

PROFIL PROTÉIQUE DANS LES ÉTATS DE MALNUTRITION DE L'ENFANT IVOIRIEN

Par D. MONNET (1), C. P. AHOUTY (1), K. A. MALAN (2) (4), A. Y. HOUENOU (3), A. TEBI (4) & A. E. YAPO (1) (5)

Measurement, recording and assessment of inflammatory process in pediatric patients malnourished.

Summary: Prospectively assessment of nutritional status, besides anthropometric parameters measurements, included determination of the following plasma proteins: albumin, transferrin, retinol-binding protein and thyroxine-binding prealbumin, usually regarded as useful indices of protein depletion states.

Patients' inflammatory or infectious diseases were investigated by measuring the two most reliable acute-phase reactants (orosomuroid and c-reactive protein). This study was conducted on a group of 56 pediatric patients malnourished and 54 age- and sex-matched healthy subjects as controls.

Data showed a higher prevalence of inflammatory process during the course of malnutrition as revealed progressive but severe alteration of the Pronostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) or $CRP \times \alpha 1\text{-GPA} / Alb \times TBPA$. On the other hand, kwashiorkor and marasmus seemed to be a precipitating cause of infectious or/and inflammatory process. We, therefore, conclude that the PINI scoring system should be for the pediatricians, a sensitive and precious tool allowing the correct follow-up of inflammatory pole in nutritional disorders in developing countries.

Résumé : Une étude prospective portant sur l'évaluation de l'état nutritionnel d'enfants ivoiriens âgés de moins de cinq ans a consisté, outre les mesures anthropométriques, à déterminer l'albumine, transferrine, retinol-binding protein et de la thyroxine-binding prealbumin.

L'état infectieux et/ou inflammatoire a été exploré par le dosage de la protéine c-réactive (CRP) et de l' $\alpha 1$ -glycoprotéine acide ($\alpha 1\text{-GPA}$). L'étude a porté sur 56 enfants malnutris comparativement à 54 enfants normonutris de même âge et présumés sains.

Les résultats ont montré une forte prévalence des états inflammatoires et/ou infectieux au cours de la malnutrition; 43 % d'élévation simultanée de la CRP et de l' $\alpha 1\text{-GPA}$ ont été observés contre 84 % si l'on considère isolément l' $\alpha 1\text{-GPA}$. L'incidence des perturbations du profil protéique et des infections associées est beaucoup plus importante dans la malnutrition sévère (kwashiorkor et/ou marasme) au cours de laquelle nous avons noté un index pronostique inflammatoire et nutritionnel (PINI) très élevé.

Cette étude préliminaire montre que la détermination du PINI pourrait permettre la détection du pôle inflammatoire ou infectieux dans la recherche des complications subcliniques dans les états de malnutrition.

La malnutrition peut résulter de deux mécanismes physiopathologiques différents. On distingue ainsi la dénutrition « endogène » et la « dénutrition exogène » (1, 2, 13, 19).

Les mécanismes de la dénutrition endogène impliquant les cytokines sont actuellement mieux connus (7, 13) dans bon nombre d'affections : cancers et maladies inflammatoires chroniques. En pédiatrie, toutes les pathologies aiguës de l'enfant entraî-

nent facilement un état de dénutrition avec hypercatabolisme, anorexie, diarrhée et vomissements.

La dénutrition exogène, beaucoup plus connue et fréquente, constitue une préoccupation permanente en matière de santé publique dans les pays en développement. Elle est liée à une carence d'apport en nutriments spécifiques (vitamines, oligo-éléments) souvent associée à une carence protéino-énergétique (19). Cependant ces deux types de malnutrition peuvent être associés (1).

Devant la fréquence et le pronostic très souvent défavorable, il est nécessaire de disposer de paramètres fiables, d'exécution rapide et facile. Les tests anthropométriques en pédiatrie gardent tout leur intérêt diagnostique et pronostique, en particulier chez

(1) Laboratoire de Biochimie, Faculté de Pharmacie, BP V34, Abidjan et Institut Pasteur, BP 490, Abidjan.

(2) Laboratoire de Chimie analytique, Faculté de Pharmacie, BP V34, Abidjan.

(3) CHU de Cocody, Service de Pédiatrie, BP V166, Abidjan.

(4) Service de Nutrition, INSP, Adjamé, BP V47, Abidjan.

(5) Manuscrit n° 1533. Accepté le 5 janvier 1995.

le très jeune enfant (6, 17, 19). Cependant sur le plan physiopathologique, la malnutrition se traduit par des perturbations métaboliques dont certains paramètres biochimiques notamment protéiques, peuvent être mesurés (5).

Dans cette étude prospective portant sur des enfants ivoiriens cliniquement malnutris, après avoir examiné le profil protéique « ciblé » de la malnutrition (5) : l'albumine (Alb), la transferrine (Tf), la retinol-binding protein (RBP) et la thyroxine-binding prealbumin (TBPA), nous avons recherché l'importance de l'implication de l'état inflammatoire et/ou infectieux associé par le dosage de la protéine c-réactive (CRP) et de l' α 1-glycoprotéine acide (α 1-GPA) (11, 12).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

L'étude a porté sur 56 enfants ivoiriens malnutris, âgés de 12 à 48 mois, recrutés à l'Institut national de santé publique d'Abidjan-Adjamé (INSP) parmi les enfants consultant pour une malnutrition.

A l'issue des examens clinique et anthropométrique, trois groupes ont été constitués (tableau I). Cette répartition est essentiellement basée sur les rapports poids/taille (P/T) et périmètre brachial/périmètre crânien (PB/PC) (6, 17, 19) et sur la présence d'œdèmes ou non. Ainsi parmi les 56 malnutris, 13 avaient une malnutrition mineure, 23 une malnutrition modérée et 20 une malnutrition sévère.

La diarrhée (25 cas dont 15 dans les malnutritions sévères) et les affections respiratoires (31 fois) ou ces deux affections associées (13 cas) ont été les pathologies les plus rencontrées. La candidose buccale a été retrouvée 6 fois sur les 20 malnutritions sévères, les stomatites (7 cas). Les furonculoses ont été notées 6 fois et la rougeole 6 fois. Le paludisme (*Plasmodium falciparum*), rarement recherché car les enfants étaient systématiquement sous prophylaxie antipaludéenne, a été retrouvé 5 fois sur les 21 cas de fièvre.

Cinquante-quatre enfants, âgés de 12 à 48 mois,

suis depuis la naissance dans le service de protection maternelle et infantile de l'INSP, normonutris et présumés sains ont constitué le groupe témoin.

Des prélèvements sanguins ont été effectués chez tous les enfants dans des tubes sans anticoagulant. Le sérum a été ensuite séparé et fractionné sous un volume de 0,5 ml puis congelé à -30° C. Les différentes protéines : l'Alb, Tf, RBP, TBPA, CRP et l' α 1-GPA ont été évaluées par la technique de l'immunodiffusion radiale selon Mancini (10) que nous avons adaptée (12).

L'étude statistique a utilisé le test U de Mann Whitney et l'analyse de corrélation entre les protéines a utilisé le coefficient r de Spearman.

RÉSULTATS

La protéine c-réactive (CRP) et l' α 1-glycoprotéine acide (α 1-GPA), deux protéines de la phase aiguë de l'inflammation, ont été déterminées afin de suivre l'état inflammatoire et/ou infectieux au cours de la malnutrition. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau II. Comparativement aux enfants normonutris présumés sains, les deux protéines sont augmentées chez les malnutris ($p < 0,05$ test U de Mann Whitney). Toutefois, on note que l' α 1-GPA présente des augmentations plus homogènes. Ce caractère inflammatoire est retrouvé 48 fois (85 %) si l'on considère l'une ou l'autre protéine et cliniquement une affection pathologique a été notée 32 fois (32 cas/56, soit 57 %).

L'incidence du degré de l'état nutritionnel sur l'état inflammatoire a été ensuite examinée. L'analyse permet de noter une élévation régulière et significative ($p < 0,05$ à $p < 0,01$) de la concentration sérique de la CRP et de l' α 1-GPA en fonction de l'état nutritionnel. Cette augmentation est d'autant plus importante que la malnutrition est plus sévère. De plus, ces altérations sont associées à une fréquence plus élevée d'affections intercurrentes (les pneumo-

Tab. I. — Répartition et caractéristiques de la population étudiée.

	NORMONUTRIS	MALNUTRIS				
		Mineurs	Modérés	Sévères		
				Kwashiokor	Marasme	Kw/Mar **
Effectif	54	13	23	10	7	3
Garçons	31	6	10	7	2	3
Filles	23	7	13	3	5	0
PB/PC	0,33 $\pm 0,02$	0,275 $\pm 0,020$	0,267 $\pm 0,020$	0,270 * $\pm 0,040$	0,231 $\pm 0,020$	0,230 $\pm 0,030$
Age (mois)	18,94 $\pm 6,73$	15,00 $\pm 4,24$	16,25 $\pm 4,83$	21,60 $\pm 3,50$	20,00 $\pm 7,46$	18,33 $\pm 0,57$

* : les rapports PB/PC sont sur-évalués du fait de la présence des œdèmes

** : Kwashiokor - Marasme

Tab. II. — Perturbation des valeurs sériques des différentes protéines et évolution de l'index pronostique inflammatoire et nutritionnel (PINI) au cours de la malnutrition (les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart types).

	Alb (g/l)	Tf (g/l)	RBP (mg/l)	TBPA (mg/l)	CRP (mg/l)	α 1-GPA (g/l)	PINI
Normonutris	39,55 \pm 5,54	3,21 \pm 0,71	19,35 \pm 6,21	151,73 \pm 38,75	6,44 \pm 6,69	0,84 \pm 0,26	0,93 \pm 0,14
Malnutris mineurs (n = 13)	37,24 \pm 8,32	3,22 \pm 0,89	15,55 * \pm 8,21	108,19 * \pm 39,08	14,72* \pm 32,60	1,53 * \pm 0,80	5,60* \pm 6,15
Malnutris modérés (n = 23)	40,25 \pm 5,35	3,00 \pm 0,82	14,84 * \pm 7,01	114,30 * \pm 46,22	19,31* \pm 28,15	1,87 * \pm 0,55	7,85 ** \pm 2,70
Malnutris sévères (n = 20)	26,31 * \pm 8,84	1,45 ** \pm 0,78	12,05 ** \pm 6,02	89,57 ** \pm 30,89	29,55 ** \pm 36,84	2,67 ** \pm 0,69	33,42 *** \pm 4,60

Les comparaisons des concentrations protéiques entre les différents groupes sont effectuées par le même test U de Mann Whitney ; valeurs différentes de celles des témoins : * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$)

pathies, la diarrhée, la candidose buccale, le paludisme et les furonculoses). Par ailleurs, dans le groupe des malnutris sévères, les valeurs sériques des deux protéines sont élevées aussi bien dans le kwashiorkor que dans le marasme. La CRP et l' α 1-GPA ne permettent donc pas de distinguer le kwashiorkor du marasme. La dispersion importante des valeurs sériques de la CRP (moyennes et écarts types) est due à sa grande sensibilité aux états infectieux d'une part et d'autre part à sa forte amplitude de variation (9).

Comme on peut le constater, l'inflammation et/ou l'infection sont des processus pratiquement constants dans les états de malnutrition exogène. Quand on considère les deux protéines, leur perturbation simultanée est retrouvée 24 fois sur 56 (42,85 %) (tableau III). En outre, leur corrélation est bonne et significative ($r = 0,52$, $p < 0,05$ coefficient de Spearman). L'examen des valeurs fait ressortir que cette élévation concomitante de la CRP et de l' α 1-GPA n'est présente que dans les états de malnutrition moyenne et sévère. Tout se passe comme si la gravité de l'état nutritionnel exposait les enfants aux processus inflammatoires et/ou infectieux.

L'index pronostique inflammatoire et nutritionnel (PINI) comme l'ont proposé Y. INGENBLEEK et coll. (4) a été établi après analyse des variations des protéines sur la base de leur pouvoir discriminant. Le procédé d'analyse regroupe les protéines les plus homogènes dans la nutrition et l'inflammation sui-

vant leur cinétique d'évolution (15). Ainsi, le produit CRP \times α 1-GPA a été opposé au couple TBPA \times Alb : l'état nutritionnel a été confronté à l'état inflammatoire ou infectieux. Cet index, comme on peut le constater sur le tableau II, augmente avec la gravité de l'état nutritionnel. Plus l'état nutritionnel est déficitaire (Alb \times TBPA : faible), plus l'état inflammatoire est marqué et l'index (PINI) est grand.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Nos résultats confirment l'utilité clinique du dosage des protéines viscérales : Alb, Tf, RBP et TBPA, au cours de la malnutrition (tableau II) (5, 15, 18). Ainsi l'albumine et la transferrine, comme l'ont rapporté INGENBLEEK et coll. (5) varient très faiblement alors que la RBP et la TBPA diminuent de façon sensible déjà dans la malnutrition mineure (tableau II). Dans tous les cas, pour ces protéines les taux d'abaissement sérique les plus importants s'observent dans les états de malnutrition sévère tels que le kwashiorkor où nous avons enregistré les valeurs sériques les plus basses. Toutefois, l'interprétation biologique des protéines viscérales n'est correcte, en cas de syndromes infectieux associés, qu'en confrontation avec les protéines de l'inflammation. En effet, bien que nous n'ayions pas pu montrer cliniquement des signes évidents d'affections concomi-

Tab. III. — Incidence de la malnutrition sur les concentrations sériques des protéines viscérales et de la phase aiguë de l'inflammation.

	Alb	Tf	RBP	TBPA	Alb+Tf+RBP+TBPA	CRP	α 1 - GPA	CRP+ α 1 - GPA
Malnutris (n = 56)	27/56 48%	24/56 43%	30/56 53%	42/56 75%	12/56 21,50%	24/56 43%	48/56 86%	24/56 43%

Nombre d'enfants ayant pour chacune de ces protéines des concentrations sériques supérieures à la valeur normale maximale (CRP > 10 mg/l ; α 1 - GPA > 1,3 g/l) et inférieures à la valeur normale minimale (Alb < 34 g/l ; Tf < 2,50 g/l ; RBP < 13 mg/l ; TBPA < 110 mg/l)

tantes dans certains cas, on note chez les malnutris une prédominance des états infectieux et/ou inflammatoires objectivés par une nette élévation de l' α 1-GPA (84 % des cas contre 43 % pour la CRP).

Dans 11 cas/56 malnutris (19,6 %), nous avons noté une élévation isolée de l' α 1-GPA (CRP normale) sans aucun signe d'infection cliniquement apparent. L' α 1-GPA ayant une cinétique d'évolution plus lente comparativement à la CRP, ceci peut laisser supposer que ces patients se trouvent dans la phase résolutive d'une infection ou inflammation intercurrente (9).

Dans la population globale des malnutris, 21,46 % (12 cas sur 56) présentent une diminution simultanée des 4 protéines de la nutrition contre 42,85 % (24/56) d'augmentation de CRP et α 1-GPA. L'examen combiné des deux groupes de protéines révèle que 8 sur 56 (14,28 %) (tableau III) sont franchement dans un état dénutri et infectieux ou inflammatoire grave. De plus, ce sont tous des sujets atteints de kwashiorkor et/ou de marasme et présentant au moins une des infections suivantes (2 paludismes, 4 candidoses oropharyngées, 6 pneumopathies et 2 rougeoles).

Par ailleurs, si l'on considère les protéines les plus sensibles ou les premières à être perturbées dans la malnutrition (3) et dans les états infectieux (8, 14), respectivement la TBPA est diminuée dans 75 % des cas contre une CRP augmentée dans 43 % (tableau III). En outre, sur les 24 cas de CRP augmentée (24/56 : 43 %), 22 augmentations sont observées dans la malnutrition avancée (moyenne et sévère). Ce qui suggère que le processus inflammatoire et/ou infectieux est une situation tardive par rapport à la malnutrition.

Pour INGENBLEEK, si le PINI est inférieur à 10, les patients présentent un risque de mortalité faible, mais un risque vital important si le score est supérieur à 25 (4). Au cours de cette étude, nous avons relevé des scores très variables mais croissants des malnutris mineurs aux malnutris sévères. Les fortes augmentations de l'index, jusqu'à plus de 30, ne sont observées que dans le kwashiorkor. Toutefois, en pratique, une mesure isolée de la valeur PINI ne peut que donner des informations limitées. Des dosages répétés dans le temps devraient pouvoir apporter une assistance au clinicien.

Enfin, cette investigation prospective dans sa conception démontre que les deux types de dénutrition ne s'opposent pas et sont plutôt associés. Car si la dénutrition est au départ exogène par carence d'apport, elle facilitera une infection qui provoque à son tour une dénutrition endogène aggravant la malnutrition (15). Ce mécanisme explique pourquoi la malnutrition reste une affection préoccupante en Afrique ou dans les pays en voie de développement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chandra (R. K.). — Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directive. *Lancet*, 1983, **I**, 688-691.
2. INGENBLEEK Y. — Définition de l'état nutritionnel et inflammatoire. In : D. LEMONIER et Y. INGENBLEEK (éds.), *Les malnutritions dans les pays du tiers-monde*. Colloque INSERM, 1986, **136**, 29-35.
3. INGENBLEEK (Y.). — La préalbumine et l'état nutritionnel du nouveau-né. *Pédiatrie*, 1984, **39**, 399-403.
4. INGENBLEEK (Y.) & CARPENTIER (Y. A.). — A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 1985, **55**, 91-101.
5. INGENBLEEK (Y.), VAN DEN SCHRIECK (H. G.), DE NAYER (P.) & DE VISSCHER (P.). — Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumin/retinol-binding protein (TBPA-RBP) complex in assessment of malnutrition. *Clin. Chim. Acta*, 1975, **63**, 61-67.
6. KANAWATI (A. A.) & McLAREN (D. S.). — Assessment of marginal malnutrition. *Nature*, 1970, **228**, 573-574.
7. KLASING (K. C.). — Nutritional aspects of leukocytic cytokines. *J. Nutr.*, 1988, **118**, 1436.
8. KUSHNER (I.) & FELDMAN (G.). — Control of acute phase response, demonstration of c-reactive protein synthesis and secretion by hepatocytes during acute inflammation in the rabbit. *J. Exp. Med.*, 1978, **148**, 466-477.
9. LAURENT (P.). — Relation entre protéines de la phase aiguë et défense de l'organisme : application à la surveillance des états infectieux. *Ann. Biol. Clin.*, 1984, **42**, 53-59.
10. MANCINI (G.), CARBONARA (A. O.) & HEREMANS (J. F.). — Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 1965, **2**, 235-254.
11. MONNET (D.), KACOU (E.), GERSHY DAMET (G. M.), LONSDORFER (A.), ODEHOUR (K.) & YAPO (A. E.). — Marqueurs de la réaction inflammatoire et marqueurs nutritionnels au cours de l'infection à VIH. *Ann. Biol. Clin.*, 1991, **49**, 428-432.
12. MONNET (D.), KOKORA (G.), CISSE (M.), FERLY-THERIZOL (M.), MOREAU (J.), DURAND (G.), LONSDORFER (A.) & YAPO (A. E.). — Évaluation du processus inflammatoire dans les atteintes hépatiques : dosage immunochimique de la protéine c-réactive et de l' α 1-glycoprotéine acide. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1990, **83**, 107-113.
13. MOULIAS (R.) & LESOURD (B.). — Cytokines et nutrition : les dénitritions endogènes. *Immunol. Méd.*, 1989, **6**, 154-160.
14. PEPYS (M. B.) & BALTZ (M. L.). — Acute phase protein with special reference to c-reactive protein and related proteins (pentaxins) and amyloid A protein. *Adv. Immunol.*, 1984, **34**, 208-217.
15. PRESSAC (M.), VIGNOLI (L.), AYMARD (P.) & INGENBLEEK (Y.). — Usefulness of a prognostic inflammatory and nutritional index in pediatric clinical practice. *Clin. Chim. Acta*, 1990, **188**, 129-136.
16. PURTILO (D. T.) & CONNOR (D. H.). — Fatal infection in protein calorie malnourished children with thymolympathic atrophy. *Arch. Dis. Child.*, 1975, **50**, 149-152.
17. ROBILLARD (P. Y.) et coll. — Intérêt de la mesure du rapport périmètre brachial/périmètre crânien (PB/PC) dans l'évaluation du statut nutritionnel du nourrisson et du jeune enfant. In : *Les carences nutritionnelles dans les PVD*, pp. 52-56. 3^e Journée du GERM, Katharla-ACCT, Paris, 1989.
18. SACHS (E.) & BERNSTEIN (L. H.). — Protein markers of nutrition status as related to sex and age. *Clin. Chem.*, 1986, **32**, 339-341.
19. WATERLOW (J. C.). — Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Brit. Med. J.*, 1972, **3**, 566-569.