

LES DETERMINANTS DE L'INVOLUTION THYMIQUE
CHEZ L'ENFANT MALNUTRI

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

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

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

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

Introduction

Les effets délétères de la malnutrition protéino-énergétique (M.P.E.) sur l'immunité à médiation cellulaire et sur la fonction lymphodifférenciatrice du thymus sont actuellement mieux connus (se reporter à l'article de JAMBON et Coll.) (1). De nombreux travaux ont mis en évidence tant chez l'animal (2) que chez l'homme (3, 4, 5, 6) une involution thymique souvent sévère pouvant aller jusqu'à une thymectomie nutritionnelle.

Nous proposons d'analyser ici l'enchaînement des altérations fonctionnelles et histologiques affectant le thymus à partir d'une étude personnelle concernant 58 enfants Sénégalais décédés à différents degrés de malnutrition protéino-énergétique.

Matériel et méthodes

58 enfants des deux sexes, âgés de 1 jour à 4 ans ($12,1 \pm 1,4$ mois - $\bar{x} \pm \text{SEM}$) ont été étudiés. Selon la classification Wellcome 18 étaient sous-nutris, 15 présentaient un marasme, 11 un kwashiorkor et 14 un kwashiorkor-marasmique. Le foie, le pancréas, la rate et le thymus ont été prélevés pour une étude en microscopie optique. Une partie du thymus a été immédiatement congelée dans l'azote liquide, et conservée à -70°C . Une étude histo-immunologique a été réalisée avec la mise en évidence du contenu en Facteur Thymique Sérique (F.T.S.) ou Thymuline de l'épithélium thymique (1). La présence de macrophages et de fibronectine a été utilisée comme marqueur dynamique des remaniements

histologiques (résultats à paraître). La présence ou non d'infection a été établie sur les données cliniques et anatomopathologiques (7).

Une étude statistique informatisée basée sur l'analyse de contingence (8) a été entreprise pour décrire le rôle respectif des différents paramètres impliqués dans l'involution du thymus.

Les facteurs pathogéniques de l'involution thymique

L'expérimentation animale a permis de mettre en évidence la grande sensibilité du thymus à une large variété d'agressions : carences nutritionnelles, injections de glucocorticoïdes, d'androgènes, d'oestrogènes, d'endotoxines, irradiation par les rayons X...

Quels sont les facteurs à mettre en cause chez l'enfant malnutri ?

1° - La malnutrition protéino-énergétique

L'involution thymique apparaît particulièrement liée à l'état nutritionnel des enfants que nous avons étudiés. Le poids du thymus a été exprimé en pourcentage du poids normal attendu pour la taille corporelle d'après les tables de STOWENS (9), ce qui permet de comparer les enfants indépendamment de leur âge. Il est considérablement diminué dans les trois formes graves de malnutrition, avec des valeurs 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, alors que le thymus semble relativement préservé dans le groupe des sous-nutris avec une valeur de $68,5 \pm 10,3$ %. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les trois formes graves de M.P.E..

ÉTAT 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/TAILLE (%)*	$81 \pm 2,0$	$61 \pm 1,6$	$74 \pm 1,7$	$61 \pm 1,3$
TAILLE/AGE (%)*	$94 \pm 2,0$	$93 \pm 1,6$	$99 \pm 1,0$	$94 \pm 1,8$
POIDS DU THYMUS (g)*	$8,0 \pm 1,4$	$1,7 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,2$

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

L'involution thymique paraît corrélée avec l'amaigrissement corporel apprécié par le poids pour la taille, mais aucune liaison n'est mise en évidence avec le

déficit statural apprécié par la taille pour l'âge. Dans notre échantillon, la taille des enfants n'était que peu affectée, ce qui traduit probablement le caractère aigu et récent de leur malnutrition.

Comparée à celle de la rate et du pancréas, l'involution du thymus apparaît beaucoup plus sévère.

Nos résultats sont voisins de ceux rapportés dans la littérature (4, 5) sous réserve d'une même classification de l'état nutritionnel.

Sur le plan fonctionnel, les thymus des enfants gravement malnutris sont sévèrement altérés avec :

- un dépeuplement lymphocytaire des lobules,
- une diminution du nombre de corps de Hassall,
- un envahissement conjonctif intra- et inter-lobulaire,
- un appauvrissement considérable en F.T.S. (1),
- un envahissement du parenchyme par des macrophages et des éléments cellulaires (fibroblastes, néo-vaisseaux) marqués par la fibronectine (résultats à paraître).

Concernant ces différents paramètres, aucune différence significative n'apparaît entre les trois formes graves de M.P.E..

2° - L'infection

Dans cette étude, ni le poids, ni l'état morpho-histologique, ni le contenu en F.T.S. du thymus n'apparaissent liés à la présence d'infection. Par contre, et dans une faible mesure, les thymus des sujets de surcroît infectés seraient plus riches en fibronectine et macrophages-fibronectine positifs.

Manifestement ici l'infection apparaît beaucoup moins fortement liée à l'involution thymique que ne l'est la M.P.E. en elle-même. Cela est quelque peu étonnant si l'on considère les effets souvent immunodépresseurs des infections (10).

3° - Les carences nutritionnelles spécifiques

Les mécanismes moléculaires de l'immunodépression causée par la M.P.E. et les infections souvent associées sont encore très mal connus ; il est probable qu'il faille mettre en cause d'autres carences spécifiques associées à la M.P.E. :

- carences minérales : zinc, fer, magnésium, sélénium,
- carences vitaminiques : vitamines B5, B6, C, B12, A, E,
- déficits en acides gras poly-insaturés.

Les effets de ces carences ont été passés en revue chez l'homme et chez l'ani-

mal dans un article récent de BEISEL (11). Parmi celles-ci le déficit en zinc a été tout particulièrement étudié, notamment par GOLDEN (12) qui rapporte un effet bénéfique de la supplémentation en zinc sur l'involution thymique chez des enfants atteints de M.P.E..

Dans ce travail réalisé à DAKAR où la carence en zinc n'est que marginale, nous n'avons pas trouvé de déficit en zinc dans les thymus étudiés (résultats à paraître). Cela ne préjuge évidemment pas de l'action extrathymique d'un éventuel déficit en zinc, car ce métal est en particulier nécessaire à l'activité lymphodifférenciatrice de la Thymuline, forme active complexée au zinc du F.T.S.. Retenons qu'ici un déficit en zinc du thymus ne peut suffire à expliquer les faits observés.

Le processus étiopathogénique de l'involution thymique

23 variables décrivant : A) les facteurs individuels (âge, sexe, infection), B) l'état nutritionnel, C) l'état morpho-histologique du thymus, D) son contenu en F.T.S., E) les marqueurs dynamiques des remaniements histologiques, ont été regroupées et analysées. Celles-ci, pour la plupart qualitatives ou rendues telles par mise en classe, ont été traitées par analyse de contingence grâce au "coefficient de Pearson linéarisé - P' " (8).

Nous avons procédé en trois étapes successives :

- 1) Etablissement de la matrice des corrélations simples entre toutes les variables,
- 2) Etablissement de la matrice des corrélations partielles indépendantes des facteurs individuels, donc rendant compte des effets propres de la M.P.E. sur le thymus,
- 3) Analyse des corrélations multiples existant entre les rubriques restantes, ce qui a permis de tester plusieurs modèles possibles d'involution et d'établir la force et le sens des interactions rendant compte de l'effet de la M.P.E. sur les paramètres impliqués dans l'involution du thymus.

Il ressort que le tarissement de la production du F.T.S. au cours de la M.P.E. résulte de deux phénomènes : d'une part, d'une diminution de sa concentration dans le cytoplasme des cellules productrices, donc vraisemblablement d'un défaut de synthèse et, d'autre part, d'une disparition, pouvant être totale dans les cas extrêmes, des cellules épithéliales et des corps de Hassall.

Ces altérations sont associées à une réaction de type inflammatoire se traduisant par un envahissement du parenchyme, simultanément, par des macrophages et des éléments cellulaires marqués par la fibronectine (fibroblastes, capillaires néoformés).

Rappelons que la fibronectine est un marqueur précoce des processus de fibrose ; elle peut être sécrétée par les macrophages et organise la trame primitive des collagènes au cours des remaniements tissulaires et lors des processus de cicatrisation (13, 14).

Enfin, l'étude analytique suggère fortement que l'atteinte de la fonction hormonale lymphodifférenciatrice du thymus, reflétée par le tarissement de la production du F.T.S. (le F.T.S. est produit par les mêmes cellules que les principales autres hormones thymiques (15)), serait le moteur de l'involution thymique dans la M.P.E.. Ce premier déficit s'aggraverait à la faveur d'un processus en forme de "cercle vicieux", entraînant à la fois la déplétion lymphocytaire et la raréfaction des cellules épithéliales, pour aboutir enfin à la fibrose nécrotique du parenchyme thymique.

Conclusion

Le processus involutif accompagnant la M.P.E. peut aboutir à la thymectomie nutritionnelle, ainsi que nous l'avons constaté lors de nécropsies réalisées à l'occasion de cette étude.

Si l'on veut bien prendre en considération son rôle crucial pour le développement de l'immunocompétence et sa grande sensibilité à la dénutrition, il apparaît très souhaitable, aussi bien pour la recherche d'une diététique protectrice que d'une thérapeutique immunorestauratrice dans les cas les plus graves, que l'exploration de la fonction hormonale lymphodifférenciatrice du thymus puisse rapidement faire partie des outils diagnostiques, tant du chercheur nutritionniste, que du médecin. On pourrait en attendre un dépistage plus aisé des formes graves de M.P.E. justiciables d'une thérapeutique complémentaire de la réhabilitation nutritionnelle. De plus, cette exploration fournirait un moyen d'apprécier, au niveau le plus central, l'efficacité immunorestauratrice de la renutrition.

Outre les moyens d'imagerie médicale autorisant une exploration morphologique du thymus chez l'enfant, il serait donc utile de disposer de dosages simples des hormones thymiques circulantes, non influençables par l'infection.

Résumé

Afin d'aider à la compréhension du processus étiopathogénique conduisant à l'involution thymique chez l'enfant dénutri, une étude immuno-histologique post-mortem des thymus de 58 enfants Sénégalais, décédés à différents degrés de

M.P.E., a été réalisée. Les résultats montrent, qu'indépendamment de l'âge, du sexe et de l'infection, l'effet le plus direct du déficit nutritionnel serait une baisse de la concentration intra-cytoplasmique du Facteur Thymique Sérique (F.T.S.) dans les cellules productrices. Dans les formes graves (marasme, kwashiorkor, kwashiorkor-marasme) ce premier déficit s'aggraverait à la faveur d'un processus en forme de "cercle vicieux", entraînant à la fois la déplétion lymphocytaire et la raréfaction des cellules réticulo-épithéliales productrices du F.T.S. et des principales autres hormones lymphodifférenciatrices pour aboutir enfin à la fibrose nécrotique du parenchyme thymique.

Abstract

DETERMINANTS OF THYMIC INVOLUTION IN THE MALNOURISHED CHILD

Thymus gland from 58 senegalese children deceased with protein-energy malnutrition (PEM) were analyzed for their content in Facteur Thymique Sérique (F.T.S.). This feature was correlated with the functional characteristics of the tissues, and with biological phenomena responsible for histological alterations. A statistical computerized study allowed the analysis of etiopathogenic features related to thymic involution, taking into account P.E.M. severity, age, sex and infectious events. Thus, a dynamic model evaluating the specific effects of P.E.M. on the thymus could be proposed. This work suggests that severe P.E.M. induces a decrease in F.T.S. and other thymic hormones production followed by lymphocyte depletion and necrotic involution of the parenchyma. In the most dramatic cases, this process results in nutritional thymectomy.

Bibliographie

- 1 - JAMBON B., ZIEGLER O., DUHELLE J.
Fonction hormonale lymphodifférenciatrice du thymus et malnutrition protéino-énergétique chez l'enfant.
Article publié dans ce même ouvrage
- 2 - PLATT B.S., STEWART R.J.C.
Experimental protein-calorie deficiency : histological changes in the endocrine glands of pigs.
J. Endocr., 1967, 38, 121-143
- 3 - WATTS T.H.
Thymus weights in malnourished infant.
J. Trop. Ped., 1969, 15, 155-158

- 4 - SMYTHE P., SCHONLAND M., BRERETON-STILES G.G., COOVADIA 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 - 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
- 7 - ZIEGLER O.
Les conséquences de la malnutrition protéino-énergétique sur la structure et le contenu du thymus en facteur thymique sérique (F.T.S.). "Etude histologique chez 58 enfants sénégalais".
Thèse de Doctorat en Médecine, Nancy, 13 Juin 1983
- 8 - PATRIS A., CHAU N., JAMBON B., LEGRAS B., KOHLER F., MARTIN J.
Le coefficient de contingence de K. Pearson.
Revue de Statistique Appliquée, 1984, 32, 17-30
- 9 - STOWENS D.
Growth and developments in pediatric pathology.
Williams-Wilkins Ed., Baltimore, 1966, 3
- 10 - CHANDRA R.K., NEWBERNE P.M.
Nutrition, immunity and infection : mechanisms of interactions.
Plenum Publishing Corporation, New-York, 1977
- 11 - BEISEL W.R.
Single nutrients and immunity.
Am. J. Clin. Nutr., 1982, 35, 417-468
- 12 - GOLDEN M.H.N., JACKSON A.A., GOLDEN B.E.
Effect of zinc on thymus of recently malnourished children.
Lancet, 1977, 2, 1057-1059
- 13 - ALITALO K., HOVI T., VAHERI A.
Fibronectine is produced by human macrophages.
J. Exp. Med., 1980, 151, 602-613
- 14 - KURKINEN M., VAHERI A., ROBERTS P.J., STENMAN S.
Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue.
Lab. Invest., 1980, 43, 47-51
- 15 - SAVINO N., DARDENNE M.
Thymic hormone containing cells. IV. Immunohistologic evidence for the simultaneous presence of thymulin, thymopoietin and thymosin α 1 in normal and pathological human thymus.
Europ. J. Immunol., 1984, 14, 987-991

COLLOQUE
INSERM

Vol. 136

Les Malnutritions dans les Pays du Tiers-Monde

D. Lemonnier
Y. Ingenbleek