G. Belmonte : CRIN, Facultad de Medicina, UMSS, CP 3119, Cochabamba, Bolivie.

Tirés à part : P. Chevalier

Fonds Documentaire ORSTOM



010007394

l'entrée des enfants dans le service, par la présence ou non des signes cliniques suivants : présence d'œdème, perte de tissu sous-cutané, fonte musculaire [12], et le type de malnutrition – kwashiorkor (photo 1), forme mixte ou marasme – a été déterminé. Pour confirmer le diagnostic au niveau anthropométrique, nous avons utilisé :

- l'indicateur poids en fonction de la taille et le seuil, fixé par l'OMS [13], de – 2 écarts-types (ou déviation standard, SD) au-dessous duquel un enfant est considéré comme souffrant de dénutrition ;
- l'indice de Kanawati et MacLaren [14], ou rapport des périmètres brachio-céphalique, d'usage facile et de meilleur diagnostic en cas d'œdème des membres inférieurs.

Devant une maladie multicausale comme la dénutrition, nous avons résumé l'approche multidisciplinaire du CRIN par l'acronyme CLAPSEN pour : clinique, laboratoire, anthropométrie, psychologie, sociologie, éducation et soins infirmiers (de l'espagnol : *enfermera*) et nutrition.

Dès l'admission au CRIN, les enfants bénéficient d'un examen clinique approfondi et d'une prise en charge par la totalité de l'équipe soignante.

Au niveau anthropométrique, de manière hebdomadaire à partir de l'admission, nous avons effectué les mesures suivantes : poids, taille, périmètres brachial et céphalique. Nous avons retenu également le pli cutané tricipital (PCT) et la superficie ostéo-musculaire (SOM) comme indicateurs des masses grasses et musculaires et, indirectement, des réserves énergétiques et protéiques [15, 16].

Au niveau immunologique, nous avons effectué, dès l'entrée dans le service puis de façon hebdomadaire, une échographie du thymus avec un appareil portable (Aloka, SSD210, Tokyo) équipé d'une sonde pédiatrique linéaire de 5 MHz [17]. Un test d'hypersensibilité à la tuberculine a été effectué avec le Monotest (Institut Mérieux, Lyon) sur la face interne du bras gauche chez les enfants préalablement vaccinés (BCG) et le diamètre d'induration a été mesuré 48 heures plus tard.

Parallèlement à la mesure échographique, à l'entrée dans le service ainsi qu'aux semaines 5 et 9, les sous-populations des lymphocytes du sang périphérique ont été analysées par immunofluorescence indirecte à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques des marqueurs CD3 pour les lymphocytes T matures, CD4 pour les lymphocytes T auxiliaires, CD8 pour les



Photo 1. Enfant présentant un kwashiorkor (cliché P. Chevalier).

Photo 1. Child suffering from kwashiorkor.

lymphocytes T cytotoxiques et suppresseurs, CD1a pour les lymphocytes immatures et CD21 pour les lymphocytes B (réactifs Ortho Mune, Roissy).

Le test d'incubation *in vitro* a été effectué sur une suspension cellulaire ajustée à 10^7 cellules/millilitre divisée en aliquots identiques incubés pendant deux heures en présence du milieu de culture seul : RPMI-1640 (Gibco, Gaithersburg, MD) ou RPMI-1640 + thymuline (Choay, Paris).

Au niveau psychologique, les enfants ont été suivis dès leur admission et ont bénéficié d'un programme de stimulation élaboré par le psychologue de l'équipe, adapté à leur niveau de développement psychomoteur et inspiré des techniques mises en place dans les centres chiliens [18].

Sur le plan nutritionnel, les enfants ont reçu, au cours des deux mois passés dans le CRIN, un modèle diététique structuré en quatre étapes [19] :

- phase aiguë (1 semaine environ) : mélange de lait pauvre en lactose, huile et sucre correspondant à un apport calorico-protéique de 90 à 150 kilocalories et de 1 à 2,5 grammes de protéines par kilogramme de poids corporel et par jour, selon le type de dénutrition. L'alimentation est fractionnée en six à douze prises (moyenne sept) en 24 heures, s'échelonnant entre 4 heures et 21 heures dans le cas de sept prises journalières ;

- phase de transition (1 semaine environ) : apport calorico-protéique croissant ;

- phase de « bombardement calorico-protéique » (6 semaines environ) : apport calorico-protéique de 200 kilocalories et 5 grammes de protéines par kilogramme de poids corporel et par jour avec une distribution fractionnée en sept prises

journalières échelonnées entre 4 heures et 21 heures ;

- phase de préparation à la sortie (1 semaine environ) : diminution progressive des apports et suppression des aliments lactés à 4 heures et 21 heures, afin de se rapprocher au mieux des conditions d'alimentation habituelles de l'enfant.

Le groupe supplémenté a reçu, dès son admission, un supplément de 2 milligrammes de zinc élément par kilogramme de poids corporel et par jour, incorporé à la prise alimentaire du milieu de matinée.

De plus amples informations peuvent être obtenues (auprès des études citées en références) sur les aspects cliniques, psychologiques, sociologiques et infirmiers [11], sur le principe d'un traitement intégral de la dénutrition [20, 21] et sur le modèle diététique en quatre étapes [19]. Faute de pouvoir relater l'expérience dans tous ces domaines, nous ne présenterons que les principaux résultats obtenus concernant la réhabilitation immunonutritionnelle.

Résultats

Bilan immunitaire initial de l'enfant souffrant de dénutrition

Une étude préliminaire menée en Bolivie, sur un échantillon d'enfants des deux sexes âgés de 6 à 75 mois, vivant en milieu rural et exempts de pathologies spécifiques, a confirmé les relations, déjà observées au Sénégal par Ricard [22],

entre la dégradation progressive de l'état nutritionnel mesurée par l'anthropométrie et l'image échographique de l'épaisseur du lobe gauche du thymus retenue comme estimation de la taille du thymus (tableau 1).

À partir de ces résultats, nous avons déterminé la surface moyenne du lobe thymique gauche chez des enfants de moins de 5 ans considérés comme bien nourris selon la classification de Waterlow [23], avec un poids selon la taille supérieur à 90 % de la médiane NCHS (National Center for Health Statistics) et un poids selon la taille/âge supérieur à 90 % de la médiane NCHS [24]. Cette valeur de superficie thymique (350 mm²) a été prise comme valeur moyenne normale et comme le seuil à atteindre à partir duquel on peut considérer un enfant souffrant de dénutrition comme « récupéré » sur le plan immunitaire.

Nous avons confirmé également l'existence d'un gradient d'involution thymique en fonction de la gravité de l'état nutritionnel observé par Maire [25] au Sénégal et montré l'involution du thymus selon des points de coupure significatifs des paramètres anthropométriques [24]. L'étude transversale menée en milieu hospitalier a permis d'établir les valeurs de base des paramètres anthropométriques et immunologiques chez des enfants souffrant de dénutrition hospitalisés dans les deux hôpitaux pédiatriques de Cochabamba par comparaison avec un groupe d'enfants témoins vus en consultation externe [26].

Le test d'hypersensibilité retardée (HSR) utilisé pour cette étude a été abandonné compte tenu de sa faible valeur diagnostique. Parmi 42 enfants souffrant de dénutrition, 28 étaient vaccinés par le BCG: 21 présentaient une absence de réaction à la tuberculine et les 7 autres une induration inférieure à 4 millimètres de diamètre.

Indépendamment de toute différenciation clinique, il existe une atrophie thymique importante chez les enfants souffrant de dénutrition sévère. Malgré la forte variabilité des mesures échographiques (difficulté de fixer l'image au même moment en fonction des contractions cardiaques), la différence de superficie de l'image échographique du lobe gauche thymique entre enfants souffrant de dénutrition et témoins est très significative (photo 2), le rapport de superficie entre les deux groupes variant pratiquement de 1 à 10 (48,1 contre 446,3).

Tableau 1

Superficie du lobe thymique gauche (mm²) selon la classification de Waterlow (moyenne ± écart-type)

Paramètres anthropométriques	Taille (âge) ≥ 90 % médiane	t	Taille (âge) < 90 % médiane
Poids (taille) ≥ 90 % médiane	349,2 ± 145,5 (n = 87)	NS	328,2 ± 153,5 (n = 22)
Test t de Student	**		*
Poids (taille) > 90 % médiane	249,8 ± 110,8 (n = 17)	NS	199,0 ± 127,9 (n = 10)

Seuil de signification, test t de Student: NS = non significatif; * p < 0,05; ** p < 0,01.

Value of measuring thymus area for Waterlow anthropometric classification (mean ± SD)

La malnutrition protéino-énergétique se caractérise, au niveau des sous-populations lymphocytaires, par un taux significativement abaissé de lymphocytes matures CD3 (51,3 au lieu de 61,7%), de lymphocytes auxiliaires CD4 (37,8 au lieu de 41,7%) et par un taux de lymphocytes immatures CD1 trois à quatre fois plus élevé chez les enfants souffrant de dénutrition (27,7 au lieu de 7,8 %). Il n'existe pas d'effet au niveau des lymphocytes B CD21 (tableaux 2 et 3). L'incubation *in vitro* de lymphocytes en présence de thymuline (Choay, Paris) diminue de moitié le taux de lymphocytes immatures CD1 provenant du sang périphérique des enfants souffrant de dénutrition et augmente significativement les sous-populations CD3, CD4 et CD8. Cette observation confirme l'existence d'un effet lympho-différenciateur de la thymuline [26]. Cependant, l'absence de double marquage ne nous a pas permis d'observer la baisse des lymphocytes immatures *via* la diminution du

marqueur CD1, ni l'augmentation simultanée des formes matures *via* les marqueurs CD3, CD4 et CD8.

Suivi immunitaire

Le suivi immunitaire selon les deux critères précédemment retenus (échographie du thymus et populations lymphocytaires) a été effectué au cours des neuf semaines d'hospitalisation au CRIN en fonction de l'évolution des principaux marqueurs anthropométriques de la récupération clinico-nutritionnelle [27]. De la cinétique de récupération des enfants souffrant de dénutrition selon les critères nutritionnels et immunologiques, plusieurs informations peuvent être tirées :

– au niveau anthropométrique, la récupération s'effectue essentiellement au cours des cinq premières semaines. Selon le critère de sortie communément admis (poids selon la taille), le seuil de -1 écart-type proche de 90 % de la médiane NCHS est atteint dès la cinquième semaine ;

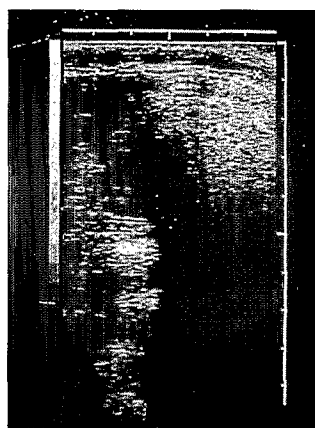
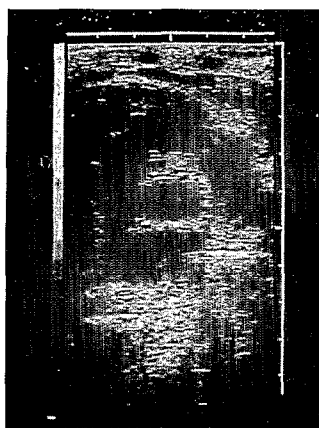


Photo 2. Échographie du thymus : à gauche, enfant normal, à droite, enfant souffrant de dénutrition (cliché P. Chevalier).

Photo 2. Thymus ultrasound scan. Left, in a normal child and right, a malnourished child.

Tableau 2**Paramètres anthropométriques des enfants hospitalisés (moyenne ± écart-type)**

État nutritionnel	Enfants souffrant de dénutrition	t	Témoins
Nombre de patients	42		15
Âge (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
Circonférence 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

Seuil de signification, test t de Student : *** p < 0,001.

Nutritional variables in hospitalized children (mean ± SD)**Tableau 3****Paramètres immunologiques des enfants hospitalisés (moyenne ± écart-type)**

Groupe	Enfants souffrant de dénutrition	t	Témoins
Effectif	42		15
Superficie lobe thymique (mm ²)	48,1 ± 4,7	***	446,3 ± 19,3
CD1a (%)	27,6 ± 7,5	***	7,8 ± 0,8
CD3 (%)	51,2 ± 6,5	***	61,7 ± 1,3
CD4 (%)	37,4 ± 9,1	NS	41,7 ± 1,3
CD8 (%)	31,2 ± 6,3	NS	27,3 ± 1,3
CD4/CD8 (%)	1,2 ± 0,4	**	1,5 ± 0,1
CD21 (%)	34,0 ± 7,2	NS	31,8 ± 0,9

Seuil de signification, test t de Student : NS = non significatif; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Thymic area and lymphocyte subpopulations in hospitalized children (mean ± SD)

— au niveau immunologique, le seuil « 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 (tableaux 4 et 5). La corrélation significative entre la diminution du nombre de lymphocytes CD1 et l'augmentation de la masse thymique ($r = -0,586$) confirme le rôle du thymus via l'effet de ses hormones sur la différenciation et la maturation lymphocytaires.

En dehors de l'aspect immunologique, les observations effectuées par le psychologue du groupe ont montré une récupé-

ration psychomotrice parallèle à la récupération immunitaire et l'atteinte, en deux mois, d'un seuil de « normalité » selon les critères fixés par l'équipe de psychologie (test de Denver modifié).

Discussion

Les deux études précédentes en milieu hospitalier (l'une transversale, l'autre longitudinale) confirment l'existence d'un déficit immunitaire secondaire à la malnutrition et d'un déphasage des vitesses de récupération, la réhabilitation immunitaire nécessitant pour le moins deux mois alors que la récupération clinico-nutritionnelle est acquise en un mois.

D'un point de vue éthique, ce déphasage

immunonutritionnel nous imposait le maintien d'un enfant souffrant de dénutrition au CRIN jusqu'à réhabilitation complète. En effet, la réimmersion dans un environnement hostile, favorisant le cercle vicieux dénutrition-immunodépression-infection, d'un enfant dont les défenses immunitaires n'ont pas atteint leur capacité maximale entraînerait très vraisemblablement une rechute. Pour tenter de minimiser le coût d'un tel traitement hospitalier ou péri-hospitalier tout en assurant une réhabilitation complète, nous avons cherché à diminuer le déphasage entre les vitesses de récupération nutritionnelle et immunitaire en accélérant la seconde.

Le thymus est un organe endocrine dont la zone épithéliale synthétise divers peptides : les hormones thymiques et, notamment, le facteur thymique sérique (actuellement thymuline) [28-30]. En cas de dénutrition, l'involution du thymus se traduit par une diminution de l'activité hormonale du facteur thymique sérique et de sa concentration intrathymique [31-33].

Pour pallier la fonction endocrine du thymus provisoirement défaillante, il était tentant de passer à une hormonothérapie de substitution, mais une médecine de luxe est totalement exclue dans un contexte où les enfants souffrant de dénutrition sont, en majorité, issus des classes les plus défavorisées des pays en développement. Nous avons donc réétudié la thymuline en considérant l'association du facteur thymique sérique et d'un atome de zinc qui lui confère sa structure biologique active [34].

Malgré de nombreux travaux concernant zinc et malnutrition d'une part, et zinc et immunité d'autre part, seules quelques équipes, telles celles du Tropical Medical Research Unit (TMRU) (Jamaïque) et de l'Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) (Chili), ont abordé l'effet du zinc sur l'immunité lors de la récupération d'une dénutrition [35-38]. L'étude de Golden *et al.* [39] 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'augmentation en volume du thymus, un supplément de zinc de 2 mg/kg/jour durant un minimum de quatre semaines a augmenté de manière significative l'ombre estimée de la masse thymique sur les clichés.

Au CRIN, nous disposons de deux outils plus performants : l'échographie du thy-

Tableau 4

Évolution des paramètres anthropométriques (moyenne ± écart-type)

Temps d'hospitalisation	Semaine 0	t	Semaine 5	t	Semaine 9
Effectif	45		44		44
Âge (mois)	16,4 ± 8,2		17,6 ± 8,3		18,6 ± 8,3
Poids (taille) (% NCHS)	79,1 ± 8,8	***	90,6 ± 9,6	NS	93,2 ± 16,8
Rapport bras/tête x 1 000	252,0 ± 34	***	284,0 ± 32,0	*	302,0 ± 31,0
Périmètre brachial (cm)	10,8 ± 1,8	***	12,4 ± 1,7	*	13,3 ± 1,8
Pli cutané tricipital (mm)	4,8 ± 2,0	***	6,7 ± 2,0	*	7,6 ± 2,0
Superficie ostéomusculaire (cm ²)	7,0 ± 1,9	***	8,6 ± 2,1	*	9,7 ± 2,4

Seuil de signification, test t de Student: NS = non significatif; * p < 0,05; *** p < 0,001.

Evolution of anthropometric variables during hospitalization in the CRIN (mean ± SD)

Tableau 5

Évolution des paramètres immunologiques (moyenne ± écart-type)

Temps d'hospitalisation	Semaine 0	t	Semaine 5	t	Semaine 9
Nombre d'enfants étudiés	44		38		37
Superficie thymus (mm ²)	38,9 ± 21,2	**	193,4 ± 114	***	348,7 ± 128
Nombre d'enfants étudiés	45		40		35
CD3 (%) RPMI	60,2 ± 5,6	***	64,9 ± 4,9	*	67,4 ± 4,1
CD1a (%) RPMI	28,3 ± 5,3	***	15,8 ± 4,7	***	10,5 ± 4,3
CD3 (%) RPMI + FTS-Zn	65,9 ± 5,3	NS	67,2 ± 11,5	NS	70,8 ± 3,8
CD1a (%) RPMI + FTS-Zn	14,5 ± 3,8	***	8,7 ± 2,5	***	5,3 ± 3,1

Seuil de signification, test t de Student: NS = non significatif; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.
RPMI: milieu de culture cellulaire (Gibco). FTS: facteur thymique sérique; Zn: zinc.

Evolution of immunological variables during hospitalization in the CRIN (mean ± SD)

mus et la détermination des sous-populations lymphocytaires. Nous avons donc décidé de suivre, chez l'enfant souffrant de dénutrition et à travers les paramètres immunitaires retenus, l'effet immunostimulant d'une supplémentation systématique en zinc. Nous avons apparié deux groupes d'enfants suivis au CRIN, l'un n'ayant pas bénéficié d'une supplémentation en zinc et l'autre si, selon les critères suivants: type clinique de dénutrition, sexe, âge et caractéristiques anthropométriques à l'admission. Par ailleurs, les traitements cliniques, psychologiques et diététiques ont été les mêmes pour tous les enfants ayant le même type de dénutrition [40]. Le régime standardisé distribué au CRIN apporte en moyenne 3,2 milligrammes de zinc par jour à un enfant de 7 kilogrammes, soit 0,46 mg/kg/j durant la phase dite de « bombardement calorico-protéique ». La quantité consommée est, en moyenne, de 90% des plats proposés, ce qui minore d'autant la quantité de zinc ingérée. Ce taux est voisin des

dernières propositions effectuées par le Joint WHO/UNICEF Consult on Complementary Feeding réuni à Montpellier en novembre 1995 (2,8 mg/j pour les enfants de 6 à 23 mois). Ces valeurs étant calculées en fonction des pertes estimées et des besoins pour la croissance chez un enfant sain, il est évident que les besoins sont fortement majorés en cas de phase de reconstitution du tissu musculaire.

La supplémentation en zinc à dose physiologique (2 mg/kg/jour) n'entraîne aucun effet visible sur la vitesse de récupération anthropométrique, la totalité des paramètres évoluant selon le même rythme (tableau 6).

En ce qui concerne l'immunité, le taux de lymphocytes matures (CD3) évolue de façon similaire au cours des deux mois d'hospitalisation chez les enfants témoins et ceux supplémentés. En revanche, 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.

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 [24], alors que neuf semaines sont nécessaires avec un traitement standard (tableau 7).

La supplémentation en zinc au cours des deux mois de traitement au CRIN n'a provoqué aucune amélioration notable de la récupération clinico-nutritionnelle mais a stimulé la récupération de la fonction immunitaire, de telle sorte qu'elle a pratiquement coïncidé avec la

Tableau 6**Effet d'un supplément de zinc sur la récupération nutritionnelle (moyenne ± écart-type)**

Groupe		Semaine 0	t	Semaine 5	t	Semaine 9
Âge (mois)		18,7 – 18,8		19,8		20,8
Effectifs des 2 groupes		32 – 32		32 – 32		26 – 26
HAM	Témoin	87,8 ± 4,5	NS	87,8 ± 4,4	NS	87,9 ± 3,7
	Supplément zinc	87,9 ± 5,6	NS	88,0 ± 5,2	NS	88,9 ± 4,4
WAM	Témoin	61,0 ± 10,9	***	71,8 ± 12,8	NS	75,4 ± 11,4
	Supplément zinc	60,3 ± 12,6	***	72,5 ± 10,5	NS	76,7 ± 10,0
WHM	Témoin	77,7 ± 7,7	***	91,0 ± 10,4	NS	94,9 ± 9,6
	Supplément zinc	76,9 ± 10,9	***	92,3 ± 9,4	NS	94,4 ± 8,2
Périmètre brachial (cm)	Témoin	10,9 ± 1,4	***	12,8 ± 1,6	NS	13,8 ± 1,5
	Supplément zinc	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
	Supplément zinc	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
	Supplément zinc	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
	Supplément zinc	7,4 ± 1,8	***	9,4 ± 2,0	*	10,4 ± 1,7

Seuil de signification, test *t* de Student: NS = non significatif; * *p* < 0,05; ** *p* < 0,01; *** *p* < 0,001.
HAM, WAM, WHM: taille selon l'âge, poids selon l'âge, poids selon la taille (% de la médiane NCHS).
PCT: pli cutané tricipital, SOM: superficie ostéo-musculaire.
Brach/céphal: rapport des périmètres x 1 000 (indice de Kanawati-Mac Laren).

Effects of zinc supplementation on anthropometric recovery (mean ± SD)**Tableau 7****Effet d'une supplémentation en zinc sur l'évolution des paramètres immunologiques: thymus (mm²) et sous-populations lymphocytaires (%) (moyenne ± écart-type)**

Groupe		Semaine 0	t	Semaine 5	t	Semaine 9
Thymus	Témoin	70,6 ± 56,6 (32)	***	229,3 ± 112,2 (26)	***	387,7 ± 119,9 (23)
Test <i>t</i>				***		*
Thymus	Supplément zinc	81,3 ± 41,9 (32)	***	362,2 ± 132,6 (26)	**	453,0 ± 83,0 (23)
CD3	Témoin	60,9 ± 5,1 (32)	***	65,7 ± 4,8 (31)	NS	65,5 ± 4,0 (30)
CD3	Supplément zinc	60,6 ± 5,3 (18)	*	65,1 ± 6,9 (15)	NS	67,8 ± 3,5 (13)
CD1	Témoin	29,9 ± 5,3 (28)	***	15,5 ± 4,0 (26)	**	11,1 ± 4,9 (21)
Test <i>t</i>				***		*
CD1	Supplément zinc	32,5 ± 7,6 (28)	***	10,1 ± 3,4 (26)	*	8,1 ± 2,7 (21)

Seuil de signification, test *t* de Student: NS = non significatif; * *p* < 0,05; ** *p* < 0,01; *** *p* < 0,001.
Les chiffres entre parenthèses représentent les effectifs des groupes.

Effects of zinc supplementation on immunological recovery (mean ± SD)

récupération nutritionnelle. En conséquence, un enfant souffrant de dénutrition et supplémenté pour un faible coût additionnel peut sortir du CRIN, après

un mois de traitement, les critères de récupération nutritionnelle et immunitaire étant alors atteints. Le bien-fondé de la capacité d'un enfant nutritionnelle-

ment sain et immunocompétent à affronter un milieu ambiant hostile pourrait faire l'objet d'une recherche ultérieure. Une étude partielle (non

Summary

Immune and nutritional recovery of severely malnourished children

P. Chevalier, R. Sevilla, L. Zalles, E. Sejas, G. Belmonte, G. Parent, B. Jambon (†)

In developing countries, more than 12 million children die each year from the combined effects of malnutrition and infection. Malnourished children have impaired cellular immunity and are particularly sensitive to opportunistic infections. However, immune recovery has rarely been investigated during nutritional rehabilitation. Indeed, mortality remains high during renutrition, and relapses are frequent. We established a center in Cochabamba, Bolivia, specifically to save these children by treating both clinical and nutritional problems and restoring immune function.

The CRIN (center for immuno-nutritional recovery) admits children with severe malnutrition from the Cochabamba suburban area. They are from low income families, in crowded living conditions with poor sanitation and are weaned early. Nutritional diagnosis was based on weight-for-height, arm to head circumference ratio and clinical examination for edema, loss of subcutaneous tissue and diminished muscle mass. The children were examined daily, and first treated for respiratory and intestinal infections. Sociological and psychological aspects were also included in our holistic approach to treating severe malnutrition.

Children received a four-stage diet lasting 2 months. During the initial phase (1 week) they were given an oil-sugar-milk based diet, with half lactose concentration, seven times a day. This supplied 1.5 to 2.5 g of protein and 120 to 150 kcal/kg of body weight, according to the PEM pattern. Protein and energy intake was then slowly increased during the transition phase (1 week). During the next, "calorific-protein bombing" phase (6 weeks) 5 g of protein and 200 kcal/kg of body weight were given daily, such that there was sufficient energy for protein accumulation. During the last, discharge phase (1 week), the protein and energy contents were slowly decreased.

Weight, height, arm and head circumferences, and triceps skin-fold thickness were measured weekly by standardized methods. Thymus size was assessed weekly by mediastinal ultrasound scanning with a portable scanner (ALOKA SSD-210 DXII, Tokyo) using a 5 MHz linear pediatric probe. Lymphocyte subpopulations in peripheral blood were investigated monthly using monoclonal antibodies.

Compared to controls, the malnourished group had severe involution of the thymus, a significantly higher proportion of circulating immature T lymphocytes and a lower proportion of mature T lymphocytes.

The two month longitudinal study showed that normal anthropometric values (90% NCHS weight for height) were recovered after one month of rehabilitation. However, immune recovery (thymic area of 350 mm²) required two months. This may explain the frequent relapses among malnourished children discharged after one month on the basis of "apparent nutritional health". Such children may remain immunodepressed, and should therefore be considered as high risk children.

To test an immunostimulatory treatment, we designed a historical cohort study of malnourished children who received 2 mg of zinc per day. The children were matched for age, sex, anthropometric criteria and nutritional status with malnourished control children (treated previously without zinc). Anthropometric recovery was obtained in both groups in one month. Children receiving zinc attained immunological recovery within one month, whereas children not receiving zinc took two months. Thus zinc hastened immunological recovery concomitant with nutritional recovery such that the duration of hospitalization could be halved: after one month of this immuno-nutritional treatment, malnourished children appear to be sufficiently healthy to face their pathogenic home environment.

Cahiers Santé 1995; 6: 201-8.

publiée) menée sur une centaine d'enfants du CRIN, suivis en extra-hospitalier pendant les dix mois suivant leur sortie, montre l'absence de rechutes.

Conclusion

La synergie malnutrition-infection et son impact sur la mortalité infantile impliquent la prise en compte des aspects immunologiques lors de la récupération nutritionnelle. Quelques règles simples peuvent être déduites des travaux précédemment exposés ou de travaux antérieurs et utilisées pour une récupération immunonutritionnelle :

- tout enfant souffrant de dénutrition est aussi un enfant immunodéprimé ;
- le déphasage des vitesses de récupération signifie qu'un enfant souffrant de dénutrition, considéré comme « récupéré » au bout d'un mois de séjour selon les critères clinico-nutritionnels proposés par les études publiées, est un enfant toujours immunodéprimé ;

- la récupération immunitaire peut être accélérée par un apport systématique de zinc afin de coïncider avec la récupération clinico-nutritionnelle et épargner le coût d'un mois de traitement supplémentaire.

Au niveau méthodologique, malgré une forte variabilité résiduelle, 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 la récupération (étude longitudinale). Il s'agit d'une technique non invasive et d'un coût de fonctionnement très faible qui permet de suivre, sans traumatisme pour l'enfant, l'évolution d'une glande qualifiée de « baromètre de la nutrition » (Simon, 1845, cité par Beisel [5]).

Au-delà des aspects purement cliniques, nutritionnels ou immunologiques, l'expérience menée au CRIN nous a démontré qu'il existe des aspects psychologiques et socio-économiques rarement pris en compte en nutrition pédiatrique pour qu'une réinsertion de l'enfant dans son milieu ambiant soit efficace en termes de non-rechute ou de diminution de l'incidence de la morbidité.

En fait, cette réhabilitation immunonutritionnelle incluant également les aspects sociaux et affectifs peut être considérée comme une réhabilitation intégrale et le CRIN est devenu un centre de récupération intégrale nutritionnelle ☐

Références

1. Pelletier DL, Frongillo EA, Schroeder DG, Habicht JP. The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. *Bull WHO* 1995 ; 73 : 443-9.
2. Smythe PM, Schonland M, Brereton-Stiles GG, et al. Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1971 ; 2 : 939-44.
3. Neumann CG, Lawlor Jr GJ, Stiehm ER, Swendseid ME. Immunologic responses in malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1975 ; 28 : 89-104.
4. Chandra RK. Protein-energy malnutrition and immunological responses. *J Nutr* 1992 ; 122 : 597-600.
5. Beisel WR. History of nutritional immunology: introduction and overview. *J Nutr* 1992 ; 122 : 591-6.
6. Maire B. La réhabilitation nutritionnelle. In : Marek T, éd. *Comment améliorer la contribution du secteur de la santé dans la lutte contre la malnutrition. Revue d'évaluation des projets en Afrique*. AFTHR, note technique n° 11. Washington : Banque mondiale, 1993 : 89-102.
7. Olson RE. 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 RE, éd. *Protein-calorie malnutrition*. New York : Academic Press, 1975 : 275-97.
8. Briend A, Maire B, Desjeux JF. La malnutrition protéino-énergétique dans les pays en voie de développement. In : Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O, eds. *Traité de nutrition pédiatrique*. Paris : Maloine, 1993 : 467-512.
9. Bengoa JM. Prevention of protein-calorie malnutrition. In : Olson RE, éd. *Protein-calorie malnutrition*. New York : Academic Press, 1975 : 448-9.
10. Waterlow JC. Treatment of severe PEM. In : Waterlow JC, éd. *Protein-energy malnutrition*. London : Edward Arnold, 1992 : 164-86.
11. Parent G, Chevalier P, San Miguel JI. *Del niño desnutrido a la comunidad, conclusiones y recomendaciones del SIRIN*. La Paz : ORSTOM, 1991 ; 70 p.
12. Brunser O, Donoso G, Flores H, et al. Marasmo y kwashiorkor. Dos entidades clínicas diferentes. In : Monckeberg F, éd. *Desnutrición infantil*. Santiago de Chile : INTA, 1990 : 13-34.
13. OMS. *Mesures des modifications de l'état nutritionnel*. Genève : OMS, 1983 ; 101 p.
14. Kanawati AA, McLaren DS. Assessment of marginal nutrition. *Nature* 1970 ; 228 : 573-5.
15. Frisancho AR. *Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status*. Ann Arbor : University of Michigan Press, 1990 ; 189 p.
16. Forbes GB, Brown MR, Griffiths HJL. Arm muscle plus bone area : anthropometry and CAT scan compared. *Am J Clin Nutr* 1988 ; 47 : 929-31.
17. Jambon B, Parent G, Maire B, et al. Le thymus et sa fonction comme indicateur du risque immunitaire dans la malnutrition infantile : intérêt diagnostique et thérapeutique. In : Lemonnier D, Ingenbleek Y, eds. *Les carences nutritionnelles dans les PVD*. Paris : Karthala-ACCT, 1989 : 202-17.
18. Monckeberg F, éd. *Desnutrición infantil : fisiopatología clínica, tratamiento y prevención. Nuestra experiencia y contribución*. Santiago de Chile : INTA-Creces, 1988 ; 171 p.
19. Chevalier P, Belmonte G. *Cuaderno de manejo alimentario-dietético para niños desnutridos*. La Paz : ORSTOM-IBBA-UMSS-MPSSP, 1993 ; 94 p.
20. Pelletier JG. Les malnutritions sévères : approche globale. *L'enfant en milieu tropical* 1993 ; 208-209 ; 85 p.

Résumé

Le déficit immunitaire de l'enfant souffrant de malnutrition est connu de longue date mais rarement pris en compte dans le processus de récupération nutritionnelle. Le Centre de réhabilitation immunonutritionnelle (CRIN) de Cochabamba (Bolivie) s'est donné comme objectif de restaurer les aspects clinico-nutritionnels et immunologiques lors du traitement d'enfants atteints de malnutrition sévère.

Les enfants admis au CRIN sont recrutés parmi ceux qui, âgés de 6 mois à 6 ans, séjournent à l'hôpital materno-infantile. Durant les deux mois de séjour dans le service, ils bénéficient d'un traitement global dispensé par une équipe pluridisciplinaire composée de pédiatres, d'immunologistes, de nutritionnistes, de psychologues et de sociologues.

La récupération nutritionnelle est basée sur un modèle diététique en quatre phases. Le suivi de ces enfants au niveau anthropométrique, immunologique (échographie du thymus et sous-populations lymphocytaires) et psychologique est assuré par l'équipe.

Les études menées au CRIN ont montré :

- une atteinte spécifique de l'immunité à médiation cellulaire avec involution thymique et taux élevé de lymphocytes immatures ;
- un déphasage entre les vitesses de récupération clinico-nutritionnelle et immunologique, qui explique en grande partie les rechutes observées dans la plupart des centres de récupération nutritionnelle ;
- une possibilité d'accélérer la récupération immunitaire grâce à un supplément journalier de zinc afin qu'elle coïncide avec la récupération nutritionnelle et permette une sortie plus rapide de l'enfant sans risque de rechute.

21. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, et al. Traitement de la dénutrition sévère, l'expérience bolivienne. *Orstom Actualités* 1995 ; 48 : 2-7.

22. Ricard D. *Exploration échographique du thymus et nutrition chez l'enfant en milieu tropical*. Thèse de doctorat en médecine, Université de Tours, 1985 ; 149 p.

23. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Brit Med J* 1972 ; 3 : 566-9.

24. Chevalier P, Choqueticlla F, Zembrana M, et al. Relación entre el tamaño del timo y los parámetros antropométricos en niños menores de 6 años. *Rev Chilena Nutr* 1988 ; 16 : 266 (abstract).

25. Maire B. *Prévalence de la malnutrition du jeune enfant : du probabiliste au réel*. Montpellier : Université de Montpellier II, 1990 ; 97 p.

26. Parent G, Chevalier P, Zalles L, et al. Thymulin (Zn-FTS) *in vitro* lympho-differentiating effects on lymphocyte subpopulations of severely malnourished children suffering from thymus atrophy. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 60 : 274-8.

27. Chevalier P, 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 ; 3 : 27-39.

28. Bach JF, Dardenne M, Bach MA. Exploration de la fonction thymique chez l'homme. I. Mise en évidence d'une hormone thymique circulante. *New Press Med* 1974 ; 3 : 575-80.

29. Dardenne M, Pléau JM, Blouquit JY, 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 : 477-82.

30. 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.

31. Chandra RK. Serum thymic hormone activity

in protein-energy malnutrition. *Clin Exp Immunol* 1979 ; 38 : 228-30.

32. Chandra RK. Numerical and functional deficiency in T helper cells in protein-energy malnutrition. *Clin Exp Immunol* 1983 ; 51 : 126-32.

33. Jambon B, Ziegler O, Maire B, et al. Thymulin (facteur thymique sérique) and zinc contents of the thymus glands of malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1988 ; 48 : 335-42.

34. Dardenne M, Pléau JM, Nabarra B, et al. Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 5370-3.

35. 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 : 602-8.

36. Schlesinger L, Arevalo M, Arredondo S, Diaz M, Lönnerdal B, Stekel A. Effect of a zinc-fortified formula on immunocompetence and growth of malnourished infants. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 56 : 491-8.

37. Gatheru Z, Kinoti S, Alwar J, Mwitwa M. Serum zinc levels in children with kwashiorkor aged one to three years at Kenyatta national hospital and the effect of zinc supplementation during recovery. *East Afr Med J* 1988 ; 65 : 670-9.

38. Sempertegui F, Estrella B, Correa E, et al. Effect of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equadorian children. *Eur J Clin Nutr* 1996 ; 50 : 42-6.

39. Golden MHN, Jackson AA, Golden BE. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. *Lancet* 1977 ; 2 : 1057-9.

40. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G. Effect on zinc supplementation on nutritional immune deficiency. *Nutr Research* 1996 ; 16 : 369-80.