

FONCTION HORMONALE LYMPHODIFFERENCIATRICE DU THYMUS  
ET MALNUTRITION PROTEINO-ENERGETIQUE

B. JAMBON\*, O. ZIEGLER\*\*, J. DUHEILLE\*\*\*

\*ORSTOM - UR 706, Instituto Boliviano de Biologia  
de Altura (IBBA), LA PAZ - BOLIVIA

\*\*Département de Nutrition et Maladies Métaboliques,  
Faculté de Médecine, NANCY - FRANCE

\*\*\*Laboratoire d'Immunologie,  
Faculté de Médecine, NANCY - FRANCE

Introduction

La Malnutrition Protéino-Energétique (M.P.E.) est de très loin la première cause mondiale de déficits immunitaires acquis. Plus de 100 millions d'enfants sont soumis à ce risque selon l'O.M.S.. La M.P.E. est à l'origine d'une mortalité infantile très importante dans les pays en voie de développement du fait, principalement, d'une susceptibilité accrue aux infections, souvent de type opportuniste.

Les défenses anti-infectieuses, tant spécifiques que non spécifiques, sont altérées, mais c'est l'atteinte de l'immunité à médiation cellulaire (C.M.I.) qui semble la plus lourde de conséquences chez le jeune enfant malnutri (1, 2). Le thymus qui est l'organe lymphodifférenciateur central chez le mammifère est très profondément involué dans les formes graves de malnutrition (3, 4, 5). SIMON (6) dès 1845 en faisait un baromètre particulièrement sensible de l'état nutritionnel. Au niveau périphérique, ce sont les zones thymodépendantes de la rate et des ganglions lymphatiques qui sont les plus affectées avec un dépeuplement lymphocytaire et/ou un déficit de maturation affectant surtout les lymphocytes T.

Dans le sang circulant, un déséquilibre dans les sous-populations lymphocytaires T a été rapporté au bénéfice des lymphocytes supresseurs et au détriment des lymphocytes helper (7). Ces différents éléments suggèrent une atteinte prépondérante de la fonction lymphodifférenciatrice du thymus au cours de la M.P.E.

Les hormones thymiques ont été particulièrement étudiées ces dernières années et l'on doit à J.F. BACH la découverte du Facteur Thymique Sérique (F.T.S.)

ou Thymuline (8). Les progrès réalisés concernent quatre domaines essentiels : définition de la forme active du F.T.S. ; démonstration de sa présence dans le thymus humain et murin ; démonstration de son activité sur des cellules humaines ; exploration de son applicabilité à diverses situations pathologiques.

Alors que l'activité biologique du F.T.S. circulant et d'autres hormones thymiques semble diminuer chez l'enfant malnutri (9, 10, 11), il nous a semblé intéressant d'étudier, au niveau du thymus lui-même, la production du F.T.S.

#### Etude de 58 enfants Sénégalais

Nous rapportons ici les résultats d'une étude réalisée chez 58 enfants Sénégalais décédés en état de malnutrition protéino-énergétique (12, 13, 14).

Ces enfants âgés de 1 jour à 4 ans ( $12,1 \pm 1,4$  mois -  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) se répartissaient ainsi selon la classification WELLCOME : 18 étaient sous-nutris, 15 présentaient un marasme, 11 un kwashiorkor et 14 un kwashiorkor-marasmique.

ETAT NUTRITIONNEL	SOUS-NUTRIS	MARASME	KWASHIORKOR	KWASHIORKOR-MARASMIQUE
EFFECTIFS	18	15	11	14
AGE (mois)*	$11,4 \pm 3,4$	$8,9 \pm 2,0$	$14,5 \pm 2,2$	$14,6 \pm 2,4$
INFECTION	14 / 18	12 / 15	10 / 11	12 / 14
POIDS DU THYMUS (g)*	$8,0 \pm 1,4$	$1,7 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,2$

\*  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

#### L'involution thymique

Les thymus ont été soigneusement prélevés, disséqués et pesés. Pour permettre l'étude indépendamment du facteur âge, leurs poids ont été exprimés en pourcentage du poids normal attendu pour la taille corporelle d'après les tables de STOWENS (15), les plus communément utilisées (4, 5).

L'involution thymique est très sévère dans les formes graves de malnutrition avec un poids pour taille du thymus de  $17,1 \pm 2,4$  % dans le marasme,  $19,7 \pm 4,7$  % dans le kwashiorkor et  $10,3 \pm 1,6$  % dans le kwashiorkor-marasmique ; l'atteinte est moins sévère dans le groupe des sous-nutris avec un poids pour la taille du thymus de  $68,5 \pm 10,3$  %. Nos résultats sont voisins de ceux de SMYTHE (4) et AREF (5), avec même une involution plus sévère dans notre groupe de kwashiorkor-marasmiques.

#### Contenu du thymus en F.T.S.

Une partie des thymus avait été immédiatement congelée dans l'azote liquide

puis conservée à -70°C en vue de l'étude histo-immunologique. Le contenu en F.T.S. de l'épithélium thymique a été étudié en immunofluorescence indirecte grâce à une méthode précédemment décrite (16).

Les formes graves de malnutrition se caractérisent par une diminution considérable du contenu en F.T.S. du thymus, qui peut aller jusqu'à sa complète disparition.

Ce tarissement résulte d'un double processus, d'une part une diminution du contenu en F.T.S. des cellules épithéliales et des corps de Hassall, qui rend compte vraisemblablement d'un déficit de synthèse intra-cytoplasmique et, d'autre part, d'une diminution du nombre des éléments cellulaires marqués.

Le processus involutif atteint vraisemblablement de la même façon les autres facteurs lymphodifférenciateurs élaborés par l'épithélium thymique. En effet SAVINO (17) a montré récemment, chez l'homme, qu'ils étaient produits par les mêmes cellules épithéliales que celles produisant le F.T.S.

#### Les ganglions lymphatiques mésentériques

Nous avons étudié les populations lymphocytaires des ganglions mésentériques chez 36 de ces enfants en fonction de l'état nutritionnel et de l'état fonctionnel de leur thymus (14).

Les formes graves de M.P.E. se distinguent des formes modérées essentiellement par un dépeuplement des ganglions en lymphocytes T différenciés (OKT3) et, ensuite, par un déficit en lymphocytes B porteurs d'IgA.

Le nombre de lymphocytes T différenciés apparaît significativement corrélé avec l'état histologique et le contenu en F.T.S. du thymus d'une part, et, d'autre part, avec le nombre des cellules B, avec, par ordre d'importance, les lymphocytes B à IgG, les plasmocytes à IgG et les lymphocytes B à IgM.

Signalons que dans cette étude les seuls paramètres qui soient en corrélation avec l'état infectieux sont les niveaux de peuplement des ganglions en lymphocytes B à IgM et à IgG. Lorsque le dysfonctionnement affecte également le potentiel de production des immunoglobulines M et G l'infection apparaît plus fréquente.

Les perturbations des populations lymphocytaires telles qu'observées ici dans les ganglions mésentériques d'enfants décédés en état de dénutrition, pourraient être en définitive consécutives au déficit de maturation des lymphocytes T, et résulteraient donc de l'involution fonctionnelle du thymus.

## Perspectives

Cette étude apporte une preuve directe que l'involution thymique observée au cours de la M.P.E. est accompagnée d'une altération de la sécrétion du F.T.S.. Dans la mesure où la teneur en F.T.S. peut être considérée comme représentative de la fonction hormonale lymphodifférenciatrice de l'épithélium thymique, il est vraisemblable que cette altération fonctionnelle soit une des principales causes du déficit immunitaire à médiation cellulaire observé dans la M.P.E..

Il semble donc logique d'envisager un traitement supplétif de la fonction thymique. La Thymuline a été particulièrement étudiée pour son effet reconstituitif de l'immunité cellulaire dans les modèles animaux (souris nues, souris-thymectomisés). Plus récents sont les résultats obtenus chez des enfants atteints de diverses formes de déficits de l'immunité cellulaire. L'administration de Thymuline induit non seulement l'expression membranaire des marqueurs T précédemment absents ou déficitaires, une diminution des épisodes infectieux, et donc une nette amélioration clinique, mais encore une restauration fonctionnelle de l'immunité se traduisant par l'apparition d'IgA circulantes et salivaires chez des enfants qui en étaient jusqu'alors totalement ou partiellement dépourvus (ataxie télangiectasie, hypogammaglobulinémie à expression variable, et autres déficits immunitaires) (18).

L'involution thymique est-elle réversible ? L'expérimentation animale tendrait à le prouver, du moins dans une certaine mesure. Chez la souris carencée en protéine, le thymus est capable de régénération après une atrophie sévère, soit à partir des cellules souches encore présentes, soit à partir de cellules provenant de la moëlle osseuse (19). Il est difficile d'extrapoler ce résultat à l'homme où, dans les situations extrêmes, les carences nutritionnelles sont le plus souvent multiples et associées à des maladies, notamment infectieuses.

Quelles perspectives peut-on envisager à partir de ces constatations en matière de prévention ou de traitement de la M.P.E. ? La réhabilitation nutritionnelle est de toute évidence l'objectif prioritaire. Il reste cependant à définir la diététique la mieux appropriée tant pour les macro que pour les micronutriments, car il existe manifestement une modulation nutritionnelle de l'immunité. Le zinc, le fer, la vitamine A, la pyridoxine, la vitamine C ont fait l'objet de travaux récents (20).

Dans les formes graves de malnutrition, les traitements classiques associant une réalimentation intensive et une antibiothérapie en cas d'infection sont

souvent inefficaces. La mortalité est très élevée et la plupart des patients décèdent des suites d'infections opportunistes, plutôt que de désordres métaboliques. Au delà d'un certain seuil de gravité, qui reste à définir en clinique humaine, ne pourrait-on pas envisager un apport thérapeutique d'hormone thymique pour rompre le cercle vicieux malnutrition - déficit immunitaire - infection ?

#### Résumé

La malnutrition protéino-énergétique (M.P.E.) est responsable de déficits immunitaires pouvant être lourds de conséquences chez le jeune enfant. Dans le but d'évaluer les rôles respectifs du déficit nutritionnel et de l'infection dans l'atteinte de la fonction hormonale lymphodifférenciatrice du thymus, nous avons étudié le contenu de cet organe en Facteur Thymique Sérique (F.T.S.) ainsi que les populations lymphocytaires des ganglions lymphatiques mésentériques chez de jeunes enfants Sénégalais décédés à différents stades de M.P.E.. Dans les formes graves, marasme, kwashiorkor et kwashiorkor-marasmique, le thymus est sévèrement involué et ne contient que très peu de F.T.S., cela que les sujets soient ou non infectés. Les ganglions lymphatiques mésentériques, dans ces cas graves, se caractérisent avant tout par un dépeuplement en lymphocytes T différenciés (OKT3) et, à moindre degré, par un déficit en lymphocytes B porteurs d'IgA. Les perturbations affectant les cellules B à IgM et IgG, les seules qui soient ici en corrélation avec l'infection, apparaissent dépendre du peuplement en lymphocytes T différenciés et pourraient, en définitive, résulter de l'atteinte de la fonction hormonale lymphodifférenciatrice du thymus, ce dont rend compte le tarissement de la production de F.T.S..

#### Abstract

#### HORMONAL LYMPHODIFFERENTIATIVE FUNCTION OF THE THYMUS AND PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN CHILDREN

Protein-energy malnutrition (P.E.M.) induces immunodeficiency syndroms responsible of various pathologies in young children. The aim of this study was to assess the respective roles of nutritional status and infectious events in the impairment of hormonal lymphodifferentiative function of the thymus. Serum thymic factor (Facteur Thymique Sérique - F.T.S. or Thymulin) content of this gland and lymphocyte subpopulations of mesenteric lymph nodes were investigated in young Senegalese children deceased with different degrees of P.E.M.. Independantly of infectious syndroms, severe forms of P.E.M. (i.e. marasus,

kwashiorkor and marasmic-kwashiorkor) were characterized by major involution of thymus gland associated with a disappearance of the F.T.S. containing cells. Mesenteric lymph nodes presented with a parallel decreased of differentiated T lymphocytes (OKT3) and of IgA secretory cells. The reduction of IgM and IgG B cells number seemed to be related to infectious events and the T cell deficiency to precede the B cell impairment. T lymphocytes alterations might be a consequence of the failure of the lymphodifferentiative function of the thymus evidenced by the impairment of F.T.S. content of this gland.

#### Bibliographie

- 1 - SUSKIND R.M.  
Malnutrition and the immune response.  
Raven Press, New York, 1977
- 2 - CHANDRA R.K.  
Immunology of nutritional disorders.  
Edward Arnold, London, 1980
- 3 - PLATT B.S., STEWART R.J.C.  
Experimental protein-calorie deficiency : histopathological changes in the endocrine glands of pigs.  
J. Endocrinol., 1967, 38, 121-143
- 4 - SMYTHE P., SCHONLAND M., BRERETON-STILES G.G., COOVUADIA H.M., GRACE H.J., LOENING W.E.K., MAFOYANE A., PARENT M.A., VOS G.  
Thymolympathic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-calorie malnutrition.  
Lancet, 1971, 2, 939-943.
- 5 - AREF G.H., ABDEL-AZIZ A., ELARABY I.I., ABDEL-MONEIM M.A., HEBEISHY N.A., RAHMY A.I.  
A post-mortem study of the thymolympathic system in protein-energy malnutrition.  
J. Trop. Med. Hyg., 1982, 85, 109-114
- 6 - SIMON J.  
A physiological essay on the thymus gland.  
Renshaw Ed., London, 1845
- 7 - CHANDRA R.K., GUPTA S., SINGH H.  
Inducer and suppressor T cell subsets in protein-energy malnutrition : analysis by monoclonal antibodies.  
Nutrition Research, 1982, 2, 21-26
- 8 - BACH J.F., DARDENNE M., PLEAU J.M., BACH M.A.  
Isolation, biochemical characteristics and biological activity of a circulating thymic hormone in the mouse and in the human.  
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 249, 196-210
- 9 - OLUSI S.O., THRUMAN G.B., GOLDSTEIN A.L.  
Effect of thymosin on T-Lymphocyte rosette formation in children with Kwashiorkor.  
Clin. Immunol. Immunopathol., 1980, 15, 687-691

- 10 - JACKSON T.M., ZAMAN S.N.  
The in vitro effect of the thymic factor thymopoietin on a subpopulation of lymphocytes from severely malnourished children.  
Clin. Exp. Immunol., 1980, 39, 717-721
- 11 - CHANDRA R.K.  
Serum thymic hormone activity in protein-energy malnutrition.  
Clin. Exp. Immunol., 1979, 38, 228-230
- 12 - ZIEGLER O., JAMBON B., PARENT G., MAIRE B., DARDELIN R., FALL M., DUHEILLE J.  
The clinico-pathological consequences of severe protein-energy malnutrition in deceased senegalese children.  
Marker Proteins in Inflammation, Vol. 2, 1984, Walter de Gruyter, Berlin-New-York, 457-460
- 13 - JAMBON B., ZIEGLER O., MAIRE B., PARENT G., BENE M.C., FAURE G., PATRIS A., DUHEILLE J.  
Serum Thymic Factor (F.T.S.) contents of the thymus in undernourished senegalese children. "A post-mortem immuno-histological study".  
Marker Proteins in Inflammation, Vol. 2, 1984, Walter de Gruyter, Berlin-New-York, 453-455
- 14 - JAMBON B., ZIEGLER O., AKIMWOLERE A., MAIRE B., DUHEILLE J.  
Relations entre l'atteinte fonctionnelle du thymus et le peuplement lymphocytaire des ganglions lymphatiques mésentériques chez l'enfant décédé en état de malnutrition.  
Cahiers de Nutrition et de Diététique, 1985, 20, 185
- 15 - STOWENS D.  
Growth and developments in pediatric pathology.  
Williams-Wilkins Ed., Baltimore, 1966, 3
- 16 - JAMBON B., MONTAGNE P., BENE M.C., BRAYER M.P., FAURE G., DUHEILLE J.  
Immunohistological localization of Facteur Thymique Sérique (F.T.S.) in human thymic epithelium.  
J. Immunol., 1981, 127, 2055-2059
- 17 - SAVINO N., DARDENNE M.  
Thymic hormone containing cells. IV. Immunohistologic evidence for the simultaneous presence of thymulin, thymopoietin and thymosin  $\alpha$ 1 in normal and pathological human thymus.  
Europ. J. Immunol., 1984, 14, 987-991
- 18 - BORDIGONI P., FAURE G., BENE M.C., DARDENNE M., BACH J.F., DUHEILLE J., OLIVE D.  
Improvement of cellular immunity and IgA production in immunodeficient children after treatment with synthetic serum thymic factor (F.T.S.).  
Lancet, 1982, 2, 293-297
- 19 - BELL R.C., HAZELL L.A.  
The influence of dietary protein insufficiency on the murine thymus. Evidence of an intrathymic pool of progenitor cells capable of thymic regeneration after severe atrophy.  
Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci., 1977, 55, 571-584
- 20 - BEISEL W.R.  
Single nutrients and immunity.  
Am. J. Clin. nutr., 1982, 35, 417-468

COLLOQUE  
INSERM

Vol. 136

# Les Malnutritions dans les Pays du Tiers-Monde

D. Lemonnier  
Y. Ingenbleek