

Le thymus et sa fonction comme indicateur du risque immunitaire dans la malnutrition infantile : Intérêt diagnostique et thérapeutique

B. JAMBON*, G. PARENT*, B. MAIRE**, D., RICARD**,
D. SCHNEIDER***, A. GARTNER**, C. CARLES**, J.M. DHENIN*,
Ph. CHEVALIER *

* ORSTOM-IBBA, Projet Nutrition, Ambassade de France, CP 824, La Paz - Bolivie

** Laboratoire de Nutrition ORSTOM, BP 5045, 2051 Montpellier France

*** ORSTOM Nutrition, BP 375, Lomé - Togo

Introduction

Tout en reconnaissant l'utilité de l'anthropométrie et de la biochimie nutritionnelle (protéines nutritionnelles et inflammatoires) il doit être rappelé qu'il s'agit là d'indicateurs descriptifs reliés de façon indirecte à la physiopathologie de la malnutrition.

En Bolivie, par exemple, l'utilisation des tables anthropométriques de l'OMS qui est faite par les autorités médicales (1-3) conduit à des difficultés d'interprétation quasi caricaturales : selon les critères du poids pour l'âge (P/A) et de la taille pour l'âge (T/A), recommandés et appliqués dans ce pays, 50 % des enfants seraient atteints de malnutrition plus ou moins grave et chronique, alors que selon le critère du poids pour la taille (P/T) la majorité des cas devraient être classés comme bien-nutris, cela d'autant plus que les plis cutanés indiquent le plus souvent l'existence de réserves adipeuses normales, voire importantes. Mis à part l'intérêt que peuvent avoir certains pays à gonfler leurs chiffres de malnutrition, que faut-il penser de telles données et que peut-on faire pour le dépistage individuel des enfants à risques justiciables d'une attention nutritionnelle, quand on sait qu'existe par

19 FEV. 1991

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 31.344 241

Cote : B

ailleurs une forte mortalité infantile d'origine nutritionnelle ? Bref, qui sont parmi ces enfants petits, dispersés dans une population naturellement petite, ceux en danger de faire des infections opportunistes aux complications graves responsables de la mortalité observée ? Les mesures du poids et de la taille sont ici malheureusement de piètre utilité.

La même remarque pourrait-êre faite à propos des protéines nutritionnelles (4, 5). Si celles-ci sont bien abaissées dans les cas de malnutrition franche, elles peuvent l'être également chez l'enfant infecté par ailleurs en bon état nutritionnel et ne présentant de ce fait qu'un risque limité à faire des complications graves. Or il faut rappeler, face au faible pouvoir prédictif des techniques habituelles d'évaluation nutritionnelle, que les infections intercurrentes à caractère opportuniste, comme la rougeole, les diarrhées infectieuses, les pneumopathies et certaines parasitoses, habituellement peu graves en cas de bon état nutritionnel, constituent la première cause de décès chez l'enfant malnutri. Il s'agit du fameux cercle vicieux malnutrition-infection dont l'un des maillons critiques est l'affaiblissement des défenses immunitaires (6-8).

Un ensemble de travaux, dont certains déjà anciens, ayant établi le rôle crucial de la dépression de l'immunité à médiation cellulaire thymo-dépendante dans la susceptibilité aux infections opportunistes (9-14), l'objectif de la présente communication est de présenter les résultats de quelques investigations tentant de caractériser et d'évaluer des marqueurs opérationnels de l'atteinte du potentiel des défenses immunitaires, dans les états de malnutrition infantile.

Matériel et méthodes

Le thymus étant essentiellement responsable de la maturation et de la différenciation des lymphocytes T chargés de la mémoire antigénique et du contrôle des réponses immunes spécifiques, et de ce fait particulièrement important pour la constitution du potentiel immunitaire du jeune sujet, différents paramètres déterminants de son fonctionnement ont été étudiés chez de jeunes enfants présentant des degrés variés de malnutrition protéino-énergétique (MPE) ; à savoir :

- Dénombrement des sous-populations lymphocytaires du sang périphérique.
- Examen histologique des organes lymphodes et étude immunohistologique du contenu du thymus en Facteur Thymique Sérique (FTS - ou Thymuline lorsque activé par le zinc - une des principales hormones thymiques lymphodifférenciatrices), chez des enfants décédés en état de malnutrition.
- Dosage de l'activité biologique du FTS circulant.
- Examen échographique du thymus.

D'autre part, dans le but de mettre au point un modèle animal pour l'étude de procédures d'immuno-restauration, différentes modalités d'induction d'une malnutrition induisant une involution pondérale du thymus et des organes lymphoïdes périphériques ont été réalisées chez la souris.

Résultats

Le dénombrement des populations lymphocytaires du sang périphérique en immunofluorescence grâce à des anti-corps monoclonaux spécifiques de stade chez 138 enfants Dakarais des deux sexes âgés de 6 à 70 mois et présentant différents états nutritionnels, se caractérisait essentiellement chez les malnutris, tous groupes confondus, par une plus grande fréquence de taux élevés de lymphocytes immatures (T6) et corrélativement par des taux fréquemment abaissés de lymphocytes T matures (T3). Fait qui, apparemment ne se répercutait que sur la sous-population des lymphocytes T helper (T4) souvent diminuées (15) (tableau et figure 1).

La numération des lymphocytes B n'étant, semble-t-il pas affectée au niveau du sang périphérique, on retiendra donc essentiellement l'immaturité des lymphocytes T ; observation qui confirme celles d'autres auteurs (16-18). Mais on soulignera aussi une autre évidence qui ressort du mode d'expression des résultats qui a dû être utilisé, à savoir la grande variabilité individuelle des numérations lymphocytaires qui rend compte vraisemblablement de l'influence d'autres facteurs, comme les variations circadiennes, le stress et l'inflammation.

Tableau 1 : Sous populations lymphocytaires - 138 enfants Dakarais âgés entre 6 et 70 mois

| P/T | Classification | | Classification en % de | |
|----------------------|------------------------------|----|---|----|
| | Wellcome | | (NCHS - OMS)* | |
| Etat Nutritionnel | 1. Normal | 64 | P/T ≥ 90% | 51 |
| | 2. Sous-nutri | 27 | 90% > P/T ≥ 80% | 27 |
| | 3. Marasme | 32 | 80% > P/T ≥ 70% | 26 |
| | 4. Kwashiorkor | 8 | P/T < 70 % | 33 |
| | 5. Kwashiorkor marasmique | 7 | * La taille d'un des enfants n'a pu être connue | |

| Comparaison des distributions des numérations OKT Témoins/malnutris | Wellcome (1/2+3+4+5) | NCHS-OMS (P/T≥90%/P/T<90%) |
|--|-------------------------|-------------------------------|
| T6 (< 10%/ > 10%) | *** | *** |
| T3 (> 50%/ < 50%) | ** | * |
| T4 (> 30%/ < 30%) | * | * |
| T8 (> 20%/ < 20%) | NS | NS |
| B (< 10%/ 10%-30%/ > 30%) | NS | NS |

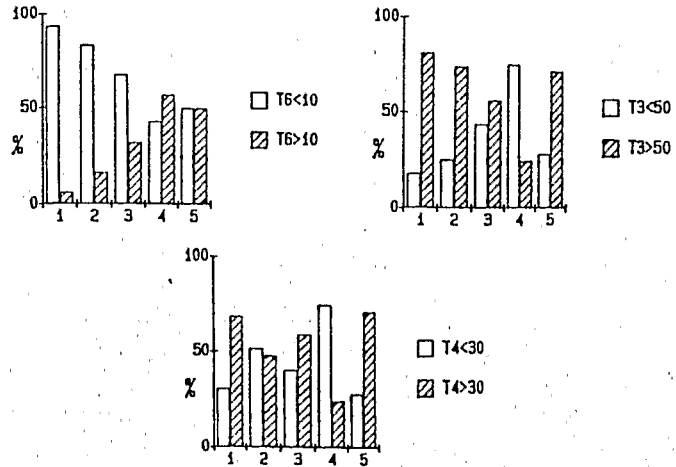
* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001

L'étude des organes lymphoïdes et du thymus de 58 jeunes enfants des deux sexes âgés de 1 jour à 4 ans (moyenne 12,1 ± 1,4 mois), décédés à l'hôpital le Dantec de Dakar en état de malnutrition protéino-énergétique plus ou moins grave et en majorité infectés (80 % environ dans chaque groupe) a mis en évidence, tous groupes de malnutris confondus, une importante involution du thymus et de la rate qui ne

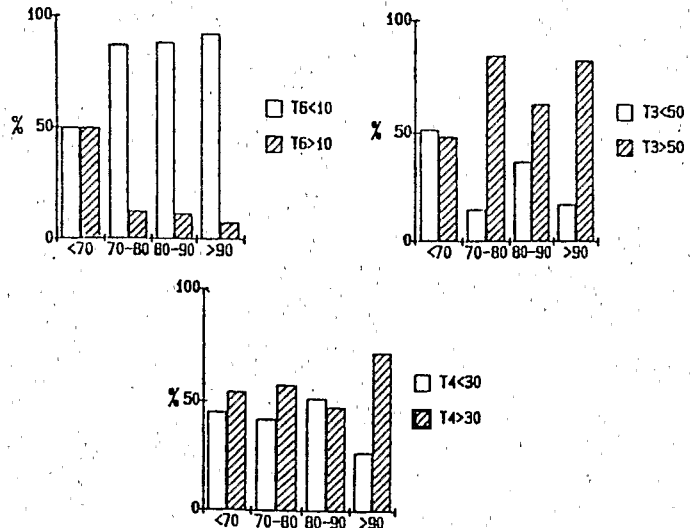
représentaient plus que, respectivement, 31,9 % et 55,2 % du poids normal des organes de sujets témoins de même taille selon les tables de Stowens (19). En ce qui concerne le thymus, cette involution était surtout particulièrement spectaculaire dans les malnutritions graves, avec respectivement 17,1 % du poids normal dans le marasme, 19,7 % dans le kwashiorkor et 10,3 % dans le kwashiorkor marasmique ; les malnutris modérés paraissant, quant à eux, relativement protégés avec un thymus à 68,5 % de la normale.

Figure 1 : Sous-populations lymphocytaires en fonction de l'état nutritionnel

Classification Wellcome



Classification en % P/T (NCHS-OMS)



Résultats communiqués par B. MAIRE, D. SCHNEIDER et al. (ORSTOM)

L'histologie de la rate et des ganglions mésentériques se caractérisait par des centres germinatifs peu nombreux et peu développés, et surtout dans les formes graves par le dépeuplement des aires thymodépendantes.

Tableau 2 : Principaux paramètres étudiés

| Ganglions mésentériques | | |
|--|-------------------------------------|--------------------|
| | Code | Scores* Classes |
| Développement des centres germinatifs (MXT) | CG | 0-3/4-9 |
| Densité lymphocytaire globale | OLY | 0-3/4-8 |
| Densité du peuplement en lymphocytes B (cortex + centres germinatifs+para cortex + médullaire) | LY B IG G LY B IG M LY B IG A | 0-3/4-8 |
| Densité du peuplement en plasmocytes (cortex + centres germinatifs+para cortex + médullaire) | PL IG G PL IG M PL IG A | 0-1/2-8 |
| Index de maturation des lymphocytes T (OKT3) (Densité lymphocytaire x intensité du marquage) | LY T | 0-4/5-9 |

* : Echelle semi-quantitative ; 0 = nul ; 8 ou 9 = optimum

Thymus

| | | |
|--|-----------|------------|
| Poids du thymus en % de la normale selon la taille | THY-P/T | <35%/>35%* |
| Stade d'involution histologique du thymus | INV-THY 1 | /2-3 |
| Concentration du parenchyme thymique en FTS | FTS-COM | <25%/>25%* |

* : Echelle semi-quantitative ; 0% = nul ; 100% = optimum

L'observation en immunopéroxydase des populations lymphocytaires B (IgG, IgM, IgA) et T matures (T3) des ganglions mésentériques d'un sous-échantillon représentatif de 36 de ces enfants a permis de confirmer qu'au dépeuplement était par ailleurs associé un défaut de maturation des lymphocytes T des aires paracorticales chez les malnutris graves (une majorité de ces zones ne prenant qu'un faible marquage T ou ni marquage B ou T du tout) (20).

Ces anomalies T se trouvaient généralement associées à un déficit de lymphocytes à IgA et étaient par ailleurs corrélées au degré d'involution histologique du thymus (tableau 2, figure 2).

Les thymus se caractérisaient, quant à eux, dans les formes graves de malnutrition par :

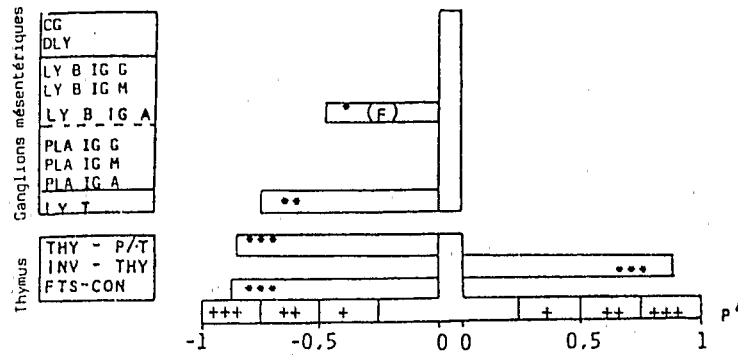
- un dépeuplement lymphocytaire massif du parenchyme ;
- un important infiltrat conjonctif de type inter et intra-lobulaire ;
- la perte de la distinction cortico-médullaire ;
- la raréfaction ou l'absence des corps de Hassall ;
- et en cas de présence par l'aspect nécrotique et dilaté de ces derniers.

En immunofluorescence grâce à un anti-sérum spécifique du FTS synthétique (21), ces thymus se caractérisaient par une très forte diminution

de la concentration du FIS au niveau du parenchyme, résultant, d'une part, d'une baisse du contenu en FTS des cellules épithéliales et des corps de Hassall et, d'autre part, d'une importante réduction du nombre de ces éléments. Cette baisse de concentration du parenchyme thymique en FTS était, par ailleurs, étroitement corrélée au poids relatif de la glande (Figure 3), alors que la concentration en zinc restait inchangée (22).

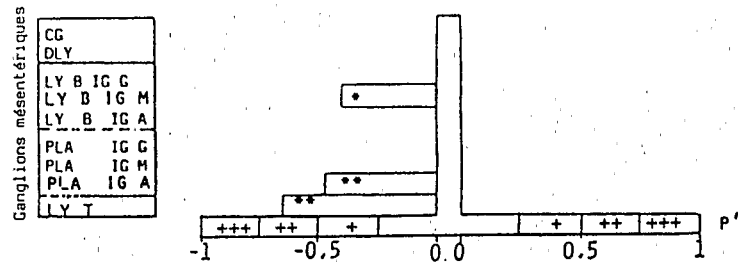
Figure 2 : Corrélations entre le peuplement lymphocytaire des ganglions mésentériques, la MPE et l'involution thymique

Formes graves de MPE
(sous-nutris/marasma + kwashiorkor + kwashiorkor-marasmique)



Involution histologique du thymus

(1 : normale à subnormale / 2 : modérée + 3 : importante à sévère)



Statistiques :

"F" : Test de Fisher des probabilités exactes (existence de la corrélation),

* ($p \leq 0,05$) ** ($p \leq 0,01$) *** ($p \leq 0,001$)

P' : Coefficient de contingence de Pearson normalisé (force du lien),

+ moyen, ++ fort, +++ très fort

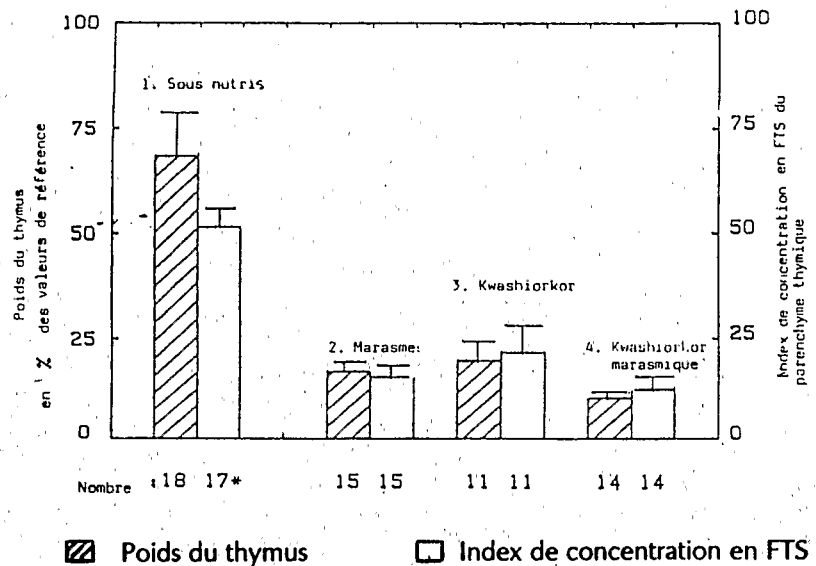
Dans le but, cette fois chez des enfants vivants, de mesurer le niveau d'activité de la thymuline circulante en fonction de leur état nutritionnel ou infectieux, des dosages biologiques ont été réalisés dans le cadre d'une collaboration avec les unités INSERM U1 et U25 spécialisées dans ce sujet.

par ailleurs.

Pour résumer, un premier travail concernant des malnutris modérés et graves (marasme, kwashiorkor) et des sujets témoins, tous en majorité infectés, n'a montré aucune différence en fonction de l'état nutritionnel, les titres d'activité lymphodifférenciatrice FTS-like des plasmas étant tous relativement élevés (24).

L'explication de ces faux positifs a été fournie grâce à un deuxième travail où étaient comparés des enfants sénégalais normaux vivant à Paris à des enfants dakarois plus ou moins gravement malnutris et infectés et des témoins non infectés et anthropométriquement comparables. Après absorption des plasmas des sujets dakarois par un anti-corps monoclonal spécifique de la thymuline (le FTS activé par le zinc) persistait une importante activité lymphodifférenciatrice aspécifique qui s'ajoutait à une activité thymulinique spécifique par ailleurs plutôt faible (23).

Figure 3 : Comparaison du poids du thymus et de sa concentration en FTS en % de la normale dans les 4 groupes



* Le thymus d'un enfant n'a pu être utilisé
+ Le poids du thymus est exprimé en % de son poids de référence établi par Stowen (26) selon la taille de chaque enfant.

Prenant acte de la bonne corrélation observée précédemment entre la taille du thymus, la richesse en FTS du parenchyme thymique et l'état nutritionnel au moment de la mort (22), une enquête de pertinence de la mesure échographique de l'épaisseur du thymus a été réalisée chez des enfants sénégalais de moins de 5 ans présentant divers degrés de malnutrition et d'infection (Figure 4) grâce à un échographe portatif (Aloka SSD DX) équipé d'une sonde pédiatrique de 5 Mhz (25). Celle-ci appliquée

sur le côté gauche du sternum, dans un plan longitudinal, permettait de visualiser clairement le thymus. Pour des raisons stéréotaxiques et de reproductibilité, la mesure prise dans un plan perpendiculaire à la peau au droit de la crosse de l'artère pulmonaire concernait le lobe gauche du thymus.

Sans tenir compte de l'infection associée, présente avec une fréquence comparable quelques soient les groupes, d'excellentes corrélations ont été observées entre l'épaisseur du thymus et les critères anthropométriques de malnutrition, notamment ceux liés à l'amaigrissement (tableau 3). Si le thymus était pratiquement indécélable dans les formes graves, ce qui confirme les observations précédentes après décès (22). Il faut néanmoins noter un certain effet propre de l'infection chez des enfants par ailleurs modérément malnutris en comparaison avec des témoins appariés non infectés (Tableau 4).

Figure 4 : Etat nutritionnel de l'échantillon étudié. 221 enfants sénégalais des deux sexes âgés de 3 à 60 mois

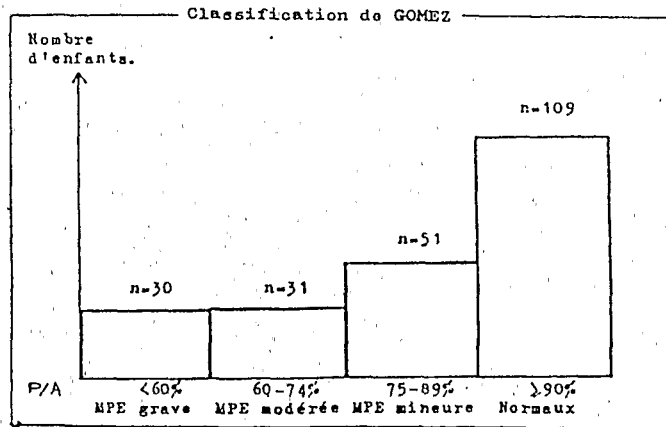


Tableau 3 : Corrélations entre l'épaisseur du thymus et divers paramètres anthropométriques

| | Epaisseur du thymus | | |
|------|---------------------|---------|-----------|
| % PA | r = 0.710 | n = 221 | p < 0.001 |
| % TA | r = 0.521 | n = 221 | p < 0.001 |
| % PT | r = 0.734 | n = 221 | p < 0.001 |
| % PC | r = 0.746 | n = 115 | p < 0.001 |
| % PB | r = 0.643 | n = 115 | p < 0.001 |
| % MU | r = 0.704 | n = 115 | p < 0.001 |

r = coefficient de corrélation ; p = probabilité ; n = nombre de sujets

Par ailleurs afin notamment de déterminer l'époque la plus propice pour initier une carence nutritionnelle en vue de l'obtention d'une malnutrition reproduisant l'atteinte thymique de l'enfant malnutri, des souriceaux (souche OF1 IFFA CREDO) ont été soumis à une restriction alimentaire

globale, par augmentation de la portée (20 petits par mère contre 11 chez les témoins) puis, après sevrage, une carence protéique à 5 % connue pour induire une atrophie thymique sévère chez l'animal antérieurement bien nutri. L'expérience comportait les animaux témoins et pair-féd correspondants.

Tableau 4 : Influences de la MPE grave et de l'infection sur l'épaisseur du thymus (mm)

| | N | Etat nutritionnel | Epaisseur du thymus |
|------------------|----|---|---------------------|
| Témoins | 87 | P/T = 107,6 ± 9,9 ; T/A = 99,6 ± 2,7 | 9,9 ± 2,5 |
| MPE grave | 13 | Kwashiorkor et kwashiorkor marasmique indécélable (12/13) | |
| Infectés | 11 | P/T = 84,4 ± 8,0 ; T/A = 97,3 ± 3,3 | 3,2 ± 1,9* |
| Témoins appariés | 11 | P/T = 85,6 ± 9,5 ; T/A = 97,7 ± 4,7 | 7,4 ± 1,7 |

Résultats : moyenne ± écart-type ; * p ≤ 0,01 (test t de Fisher)

Tableau 5 : Poids des organes lymphodes au sevrage (27 jours) chez des souris en portée normale (11 petits/mère) et en portée augmentée (20 petits/mère)

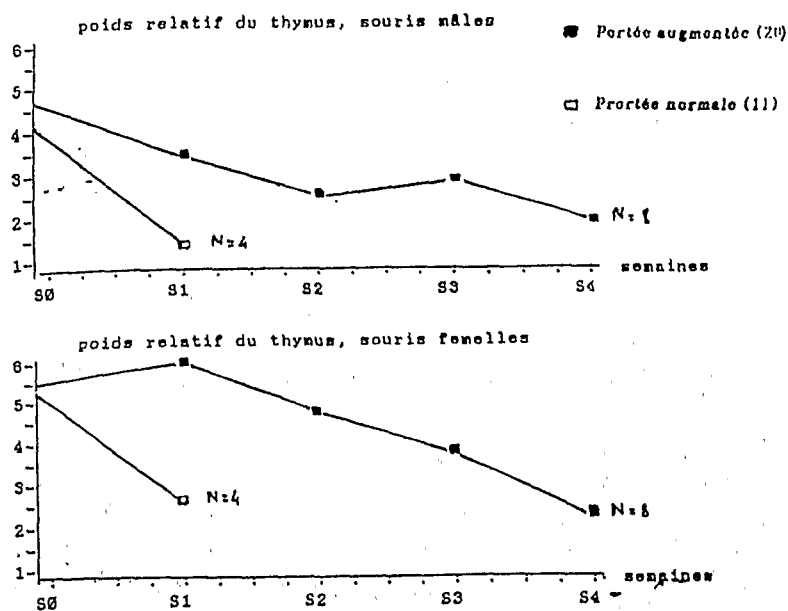
| Poids (1) | MALES | | | FEMELLES | | |
|-----------|----------------|----------------|-------|----------------|----------------|-------|
| | Lot TEM (n=24) | Lot KKP (n=23) | t (2) | Lot TEM (n=16) | Lot KKP (n=16) | t (2) |
| Corporel | 19,7 ± 2,8 | 9,1 ± 2,4 | * | 18,5 ± 2,1 | 8,6 ± 3,0 | * |
| Thymus | | | | | | |
| abs. | 79,2 ± 12,6 | 43,9 ± 23,2 | * | 96,4 ± 12,1 | 49,7 ± 26,8 | * |
| rel. | 4,1 ± 0,8 | 4,6 ± 1,6 | N | 5,2 ± 0,4 | 5,4 ± 1,7 | N |
| Rate | | | | | | |
| abs. | 92,2 ± 19,0 | 39,4 ± 26,7 | * | 85,9 ± 18,6 | 40,3 ± 29,9 | * |
| rel. | 4,7 ± 0,9 | 4,0 ± 2,2 | N | 4,6 ± 0,7 | 4,1 ± 2,1 | N |

(1) poids corporel en g, poids absolu du thymus et de la rate en mg, poids relatif = poids absolu / poids corporel.
 (2) t : test "t" de Student ; N : non significatif ; * p < 0,001
 Résultats communiqués par Ph. Chevalier et A. Gartner.

Les résultats sont au premier abord assez surprenants. Ainsi, bien que déficitaires en croissance pondérale, ces animaux sous-alimentés de naissance ne présentaient au sevrage aucun signe d'atteinte thymique sur la base du poids relatif de l'organe (Tableau 4). Au contraire, tout semble indiquer que la carence retardait l'ontogénèse normale du thymus qui, chez la souris, contrairement à l'homme, s'achève au moment de la période du sevrage. Qui plus est, ces animaux se sont révélés résistants aux effets d'une diète hypoprotéique capable d'induire une involution thymique sévère chez les témoins bien nourris jusque là (Figure 5).

Figure 5 : Effet de la carence protéique (régime UAR 5 %) après sevrage sur l'évolution pondérale du thymus chez des souris issues de portées normales (11) et de portées augmentées (20)

Résultats préliminaires communiqués par Ph. Chevalier et A. Gartner



La conclusion qui s'impose donc, est que pour obtenir un modèle d'involution thymique par malnutrition celle-ci doit être initiée après l'achèvement de la maturation de l'organe, sous peine de simplement en retarder le développement qui, alors se trouve remis à plus tard.

Discussion et conclusion

Les travaux ci-dessus exposés concernant des populations d'enfants malnutris tout venant, présentant notamment tous les stades de malnutrition et d'infection qu'on trouve habituellement associés dans les pays où la malnutrition est endémique, permettent de confirmer la grande sensibilité du thymus et de sa fonction à la malnutrition protéino-énergétique. D'un point de vue opérationnel, il apparaît singulièrement vain de vouloir séparer ces deux symptomatologies quand la question essentielle qui est posée est de savoir si la malnutrition est susceptible ou non d'aggraver le pronostic vital de l'enfant infecté ou en danger de le devenir.

Sur la base des observations qui ont été faites, la réponse est assurément positive compte tenu de l'importance fonctionnelle du thymus chez le jeune enfant pour la constitution d'un potentiel de défenses immunitaires efficaces et pour le développement de la mémoire antigénique. Même s'il convient de souligner qu'il puisse y avoir un certain effet propre de l'infection, notamment sur la taille du thymus et la modulation de l'activité

lymphodifférenciatrice du serum, le fait crucial qui se détache est la considérable involution thymique qui se déclenche lorsque se détériore l'état nutritionnel, que l'enfant soit ou non infecté.

En pratique donc, l'examen échographique du thymus peut être retenu comme méthode de base du dépistage de l'atteinte thymique. L'expérience acquise par ailleurs, sur plus d'une centaine d'enfants boliviens vivant dans un contexte très différent de celui du Sénégal, en confirme la pertinence ; l'atrophie de la glande apparait surtout liée à l'amaigrissement et aux formes de malnutritions aiguës, c'est à dire aux formes présentant le risque vital immédiat le plus important.

Du fait de la grande variabilité individuelle des sous-populations lymphocytaires il serait assez sage de limiter cet examen lourd sur le plan technique, à la mise en évidence des lymphocytes T immatures (T6) en le couplant dans les cas graves à un test de maturation in vitro par la thymuline. Cette façon de procéder donne une mesure de l'état de maturation des lymphocytes T et constitue un test fonctionnel direct de la dépendance hormonale, ou non, de l'immaturité observée.

Pour ce qui est de l'indispensable exploration de la sécrétion hormonale lymphodifférenciatrice du thymus, il faut souhaiter que soient rapidement disponibles des techniques simples et fiables de dosage des hormones thymiques. L'Unité de Recherche de l'ORSTOM sur les maladies de dénutrition s'est engagée pour sa part, dans le cadre d'une collaboration entre le laboratoire d'Immunologie du professeur J. Duheille à Nancy et le Laboratoire de Nutrition de l'ORSTOM à Montpellier, sur une recherche technologique visant à mettre au point une méthode immunonéphélométrique à supports microparticulaires de dosage du FTS. Cette technique simple et peu coûteuse (les réactifs sont stables et ne consomment que très peu d'antigène) est maintenant au point en milieu synthétique avec une bonne reproductibilité et une sensibilité de l'ordre du picogramme par millilitre, donc compétitive de la radio-immunologie plus lourde et onéreuse. Cependant restent encore à résoudre un certain nombre de problèmes pour extraire avec reproductibilité le FTS présent dans le plasma. Les difficultés rencontrées (problèmes liés à la chélation des métaux multivalents et à la présence de molécules interférentes) semblant de même ordre que celles rencontrées dans la mise au point d'un dosage radio-immunologique (26, 27), il serait souhaitable qu'une collaboration s'organise afin d'accélérer l'introduction de cet outil prometteur dans le domaine du diagnostic clinique. Nombreux sont les laboratoires équipés d'un néphélomètre et il existe maintenant des appareils facilement transportables. Autant donc d'éléments favorables qui permettraient d'en multiplier les applications potentielles, comme dans les malnutritions infantiles bien sûr (28), mais aussi tous les déficits immunitaires graves (29), y compris actuellement le SIDA où il pourrait également y avoir une atteinte fonctionnelle du thymus selon des données récentes de la littérature (30-32). Outre l'intérêt diagnostique d'un tel examen, il est légitime de penser, du fait de sa simplicité et de sa légèreté (une prise de sang réduite devrait suffire), qu'il pourrait être également fort utile dans le suivi de traitements visant la restauration des défenses immunitaires (33-36).

Enfin, la mise au point d'un modèle animal reproduisant l'atteinte

thymique de l'enfant dénutri apparaît comme une condition indispensable pour que puissent se développer des recherches sur des diètes et des traitements immunorestaurateurs appropriés. Nos résultats préliminaires montrent que pour obtenir une involution thymique par malnutrition chez la souris, l'induction déclenchante ne doit pas interférer avec la période d'ontogénèse et en pratique intervenir après le sevrage.

Il n'y a pas lieu d'entrer ici dans une vaste discussion, les résultats concernant les enfants sénégalais présentés dans ce travail confirment, en les affinant parfois, les travaux plus anciens réalisés dans d'autres parties du monde et qui avaient montré de façon indiscutable la très grande sensibilité du thymus et de sa fonction aux altérations de l'état nutritionnel.

Que l'étiologie des malnutritions infantiles soit pratiquement toujours multifactorielle, ce qu'en vingt ans de pratique quotidienne a notamment très bien montré Fernando Mönckeberg qui fait aussi intervenir, en plus des déficits d'apport et des infections, le stress et les carences psycho-affectives (37) apparaît comme une raison supplémentaire pour ne pas succomber à la tentation d'une approche réductionniste du problème lorsqu'il s'agit d'abord de soustraire à la mort des enfants privés de défenses immunitaires.

N'est-il pas alarmant de constater que n'existe pratiquement encore aucune application concrète des recherches effectuées jusqu'alors afin, pour le moins, de définir les potentialités et les modalités de récupération de la fonction immunitaire thymodépendante chez l'enfant malnutri, alors qu'existent tant de travaux sur un mal très voisin quant à la symptomatologie immunitaire mais combien plus médiatique : le SIDA ?

Les ultimes travaux réalisés par l'ORSTOM en Bolivie durant l'année 1988 qui montrent d'une part, chez des enfants ruraux non infectés et réputés sains, des corrélations privilégiées entre la taille du thymus et les critères anthropométriques d'amaigrissement et d'évaluation des réserves protéiques musculaires (38) et d'autre part, chez des enfants atteints de MPE grave, une importante atrophie thymique associée à une immaturité de la lignée T avec taux élevés de T6 corrigibles in vitro, dans tous les cas étudiés, par une incubation de deux heures en présence de seulement 5 nanogrammes de thymuline (CHOAY) pour 10^7 cellules (39) aideront-ils, s'ajoutant à ceux de Olusi sur l'effet bénéfique de la thymosine (40) et de Jackson sur celui de la thymopoïétine (41) à faire prendre conscience qu'existeraient des possibilités de traitement des déficits immunitaires rebelles souvent observés dans les malnutritions infantiles graves ?

La thymuline, pour ne citer qu'elle, a déjà été utilisée avec succès chez des enfants atteints de déficits immunitaires sévères congénitaux ou acquis (42, 43) ; par ailleurs, pour souligner la nécessité qu'il y aurait à effectuer des recherches sur les potentialités immunorestauratrices de certains nutriments, citons l'expérience de Golden qui a montré qu'une supplémentation en zinc permettait la récupération d'un thymus de taille normale chez l'enfant récemment malnutri (44).

Enfin, le risque vital immédiat encouru étant étroitement lié à la faillite immunitaire, pourquoi ne pas utiliser un critère immunologique simple, ce pourrait être l'échographie thymique, pour juger du succès ou de l'échec des mesures de réhabilitation nutritionnelle chez les enfants dénutris ? Outre le

bénéfice que l'on est en droit d'attendre pour ces jeunes patients à haut risque, il est légitime de penser qu'une telle pratique permettrait d'identifier des procédures de restauration des défenses immunitaires.

Résumé

Bien que les infections à caractère opportuniste constituent la principale cause de mortalité chez l'enfant dénutri, l'évaluation nutritionnelle repose encore le plus souvent sur des paramètres seulement descriptifs, cliniques, anthropométriques voire biochimiques, reliés de façon très indirecte aux risques infectieux encourus. Afin de tenter de palier à cette carence on a évalué certains indicateurs immunologiques rendant compte du fonctionnement du thymus, un des organes les plus gravement atteints dans les états de malnutrition et dont dépend la constitution du potentiel de défenses anti-infectieuses chez le jeune sujet. Sur la base de l'intérêt opérationnel chez l'enfant dénutri il ressort des travaux effectués que :

La numération des populations lymphocytaires circulantes met en évidence un déficit de maturation des lymphocytes T s'objectivant essentiellement par une augmentation du taux de lymphocytes T6. Le dénombrement pourrait donc être limité à cette seule sous-population, néanmoins, une épreuve de maturation in vitro en présence d'un facteur thymique comme la thymuline permettrait d'améliorer la pertinence du test en évaluant la dépendance hormonale ou non de l'immaturité observée. L'involution thymique observée chez des enfants décédés en état de malnutrition est étroitement liée à la fois à la gravité de l'état nutritionnel au moment de la mort, à la concentration du parenchyme thymique en FTS ainsi qu'à l'immaturité des lymphocytes des aires thymodépendantes des ganglions lymphatiques. La mesure de l'activité biologique de la thymuline circulante par la méthode biologique de référence pouvant être gravement perturbée en cas d'infection associée, il apparaît indispensable de disposer d'une technique immunochimique simple et sensible permettant de détecter les faibles taux d'hormone de l'enfant dénutri. Une solution pourrait être l'immunonéphlémétrie à supports microparticulaires dont la sensibilité en milieu synthétique correspond au domaine de concentration attendu. La mesure échographique de l'épaisseur du thymus chez des enfants plus ou moins sévèrement malnutris et infectés confirme les observations post-mortem ; l'involution thymique est extrême dans les formes sévères de malnutrition et par ailleurs bien corrélée aux indicateurs anthropométriques spécifiques des formes aiguës. Même s'il convient de noter qu'il puisse y avoir un certain effet de l'infection sur la taille du thymus, compte tenu que ce qui importe est de pouvoir évaluer facilement le risque immunitaire présenté par l'enfant malnutri déjà infecté ou en danger de le devenir, l'examen échographique de cette glande, rapide, non invasif et anodin, peut donc être retenu comme méthode de base du dépistage de l'atteinte du potentiel immunitaire thymodépendant chez l'enfant malnutri.

Au plan expérimental la mise au point d'un modèle animal d'atteinte thymique par malnutrition nécessite, chez la souris, d'initier la carence déclanchante après le sevrage ; un tel outil devrait faciliter la recherche de nutriments constitutifs d'une diète spécifique de réhabilitation nutritionnelle

visant à corriger ce déficit immunitaire. Enfin, la disposition de dosages immunochimiques simples et fiables des hormones thymiques devrait faciliter le dépistage des cas graves de malnutrition justiciables d'une thérapeutique supplétive.

Summary

After taking into consideration that immunological risk is more reliable to infection susceptibility and severity, the principal causes of mortality in malnourished children, than classical nutritional assessment investigations about thymic morphological and functional parameters in infantile malnutrition are discussed in view to characterise operational indicators suitable for individual nutritional vigilance.

Studies of circulating lymphocytes subsets, peripheral lymphatic organs, anatomohistology and thymulin content of necropsic thymus, circulating biological activity of thymulin, thymic echographic measurements in, or not, infected young malnourished children allow to make the following inferences :

- malnourished children are characterized by a T lymphocyte immaturity, mainly identified by a T6 rise ;
- necropsic studies show that this T lymphocyte immaturity is linked as well to a severe thymic atrophy as to an important thymic epithelium concentration deficit of thymulin ;
- in living children, though infection may lightly interfere, the thickness of the thymus appears to be strongly correlated with anthropometrical indicators of acute malnutrition.

Awaiting for reliable hormonal dosages (at present time an immunonephelometric measurement of thymulin is studied by ORSTOM engineers) thymic echographic measurement may be proposed as a sensitive and simple checking able to detect and follow the course of immunological risks in malnourished children. In other respects it appears essential to dispose of an experimental nutritional thymic involution model in order to investigate about medicinal or dietetic means liable to improve the occasionated immunological deficit. A preliminar result in mice points out that to successfully produce such an involution the inductive nutritional restriction will occur after weaning.

Références

1. VERA R., MOORE M., VARELA G., LOPEZ R., COSSIO V., RIVERO J., ALIAGA A. Estado nutricional de la población boliviana. Ministerio de planeamiento y coordinación, INAM, Bolivia, 1981.
2. ROCABADO F., DURAN G., RIVERA J. Validación del indicador peso para edad. Boletín del sistema de vigilancia epidemiológica nutricional (Bolivia), 1986, 1 n°2.
3. ROCABADO F. Primer censo nacional de talla en escolares de primer curso básico. Boletín del sistema de vigilancia epidemiológica nutricional (Bolivia), 1986, 2 n°1.
4. COVARD W.A., WHITEHEAD R.G., LUNN P.C. Reasons why hypoalbuminaemia may or may not appear in protein-energy malnutrition. Br. J. Nutr., 1977, 38 : 115.
5. BRINGER J., RICHARD J.L., RODIER M., MIROUZE J. Comment apprécier l'état nutritionnel d'un malade ? La presse médicale, 1985, 14 : 75.

6. CHANDRA R.K. Immunology of nutritional disorders. Edward Arnold London, 1977.
7. CHANDRA R.K., NEWBERNE P.M. Nutrition, immunity and infection : mécanismes et interactions. Plenum publishing Corporation, New York, 1977.
8. KEUSCH G.T., WILSON C.S., WAKSAL S.D. Nutrition, host defenses and the lymphoid system. Advances in host defense mechanisms. J.L. Gallin and A.S. Fauci Eds., Raven Press, New York, 1983.
9. MILLER J.F. Immunological function of the thymus. Lancet, 1961, 2 : 748.
10. ARCHER O., PIERCE J.C. Role of the thymus in development of the immune response. Fed. Proc., 1961, 20 : 26.
11. ROSEN F. Immunological deficiency diseases. In F.H. Bach and R.A. Good Eds., Clinical Immunology; Academic Press, New York, 1972, 1 : 271.
12. HAHN H., KUFMAN S.H.E. The role of cell-mediated immunity in bacterial infection. Rev. Infect. Dis., 1981, 3 : 1221.
13. McMICHAEL A.J., GOTCH & NOBLE G.R. Cytotoxic T cell immunity to influenza. New Engl. J. Med., 1983, 309 : 13.
14. THORNE K.J., BLAKWELL J.M., Cell-mediated killing of protozoa. Adv. Parasitol., 1983, 22 : 44.
15. MAIRE B., SCHNEIDER D., et al. Résultats à paraître.
16. CHANDRA R.K. T and B lymphocyte subpopulation and terminal deoxynucleotidyl transferase in undernutrition. Acta Paediatr. Scand., 1979, 68 : 841.
17. CHANDRA R.K., GUPTA S., SINGH H. Inducer and suppressor T cell subsets in protein-energy malnutrition : analysis by monoclonal antibodies. Nutr. Res., 1982, 2 : 21.
18. CHANDRA R.K. The nutrition-immunity-infection axis : the enumeration and functional assessment of lymphocyte subsets in nutritional deficiency. Nutr. Res., 1983, 3 : 605.
19. STOWENS D. Growth and developments in pediatric pathology. Williams Wilkins Ed., Baltimore, 1966 : 3.
20. 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. Cah. Nutr. Diet., 1985, 20 : 185.
21. JAMBON B., MONTAGNE P., BENE M.C., BRAYER M.P., FAURE G., DUHEILLE J. Immunohistological localization of Facteur Thymique Sérique (FTS) in human thymic epithelium. J. Immunol., 1981, 127 : 2055.
22. JAMBON B., ZIEGLER O., MAIRE B., HUTIN M.F., PARENT G., FALL M., BURNEL D., DUHEILLE J. Thymulin (Facteur Thymique Sérique) and zinc contents of the thymus glands of malnourished children. Am. J. Clin. Nutr., 1988, 48 : 335-42.
23. WADE S., BLEIBERG-DANIEL F., PARENT G., NAKOULIMA M., MBOW M.L., FALL M., DARDENNE M. Thymulin (Zn-FTS) activity in protein energy malnutrition : new evidence on the thymic function. Am. Clin. Nutr., 1988, 47 : 305-11.
24. MAIRE B., WADE S., BLEIBERG-DANIEL F., DARDENNE M., PARENT G., LE FRANCOIS P., CARLES C. Absence of variation on facteur thymique sérique activity in moderately and severely malnourished senegalese children. Am. J. Clin. Nutr., 1982, 36 : 1129.
25. RICARD D. Exploration échographique du thymus et nutrition chez l'enfant en milieu tropical. Thèse de Doctorat en Médecine, 1985, Tours.
26. BACH J.F., BACH M.A., BLANOT D., BRICAS E., CHARRIERE J., DARDENNE M., FOURNIER C., PLEAU J.M. Thymic serum factor. Bull. Ins. Pasteur., 1978, 76 : 325.
27. DARDENNE M., PLEAU J.M., LE FRANCIER P., BACH J.F. Rôle du zinc et d'autres métaux dans l'activité biologique du FTS (thymuline). C.R. Acad. Sci. Paris, 1981, t 292, III : 793.
28. CUISINIER-RAYNAL J.C., DUCORPS M., LECOADOU A., DU BOURGET F. Le syndrome d'immunodéficit nutritionnel. Méd. Trop., 1985, 45 : 135.

29. MARTIN-DU-PAN R.C. Les hormones thymiques : interactions neuroendocriniennes et utilité clinique dans les déficits immunitaires congénitaux et acquis. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1984, 45 : 355.
30. REICHERT C.M., O'LEARY T.J., LEVENS D.L., SIMRELL C.R., MACHER A.M. Autopsy pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Pathol.*, 1983, 112 : 357.
31. ELIE R., LAROCHE A.C., ARNOUX E., GUERIN J.M., PIERRE G., MALBRANCHE R. Thymic dysplasia in acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308 : 841.
32. INCEFY G.S., PAHWA S., PAHWA R., SARNGADHARAN M.G., MENEZ R., FIKRIG S. Low circulating thymulin-like activity in children with AIDS and AIDS-related complex. *AIDS Res.*, 1986, 2 : 109.
33. DONLEY D.L. The immune system : Nursing the patient who is immunosuppressed. *Am. J. Nursing*, 1976, 76, 1619.
34. BEATTY D.W., HANDZEL Z.T., PECHT M., RYDER C.R., HUGHES J., McCABE K., TRAININ N. A controlled trial of treatment of acquired immunodeficiency in severe measles with thymic hormonal factor. *Clin. Exp. Immunol.*, 1984, 56 : 479.
35. BERNER Y., PECHT M., BENTWICH Z., HANDZEL Z.T., TRAININ N. Attempt treatment of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) with thymic humoral factor. *Israel J. Med. Sci.*, 1984, 20 : 1195.
36. FABRIS N., MOCCHEGIANI E., MUZZIOLI M. Recovery of age-related decline of thymic endocrine activity and PHA response by lysin-arginine combination. *Int. J. Immunopharmac.*, 1986, 8 : 677.
37. MONCKEBERG F. Desnutricion infantil : Fisiopatologia clinica, tratamiento y prevencion. Nuestra experiencia y contribucion. Fernando Monckeberg Eds., 1988, CRECEC Ltda, Santiago, Chile.
38. CHEVALIER Ph., CHOQUETICLA F., ZEMBRANA M., PARENT G., DHENIN J.M., ANTEZANA A., JAMBON B. Relacion entre el tamaño del timo y los parametros antropometricos en niños menores de 6 años. *Rev. Chilena de Nutr.*, 1988, 16(2) : 227.
39. JAMBON B., ZALLES L., SEVILLA R., BUSTOS M., CUELLAR E., CHEVALIER Ph., DHENIN J.M., PARENT G. Immunocompetencia y funcion hormonal linfodiferenciadora del timo en el niño desnutrido. *Rev. Chilena Nutr.*, 1988, 16(2) : 147.
40. 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.
41. 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.
42. BORDIGONI P., FAURE G., BENE M.C., et al. Improvement of cellular immunity and IgA production in immunodeficient children after treatment with synthetic serum thymic factor (TS). *Lancet*, 1982, 2 : 293.
43. FAURE G., BORDIGONI P., BENE M.C. Thymic factor therapy of primary T-lymphocyte immunodeficiencies. In : *Thymic factor therapy*. Bryon N.A., Hobbs J.R., Eds. New York : Raven Press, 1984 : 147-53.
44. GOLDEN M.H.N., JACKSON A.A., GOLDEN B.E. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. *Lancet*, 1977, 2 : 1057.

Les carences nutritionnelles dans les rvd
3^{es} Journées du GERM
Études réunies par D. Lemonnier et Y. Ingenbleek
KARTHALA ACCI, Paris, 1989, pp. 202-217.

Le thymus et sa fonction comme indicateur du risque immunitaire dans la malnutrition infantile : Intérêt diagnostique et thérapeutique

B. JAMBON*, G. PARENT*, B. MAIRE**, D., RICARD**,
D. SCHNEIDER***, A. GARTNER**, C. CARLES**, J.M. DHENIN*,
Ph. CHEVALIER *

- * ORSTOM-IBBA, Projet Nutrition, Ambassade de France, CP 824, La Paz – Bolivie
- ** Laboratoire de Nutrition ORSTOM, BP 5045, 2051 Montpellier France
- *** ORSTOM Nutrition, BP 375, Lomé – Togo

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 31.344 ex1

Cote : B

ORSTOM

Lab.Nut.Tropicale

Publication n° 513

19 FEV. 1991