

# 5

## Fonction immunitaire et dénutrition

Les relations entre nutrition et immunité ont été très étudiées. Malgré un nombre important de publications dans ce domaine, des inconnues persistent, liées à la complexité de la machinerie immunitaire et de sa régulation et à la difficulté d'appréhender les phénomènes nutritionnels. Mais le fait principal réside dans l'intrication profonde entre immunité et état nutritionnel : toute carence nutritionnelle profonde entraîne un déficit immunitaire, et toute stimulation immunitaire forte ou prolongée s'accompagne d'hypercatabolisme et de dénutrition sévère.

On peut se poser un certain nombre de questions :

- Peut-on passer des données expérimentales aux données humaines ?
- Quelles fonctions immunitaires dépendent de l'état nutritionnel ?
- Quelles carences interfèrent avec l'immunité, et à partir de quel seuil ?
- Quelles surcharges interfèrent avec les fonctions immunitaires ?
- Comment la stimulation immunitaire altère-t-elle l'état nutritionnel ?
- Peut-on distinguer l'effet protecteur de l'effet délétère ?
- Quand faut-il intervenir, et comment ?

### Fonctions immunitaires et état nutritionnel

Le système immunitaire représente 1 % des cellules (Brostoff et coll., 1993 ; Revillard, 1994a). Au repos, il devrait donc consommer 1 % des apports. Mais le système immunitaire est-il jamais au repos ? Chez l'enfant, pendant l'apprentissage immunitaire, la stimulation immunitaire est permanente. Le système immunitaire de l'enfant apprend à reconnaître les antigènes de son environnement, en particulier les antigènes infectieux. Il apprend à reconnaître ses propres antigènes pour les tolérer (prolifération et apoptose intrathymique). Le système immunitaire de l'enfant est le plus sensible à la dénutrition (Leke et coll., 1996 ; Chandra et Kumari, 1994a ; Chandra et Sarchielli, 1993). Toute dénutrition chez l'enfant expose à un déficit immunitaire sévère. Chez l'adulte, les stimulations sont moindres, mais commencent les phénomènes de vieillissement. Quand ceux-ci sont évolués, le système immunitaire

se trouve stimulé en permanence (Assim, 1990a) : nouveaux antigènes par glycation des protéines, par souffrance cellulaire (ischémie, maladies dégénératives), sécrétion de cytokines. Le système immunitaire en activité (Revillard, 1994b) est fort consommateur de protéines, de nucléotides, de vitamines et d'oligo-éléments. Multiplication et maturation cellulaires sont intenses ; un lymphocyte stimulé peut donner naissance à 1 000 cellules filles par prolifération clonale en 3 jours et 10 mitoses. Les cellules multipliées se transforment en cellules matures, productrices de médiateurs (cytokines) ou de molécules de reconnaissance (immunoglobulines). Chaque lymphocyte B, au cours de sa multiplication, peut donc se transformer en un clone de 1 000 plasmocytes matures capables chacun de produire des milliards de molécules d'immunoglobulines portant toutes le même site récepteur anticorps. Les lymphocytes T et les macrophages sécrètent des médiateurs chimiques (cytokines) capables de stimuler la multiplication des macrophages, des neutrophiles (G-MCSF), eux-mêmes cellules aux activités de synthèse : complément, métabolites radicalaires. Bref, toute stimulation immunitaire consomme des réserves nutritionnelles, en particulier protéiques (Shronts, 1993).

## Évaluation du déficit immunitaire lié à une dénutrition

Les tests dynamiques sont les plus sensibles, car ils suivent l'évolution de l'état immunitaire. Il faut distinguer les tests de dépistage routiniers, utilisables en clinique quotidienne, et les tests « explicatifs », utilisables en protocole de recherche (Chandra et Sarchielli, 1993 ; Krenitsky, 1996).

### Dépistage

Le nombre absolu des lymphocytes est un marqueur très simple. Tout déficit par rapport à la norme de l'âge doit attirer l'attention. Les tests cutanés d'immunité cellulaire associant plusieurs antigènes (multitests®) donnent une réponse en 48 heures. Le déficit de réponse cellulaire est si étroitement lié à l'état nutritionnel que des équipes chirurgicales s'en servent comme témoin de l'état nutritionnel. De même, les tests nutritionnels simples (anthropométrie, MNA, albumine, préalbumine) (Lesourd, 1995) donnent une idée de l'état immunitaire.

### Tests explicatifs

Toute la gamme des tests immunitaires a été utilisée (Chandra et Kumari, 1994b ; Lesourd, 1995 ; Santos, 1994) : prolifération lymphocytaire, production de cytokines, phagocytose, chimiotactisme, sous-populations lymphocy-

taires (Lee et Woodward, 1996). Une façon simple et utile de juger la réponse anticorps est d'étudier une réponse vaccinale (sauf si le vaccin utilise un germe vivant atténué) (Pozzetto et coll., 1993). Toutes les fonctions immunitaires ne sont pas égales dans leur sensibilité à la dénutrition (Krenitsky, 1996). En dehors du système immunitaire, les barrières (téguments, muqueuses digestives, bronchiques) sont très sensibles à la dénutrition. Leur lésion favorise le passage des germes, donc l'infection (Cantorna et coll., 1994, 1995 ; Leke et coll., 1996). Toutes les fonctions de maturation peuvent être altérées, particulièrement les fonctions thymiques (Schlesinger et coll., 1994, 1995), exposant l'enfant à un déficit majeur (Leke et coll., 1996), mais aussi l'équilibre des lymphocytes TH1 (responsables de l'immunité cellulaire et de la protection contre les virus, les mycoses, les bactéries intracellulaires, tuberculose, lèpre...)/TH2 (responsables de l'immunité humorale et de la production d'anticorps). Le déséquilibre se produit aux dépens des TH1 dans la plupart des carences (Santos, 1994), sauf celle en vitamine A (Cantorna et coll., 1994 ; Wiedermann et coll., 1996).

La réponse humorale sérique est relativement conservée (Rumore, 1993) ; en revanche, la réponse humorale sécrétoire (intestin, bronches, lait...) est constamment altérée par la dénutrition (Leke et coll., 1996). Les IgA sécrétoires sont donc diminuées (Chandra et Kumari, 1994b). Les mécanismes effecteurs, production de protéines du complément (Shronts, 1993), de cytokines (Hardin, 1993), d'anticorps (Chandra et Sarchielli, 1993) et de produits radicalaires et antiradicalaires, sont perturbés. Les polynucléaires, effecteurs de la réponse anticorps, ont leur fonction de cytotoxicité et de phagocytose altérée, rendant inefficaces les anticorps produits (Leke et coll., 1996). Le résultat clinique le plus constant est la très grande sensibilité de tous les dénutris à l'infection (Santos, 1994), en particulier les enfants sous-alimentés (Assim, 1990a). Cependant, d'autres fonctions sont résistantes à la dénutrition. Ainsi, la capacité de présentation de l'antigène est conservée : malgré un déficit, l'individu dénutri acquiert une immunité, même si celle-ci reste inefficace tant que les mécanismes effecteurs sont bloqués par l'insuffisance des disponibilités nutritionnelles (Redmond et coll., 1995). La mémoire immunitaire et les cellules mémoires (cellules non prolifératives) restent intactes, ainsi que les capacités de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (mécanisme indépendant de la multiplication cellulaire et de la synthèse protéique). Les taux d'immunoglobulines sériques sont conservés (Leke et coll., 1996), l'IgA étant augmentée (alors que l'IgA des sécrétions est abaissée). Ces fonctions TH2 « dépendantes » peuvent même être augmentées. La carence peut aussi jouer indirectement sur la réponse immunitaire par un relais hormonal : accroissement de la corticotrophine (ACTH) et du cortisol, déficit de l'hormone de croissance et de l'IGF1 (O'Leary et Coakley, 1996). Un relais par le système nerveux central et la noradrénaline peut aussi être mis en cause expérimentalement (Schlesinger et coll., 1995). Chez l'homme, on a pu observer l'évolution parallèle de tests de mémoire (Morley, 1994).

## Carences alimentaires et immunité

Toute diminution de l'alimentation n'altère pas l'immunité. Chez l'animal, la restriction calorique équilibrée améliore les réponses immunitaires, augmente l'espérance de vie et retarde le vieillissement immunitaire (Brostoff et coll., 1993). Cependant, l'extrapolation à l'humain ne peut se faire puisque cette restriction, pour être efficace, doit commencer dès l'enfance ou l'adolescence. Elle consiste en fait à supprimer la suralimentation d'animaux nourris « *ad libitum* » pour la remplacer par une alimentation limitée proposée 2 ou 3 fois par jour, plus physiologique.

Chez l'enfant, toute carence protéique est une cause majeure de déficit de l'immunité cellulaire, et entraîne une mortalité infectieuse. Les maladies bénignes (par exemple la rougeole) chez les normonutris deviennent létales, en Afrique, chez les dénutris (Roebathan et Chandra, 1994). Chez l'adolescent, le système immunitaire des anorexies mentales a été peu étudié (Chandra et Sarchielli, 1993). Les réponses de base ne sont pas modifiées. Cependant, l'infection sévère (septicémie) est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'anorexique mental (altération des barrières).

Le rôle de carences spécifiques dans l'altération de la fonction immunitaire a été étudié. Les modèles expérimentaux existants doivent cependant être critiqués, car il s'agit de carences extrêmes, par exemple pour la vitamine C (Leke et coll., 1996), la vitamine B6 (Rall et Meydani, 1993), le magnésium (Kubena et McMurray, 1996), la vitamine E (Liang et coll., 1996 ; Kubena et McMurray, 1996) ou le zinc (Krenitsky, 1996 ; Kubena et McMurray, 1996 ; Leke et coll., 1996). Les modèles purs de l'effet de la sous-alimentation globale (dénutrition protéino-énergétique) ou partielle (dénutrition protéique, carence en vitamine ou en oligo-éléments) manquent chez l'homme. La sous-alimentation de type marasmique (*starvation*) survient toujours dans des conditions d'hygiène exposant aux maladies infectieuses (Afrique tropicale, enfermement type goulag). Ainsi, à la dénutrition pure type « marasme » succède la dénutrition type « Kwashiorkor » où s'associent les effets de la carence d'apport et ceux de la stimulation immunitaire par l'infection, aggravant la dénutrition : l'augmentation des besoins nutritionnels s'ajoute alors à la carence des apports (Nicol, 1993). Dans le cas de déficits isolés, le plus fréquemment en fer (Leke et coll., 1996 ; Grimble, 1995 ; Hannigan, 1994), l'altération du système immunitaire n'est pas la manifestation la plus sévère de la carence.

En ce qui concerne l'existence éventuelle d'un seuil à partir duquel une carence alimentaire entraîne un déficit immunitaire, on peut dire que seules les carences protéiques massives (toujours accompagnées de carences vitaminiques et en oligo-éléments, par exemple le zinc) (Chandra et Kumari, 1994a) ont un retentissement clinique sur le système immunitaire (Shronts, 1993). Elles sont exceptionnelles sous nos climats. Le risque théorique concerne l'enfant issu d'un milieu très défavorisé, l'adolescente anorexique mentale et

le vieillard isolé et sans ressources. En fait, dans ce dernier cas, l'exposition infectieuse fait que, très tôt, la dénutrition, par hypercatabolisme, l'emporte sur la carence d'apport associée au déficit immunitaire. Il n'existe pas de modèle humain occidental où un déficit isolé en micronutriment soit à l'origine d'un déficit immunitaire patent. Dans certains modèles existant en Extrême-Orient (déficit en vitamine A) (Ross et Stephensen, 1996), les phénomènes immunitaires sont plus la conséquence de lésions des barrières muqueuses et cutanées favorisant l'infection, que celle du déficit en vitamine A proprement dit. Ce type de déficience est le seul connu où la carence favorise les réponses TH1 (immunité cellulaire) aux dépens de la réponse anticorps TH2 dépendante (Cantorna et coll., 1994, 1995 ; Semba, 1994 ; Rumore, 1993 ; Zhao et coll., 1994).

## Réaction immunitaire et dénutrition

Toute réponse immunitaire à un stimulus peut altérer l'état nutritionnel si elle est suffisamment intense et/ou prolongée (suppuration, souffrance cellulaire par ischémie, nécrose, cancer...) (Cerra, 1994). La réponse immunitaire cellulaire (TH1) entraîne la production de médiateurs chimiques par les macrophages et les lymphocytes qui dévient le métabolisme protéique. L'objectif de cette réponse semble être de disposer des ressources nutritionnelles nécessaires à la multiplication des cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires, macrophages), à leur maturation, et à la production de protéines inflammatoires.

### Cytokines proinflammatoires agissant sur le métabolisme

La dérivation des ressources nutritionnelles passe par des médiateurs chimiques agissant sur le métabolisme (Hardin, 1993).

#### *Tumor necrosis factor $\alpha$* (TNF $\alpha$ )

Ce médiateur d'origine macrophagique entraîne une néoglycogénèse et une protéolyse car il fait consommer les réserves musculaires de glycogène et d'acides aminés. Il provoque une fonte musculaire qui peut être extrêmement rapide en cas de sepsis. Il augmente la synthèse des metallo-protéines, donc la captation du fer et du zinc, dont les taux diminuent (Revillard, 1994a et b). Il augmente le métabolisme anaérobie. Les lipides sont aussi touchés, mais de façon moindre (augmentation des lipoprotéines de très haute densité (VHDL), de la lipoprotéines lipase, des triglycérides).

#### *Interleukines*

L'interleukine 1 (IL1), important régulateur de la fonction lymphocytaire T, a des effets voisins du TNF, mais d'une intensité moindre (Hardin, 1993).

L'interleukine 6 (IL6) augmente la production des immunoglobulines, mais aussi des protéines de phase aiguë (protéine C-réactive, haptoglobuline) aux dépens de celle des protéines de transport (albumine, préalbumine, *retinol-binding protein*...) dont la distribution est également largement modifiée par les phénomènes inflammatoires (extravasation) (Hardin, 1993). L'interleukine 2 (IL2), stimulant essentiel des lymphocytes TH1, augmente la consommation de protéines, de microéléments et de vitamines (Hardin, 1993).

Les interleukines agissent sur l'axe hypophysaire, et la sécrétion d'ACTH et de cortisol qui accentuent la perte protéique. Au cours de cette dénutrition inflammatoire, non seulement les réserves nutritionnelles de l'organisme sont consommées et parfois épuisées rapidement, mais les apports sont aussi altérés (Hannigan, 1994). L'anorexie est un accompagnant constant de ces phénomènes. Les cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6 et surtout TNF $\alpha$ ) ont un effet important sur l'appétit (Weingarten, 1996). L'injection intraventriculaire chez l'animal de TNF $\alpha$  entraîne un arrêt total de l'alimentation. L'injection périphérique s'accompagne de cachexie et d'anorexie (Weingarten, 1996). Dans les situations cliniques inflammatoires, il s'agit d'un véritable dégoût alimentaire. Le TNF $\alpha$  paraît le principal responsable de l'anorexie au cours des épisodes fébriles et chez les patients cancéreux ou sidéens. L'IL1 est quant à elle responsable d'une élévation des taux de cholécystokinine.

### Syndrome inflammatoire chronique

Quelle que soit la cause, infectieuse (sepsis, sida), cancer, ischémie chronique ou résorption de tissu nécrosé (accident vasculaire cérébral, polytraumatisme), l'organisme ne peut tenter d'éliminer cette agression qu'en déviant son métabolisme vers la production de cellules et de médiateurs permettant l'élimination de la cause. Les étapes successives en sont, de façon très simplifiée, les suivantes :

- lésion tissulaire : production de protéines de stress (HSP) ayant une activité de « superantigènes », c'est-à-dire stimulant de façon non spécifique le système immunitaire ;
- sepsis : accumulation de germes dont des toxines agissent également comme des superantigènes ;
- stimulation lymphocytaire polyclonale, production d'interféron  $\gamma$ , d'IL2 ;
- stimulation des macrophages ;
- production de radicaux libres ;
- stimulation macrophagique : cytokines de phase aiguë IL1, IL6, TNF $\alpha$  ;
- contrôle : cytokines régulatrices IL12, TGF $\beta$ .

S'il y a persistance de la cause, on assiste à un « *wasting* », cachexie d'origine immunologique observée dans la maladie de la greffe contre l'hôte, modèle expérimental de cachexie immunitaire. La cachexie du sida est également étroitement liée à la sécrétion de cytokines (Hannigan, 1994 ; Santos, 1994). Une atrophie cutanée et muqueuse (translocation de germes digestifs) accompagne cette cachexie. Le déficit immunitaire s'accroît dans ce cercle vicieux :

aux mécanismes de rétro-inhibition de la réponse immunitaire, s'ajoutent les déficits nutritionnels multiples (par exemple en vitamine B6) (Rall et Meydani, 1993), liés à l'hypermétabolisme (protéines et micronutriments) et l'hypercortisolémie, facteurs majeurs de déficit immunitaire. Le rôle initial de protection de ce mécanisme ne doit pas être oublié ; en l'absence de réaction inflammatoire, une infection ne peut être contrôlée. Au stade d'épuisement des réserves de l'organisme, quand la production de cytokine s'épuise et n'entraîne plus de réponse (hypothermie au lieu de fièvre), la mort survient (Santos, 1994).

## Thérapeutiques immuno-nutritionnelles

Pour ce qui est des carences d'apport, la compensation de la carence est la base du traitement. Il faut d'abord l'identifier. Le déficit immunitaire n'est au premier plan que lorsqu'il y a hypercatabolisme avec perte tissulaire, cachexie et anorexie (Leke et coll., 1996).

### Traitement de la dénutrition liée à l'hypermétabolisme

Il ne peut y avoir de « nutriceutique » de la réponse immunitaire (Grimble, 1995). Le traitement nutritionnel n'est qu'un traitement adjuvant. Le principal est de traiter la cause, si elle est curable (sepsis, tuberculose, cancer), ou d'attendre la résorption du tissu nécrosé (accident vasculaire cérébral) en protégeant les fonctions du malade. Il semble utile (Cerra, 1994) de proposer un apport alimentaire enrichi en protéines, de façon modérée, mais aussi en vitamines et en oligo-éléments par voie orale si cela est possible, ou par voie entérale, voire parentérale dans les cas de syndrome hypercatabolique aigu (réanimation). Les modalités de ces traitements ne sont pas encore validées et aucune conduite ne peut être schématisée de façon simple en raison de l'extraordinaire complexité de ces situations (exemple du sida s'accompagnant de maladies infectieuses opportunistes et de lésions digestives). Ces situations cliniques se prêtent mal à l'essai contrôlé. Des pistes existent sur l'utilisation d'acides aminés (arginine, glutamine pour freiner la libération d'acides aminés d'origine musculaire ou épithéliale,  $\alpha$ -cétoglutarate, nucléotides) (Gallagher et Daly, 1993 ; Cerra, 1994 ; O'Leary et Coakley, 1996 ; Leke et coll., 1996). La conduite thérapeutique doit être adaptée à chaque cas particulier. Les thérapeutiques nouvelles doivent être validées dans des protocoles démonstratifs avant d'être utilisées, aussi bien pour ces produits de substitution que pour les produits hormonaux.

Une prudence particulièrement critique doit être apportée vis-à-vis des produits qui visent non pas à compenser un déficit lié à une carence d'apport ou à un excès de consommation, mais à « traiter » le système immunitaire par des aliments :

- visant à réduire les conséquences de la réponse immunitaire : le système immunitaire tue les agents infectieux principalement par les radicaux oxygène libres produits par les cellules phagocytaires. Un produit antioxydant idéalement efficace aboutirait-il théoriquement à la mort par infection ? Les résultats publiés obtenus avec des nutriments sont contradictoires et doivent inciter à la méfiance, d'autant que les échecs sont rarement publiés ;
- prétendant stimuler la réponse immunitaire elle-même : un excès inutile de réponse immunitaire est potentiellement dangereux. L'amortissement physiologique de la réponse immunitaire est d'une précision remarquable. Tout supplément alimentaire qui serait un véritable immunostimulant entraînerait une série d'effets secondaires catastrophiques (asthme, eczéma, auto-immunité et cachexie).

### **Hypernutrition et hypercorrection**

Tout excès alimentaire peut altérer la réponse immunitaire. L'effet de la restriction alimentaire équilibrée chez l'animal semble améliorer sa réponse immunitaire. Chez l'homme obèse, un déficit immunitaire modéré a été observé. Une restriction alimentaire sévère permet de normaliser l'état immunitaire. Les excès d'apports spécifiques peuvent aussi avoir leurs effets secondaires. Expérimentalement, une supplémentation en acides gras n-3 branchés peut diminuer les effets d'une réponse inflammatoire nocive, mais aussi d'une réponse inflammatoire anti-infectieuse efficace : toute supplémentation en acide gras essentiel non justifiée par un déficit peut être nocive (Meydani, 1996 ; Grimble, 1995 ; Cerra, 1994 ; Krenitsky, 1996). L'excès de fer peut augmenter les productions de cytokines, donc les réponses (Grimble, 1995) à ces médiateurs. L'excès de zinc est immunosupresseur (Leke et coll., 1996). L'excès de vitamine E accroît la réponse inflammatoire (Grimble, 1995). Une vaste étude sur une population de 10 000 sujets âgés de 25 à 74 ans comparant l'effet des suppléments en micronutriments n'a montré aucun effet sur la mortalité (Kim et coll., 1993). À l'heure actuelle, en l'absence de carence, aucune supplémentation alimentaire spécifique ne peut être justifiée pour une indication immunologique.

### **Diabète et immunité**

Le diabète insulino-dépendant est une maladie auto-immune liée à la destruction par l'immunité cellulaire des cellules productrices d'insuline des îlots de Langerhans (Assim, 1990b). L'hyperglycémie durable, notamment celle du diabète non insulino-dépendant, favorise la glycation spontanée des protéines (*Advanced glycation end (AGE) products*). Cette modification de la configuration des déterminants antigéniques produit de nouveaux motifs antigéniques, donc une immunisation, et une stimulation continue des macrophages et de la production des cytokines, et donc de protéines de phase aiguë. Chez les

diabétiques, les réponses TNF $\alpha$  sont accrues (Santos, 1994). Les cytokines modifient l'équilibre glycémique : l'interféron  $\gamma$  diminue la tolérance au glucose et la sensibilisation à l'insuline. Le TNF $\alpha$  augmente la glycolyse, la glycémie et la résistance à l'insuline. L'IL1 diminue la glycémie et augmente la sécrétion d'insuline. Ces effets contradictoires peuvent s'accumuler. Il est cependant fréquent d'observer, lors de syndromes inflammatoires avec dénutrition, une augmentation paradoxale de la glycémie qui cesse spontanément à la disparition du syndrome. Il importe de ne pas confondre cette hyperglycémie avec un diabète.

**En conclusion**, les carences alimentaires et l'hypercatabolisme ont des mécanismes et un retentissement différents sur le système immunitaire. Les connaissances sont encore grossières. En effet, les données expérimentales sont encore « naïves » : elles concernent des carences extrêmes et des corrections « bénéfiques » de la suralimentation. Les données humaines sont rendues complexes par l'intrication entre la dénutrition et les maladies, les secondes étant conséquences ou causes de la première. Cette complexité individuelle de chaque cas a rendu l'essai thérapeutique difficile d'accès, d'autant que les mécanismes compensatoires restent inconnus et que les effets bénéfiques et délétères de la réponse inflammatoire se superposent : l'amai-grissement permet la guérison malgré un apport nutritionnel insuffisant, la cachexie peut aboutir à la mort par perte des réserves. Toute carence d'apport alimentaire profonde altère la réponse immunitaire, mais la réponse inflammatoire liée à la stimulation immunitaire est la première cause de dénutrition chez l'homme occidental. La correction de la dénutrition passe alors par la guérison de la cause de la stimulation du système immunitaire.

## BIBLIOGRAPHIE

- ASSIM. Immunologie clinique. Eds MEDSI, McGraw-Hill, 1990a, 85-90
- ASSIM. Immunologie clinique. Eds MEDSI, McGraw-Hill, 1990b, 262-263
- BROSTOFF J, SCADDING GK, MALE D, ROITT IM. Immunologie clinique. De Boeck-Université, Bruxelles, 1993, 1-8
- BUNKER VW, STANSFIELD MF, DEACON-SMITH R, MARZIL RA, HOUNSLOW A, CLAYTON BE. Dietary supplementation and immunocompetence in housebound elderly subjects. *Br Biomedical Sci* 1994, **51** : 128-135
- CANTORNA MT, NASHOLD FE, HAYES CE. In vitamin A deficiency multiple mechanisms establish a regulatory T helper cell imbalance with excess Th1 and insufficient Th2 function. *J Immunol* 1994, **152** : 1515-1522
- CANTORNA MT, NASHOLD FE, HAYES CE. Vitamin A deficiency results in a priming environment conducive for Th1 cell development. *Eur J Immunol* 1995, **25** : 1673-1679

- CERRA FB. Effect of manipulating dietary constituents on the incidence of infection in critically ill patients. *Semin Respir Infect* 1994, **9** : 232-239
- CHANDRA RK, SARCHIELLI P. Nutritional status and immune responses. *Clin Lab Med* 1993, **13** : 455-461
- CHANDRA RK, KUMARI S. Effects of nutrition on the immune system. *Nutrition* 1994a, **10** : 207-210
- CHANDRA RK, KUMARI S. Nutrition and immunity : an overview. *J Nutr* 1994b, **124** : 1433S-1435S
- GALLAGHER HJ, DALY JM. Malnutrition, injury, and the host immune response : nutrient substitution. *Curr Opin Gen Surg* 1993, 92-104
- GRIMBLE RF. Interactions between nutrients and the immune system. *Nutr Health* 1995, **10** : 191-200
- HANNIGAN BM. Diet and immune function. *Br J Biomed Sci* 1994, **51** : 252-259
- HARDIN TC. Cytokine mediators of malnutrition : clinical implications. *Nutr Clin Pract* 1993, **8** : 55-59
- KIM I, WILLIAMSON DF, BYERS T, KOPLAN JP. Vitamin and mineral supplement use and mortality in a US cohort. *Am J Public Health* 1993, **83** : 546-550
- KRENITSKY J. Nutrition and the immune system. *AACN Clin Issues* 1996, **7** : 359-369
- KUBENA KS, MCMURRAY DN. Nutrition and the immune system : a review of nutrient-nutrient interactions. *J Am Diet Assoc* 1996, **96** : 1156-1164
- LEE WH, WOODWARD BD. The CD4/CD8 ratio in the blood does not reflect the response of this index in secondary lymphoid organs of weanling mice in models of protein-energy malnutrition known to depress thymus-dependent immunity. *J Nutr* 1996, **126** : 849-859
- LEKE L, SAYGILI A, VURAL M, RISBOURG B. Malnutrition and immunodeficiency in children. *Arch Pediatr* 1996, **3** : 705-713
- LESOURD B. Protein undernutrition as the major cause of decreased immune function in the elderly : clinical and functional implications. *Nutr Rev* 1995, **53** : 86S-91S
- LIANG B, ARDESTANI S, CHOW HH, ESKELSON C, WATSON RR. Vitamin E deficiency and immune dysfunction in retrovirus-infected C57BL/6 mice are prevented by T-cell receptor peptide treatment. *J Nutr* 1996, **126** : 1389-1397
- MEYDANI SN. Effect of (n-3) polyunsaturated fatty acids on cytokine production and their biologic function. *Nutrition* 1996, **12** : 8S-14S
- MORLEY JE. Nutritional modulation of behavior and immunocompetence. *Nutr Rev* 1994, **52** : 6S-8S
- NICOL M. Vitamins and immunity. *Allerg Immunol* 1993, **25** : 70-73
- O'LEARY MJ, COAKLEY JH. Nutrition and immunonutrition. *Br J Anaesth* 1996, **77** : 118-27
- PETRO TM, SCHWARTZ KM, CHEN SS. Production of IL2 and IL3 in syngeneic mixed lymphocyte reactions of BALB/c mice are elevated during a period of moderate dietary protein deficiency. *Immunol Invest* 1994, **23** : 143-152

- POZZETTO B, ODELIN MF, BIENVENU J, DEFAYOLLE M, AYMARD M. Is there a relationship between malnutrition, inflammation, and post-vaccinal antibody response to influenza viruses in the elderly ? *J Med Virol* 1993, **41** : 39-43
- RALL LC, MEYDANI SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev* 1993, **51** : 217-225
- REDMOND HP, GALLAGHER HJ, SHOU J, DALY JM. Antigen presentation in protein-energy malnutrition. *Cell Immunol* 1995, **163** : 80-87
- REVILLARD JP. Immunologie. De Boeck-Université, Bruxelles, 1994a, 97-119
- REVILLARD JP. Immunologie. De Boeck-Université, Bruxelles, 1994b, 121-141
- ROEBOTHAN BV, CHANDRA RK. Relationship between nutritional status and immune function of elderly people. *Age Ageing* 1994, **23** : 49-53
- ROSS AC, STEPHENSEN CB. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB J* 1996, **10** : 979-985
- RUMORE MM. Vitamin A as an immunomodulating agent. *Clinical Pharmacy* 1993, **12** : 506-514
- SANTOS JI. Nutrition, infection, and immunocompetence. *Infect Dis Clin North Am* 1994, **8** : 243-267
- SCHLESINGER L, MUNOZ C, AREVALO M, LOPEZ M, SIMON V et coll. Depressed immune response in malnourished rats correlates with increased thymic noradrenaline level. *Int J Neurosci* 1994, **77** : 229-236
- SCHLESINGER L, AREVALO M, SIMON V, LOPEZ M, MUNOZ C et coll. Immune depression induced by protein calorie malnutrition can be suppressed by lesioning central noradrenaline systems. *J Neuroimmunol* 1995, **57** : 1-7
- SEMBA RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clin Infect Dis* 1994, **19** : 489-499
- SHRONTS EP. Basic concepts of immunology and its application to clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 1993, **8** : 177-183
- WEINGARTEN HP. Cytokines and food intake : the relevance of the immune system to the student of ingestive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1996, **20** : 163-170
- WIEDERMANN U, CHEN XJ, ENERBACK L, HANSON LA, KAHU H, DAHLGREN UI. Vitamin A deficiency increases inflammatory responses. *Scand J Immunol* 1996, **44** : 578-584
- ZHAO Z, MURASKO DM, ROSS AC. The role of vitamin A in natural killer cell cytotoxicity, number and activation in the rat. *Nat Imm* 1994, **13** : 29-41