

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida-1

Faculté de Médecine



Département de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en pharmacie

Intitulé :

Lymphopénie et risque infectieux

Présenté et soutenu par :

Session Juillet 2019

CHERIFI Cherifa
ELIMAM Marwa
SI MOHAMED Sabrina

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr MIHOUB.N Maitre-assistante en anesthésiologie-réanimation CHU Blida

Examinateur : Dr LAALAOUI.Y Maitre-assistant en anesthésiologie-réanimation EPH de transplantation d'organes

Examinateur : Dr LOUNAOUCIL Assistante en anesthésiologie-réanimation CHU Blida

Encadreur : Dr HAMEL.H Maitre assistante en hématologie CHU Blida

Année universitaire 2018 - 2019

I. Remerciements

II. Serment des Apothicaires

III. Table des matières

IV. Liste des figures

V .Liste des tableaux

VI. Liste des abréviations

VII. Sommaire

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions Dieu, notre créateur de nos avoir donné les forces, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur Dr HAMEL Hadjer qui a proposé le thème de ce mémoire, pour ses conseils et ses dirigés du début à la fin de ce travail.

Nous tenons également à remercier messieurs les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance.

A tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin, par un geste, une parole ou un conseil, je leur dis merci.

Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont toujours soutenues et à tout ce qui participe de réaliser ce mémoire.

Dédicace :

Je dédie ce travail qui n'aura jamais pu voir le jour sans les soutiens indéfectibles et sans limite de mes chers parents qui ne cessent de me donner avec amour le nécessaire pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui. Que dieux vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je puisse vous combler de bonheur.

Ainsi à toute ma chère famille :

Mon chéri Salim : merci d'être toujours là pour moi, à mes côtés, dans les bons et les mauvais moments de ma vie, Que dieu te garde pour moi.

Ma chère tante Naima : la plus et proche à chère mon cœur.

Mes frères : Mohamed, Hichem et sa femme Sabrina et les petites princesses Melissa et Maissa .

Mes sœurs : Ikram , Ryma et son mari Redouene et la petite Malakouu.

Tous Mes ami(e)s : Nesrine, Selma, Louiza, Ikram , Mouna, Warda, Nounou ,et mon trinôme Chérifa et marwa .

Sabrina

Dédicaces :

À mon Père **Noureddine**,

L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que Dieu te préserve et te procure santé et longue vie.

À ma Mère **Nadhira**,

Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir

Je t'offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours entouré.

À mes chères sœurs : la douce **Asma** et la jumelle **kawthar**, et à mon frère **Takieddine**, qui m'ont encouragé et soutenu. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À celle qui est loin de mon œil près de mon cœur, mon âme sœur **Imen**,

J'aurais aimé que tu sois à mes cotés ce jour, toi et **Sidali**.

À l'oreille attentive, le support dans mes moments difficiles, le soutien moral : à toi mon futur mari **Amine**...

Merci d'être là. Que Dieu te protège pour moi.

À mes chouchous : **Wadoud**, **Jawed**, **Iyed**, **Mouadh**, **Rahil**, **Youcef** et **Batoul**. Je vous aime

À tous mes amis

À toute ma famille

Marwa

Dédicaces

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que Dieu te garde à toi mon père Abdelkader.

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman que j'adore Souhila.

« Aux mes parents, que Dieu leur procure bonne santé et longue vie. »

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à mes chers frères : Rédha , Billel et Moussa vous aurez toujours une place de choix dans mon cœur. La vie m'a fait un très beau cadeau en faisant de vous mes frères ; que dieu vous garde pour moi.

A mes chères sœurs : Sihem et Amina .

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient tous le temps à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études, mes aimables amis , collègues d'études et sœurs de cœur :Fairouz,zineb ,Marwa et Sabrina . A toute la famille « Cherifi» et « Belkadi» , mes chers tantes et oncles, mes cousins et cousines vous avez de près ou de loin contribué à ma formation. Je vous remercie de la chaleur familiale

A TOI MA CHERE Chahinez;

Ton amour, T'as présence au quotidien m'apaisent et me comblent de joie. Que notre complicité dure encore et pour toujours. je te remercie pour ton soutien ma sœur adorée.

Enfin à tous ceux que j'aime et qui m'aiment.

Cherifa

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Liste des figures :

Figure 1. La moelle osseuse au sein d'un os [3]	4
Figure 2. Localisation des organes lymphoïdes chez l'homme [3].	4
Figure 3 : Structure Du thymus. [3]	5
Figure 4: Coupe d'un ganglion lymphoïde. [5]	7
Figure 5: structure de la rate. [3]	8
Figure 6: L'aspect microscopique optique et électronique d'un lymphocyte. [10].	11
Figure 7: coopération lymphocytaire B/T. [2]	12
Figure 8: Ontogénèse des lymphocytes T. [10].	14
Figure 9: Ontogénèse des lymphocytes B. [4]	17
Figure 10 : le rôle de l'apoptose des lymphocytes dans l'immunosuppression. [31]	29
Figure 11: Schéma représentatif de la Conduite à tenir devant une lymphopénie chronique de l'adulte. [36].	32
Figure 12: Diagramme représentant le nombre de patients inclus et exclus dans notre population.	45
Figure 13: Histogramme représentant le pourcentage de patients en fonction du sexe	47
Figure 14: Fréquence des patients en fonction de leurs services d'hospitalisation.	48
Figure 15: Fréquence des patients en fonction de la présence ou pas de la lymphopénie à J3. 50	
Figure 16: Calcul de HR de la survenue d'infection nosocomiale au 28 ^{ème} jour d'hospitalisation par COX régression pour les patients présentant une lymphopénie à J3 d'admission.	54
Figure 17 : Courbe de HR de la survenue d'infection nosocomiale au 28 ^{ème} jour par COX régression par rapport à la sévérité de la lymphopénie à J3 d'admission	55
Figure 18 : Courbe de HR de la survenue d'infection au 28 ^{ème} jour d'hospitalisation par COX régression en fonction de l'évolution entre J0 et J3 d'admission.	57
Figure 19: Courbe HR de la mortalité au 28 ^{ème} jour après infection par COX régression par rapport à la présence ou l'absence d'une lymphopénie à J4.	62
Figure 20: Courbe de HR de la mortalité au 28 ^{ème} jour d'hospitalisation par COX régression par rapport à la sévérité de la lymphopénie à J4 de l'infection.	63
Figure 21: courbe de ROC pour le taux des lymphocytes à J0 d'infection.	65
Figure 22 : courbe de ROC pour les GB, PNN et le rapport PNN/LYM, à J0 d'infection	66

Liste des tableaux :

Tableau 1: Répartition des lymphocytes chez l'homme. [10].....	19
Tableau 2 : Numération des lymphocytes en valeur absolue (cellule / μ l *10 ³).....	21
Tableau 3: Exemple de certains médicaments qui causent une Lymphopénie. [23].....	26
Tableau 4: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge :.....	46
Tableau 5: Tableau représentant la répartition des patients en fonction des pathologies en causes à J0 de l'admission :.....	49
Tableau 6: Tableau représentant la fréquence des patients qui ont eu une lymphopénie à J0 de l'admission :.....	49
Tableau 7 : tableau représentant la fréquence des patients qui ont eu une lymphopénie à j3 de l'admission :.....	50
Tableau 8: Tableau représentant la sévérité de la lymphopénie à J3 de l'admission :.....	50
Tableau 9: tableau représentant l'incidence de l'infection nosocomiale durant le séjour de l'hospitalisation dans notre population :.....	51
Tableau 10 : tableau représentant l'incidence des infections secondaires dans notre population.....	51
Tableau 11: Tableau représentant la fréquence des différents germes impliqués dans les infections nosocomiales durant l'hospitalisation :.....	52
Tableau 12: tableau représentant l'évolution entre sortant et décédé dans notre population..	52
Tableau 13: Répartition des patients en fonction de la présence ou pas de la lymphopénie et de l'infection :.....	53
Tableau 14 : tableau représentant la relation entre le rapport PNN/Lym avec l'infection à J0 :.....	53
Tableau 15: Risque de la survenue de l'infection dans notre population.....	54
Tableau 16: la sévérité de la lymphopénie en fonction de la présence ou pas de l'infection :.....	55
Tableau 17 : tableau représentant la relation entre rapport PNN/Lym avec l'infection à J3 :..	56
Tableau 18: Lymphopénie entre J0 et J3 et risque de survenue d'une infection :.....	58
Tableau 19: Présence ou absence de la lymphopénie avec le risque de la survenue de l'infection chez les patients traumatisés.....	58
Tableau 20: lymphopénie avec la survenue de l'infection chez les patients traumatisés.....	59
Tableau 21 : les différents facteurs influençant l'apparition de l'infection :.....	59
Tableau 22: Tableau représentant les facteurs de confusions chez les polytraumatisés :.....	60
Tableau 23 : tableau représentant l'évolution par rapport à la lymphopénie à J3 :.....	61
Tableau 24 : le risque de survenue de l'infection secondaire en fonction de la lymphopénie à j4 de l'infection primaire.....	61
Tableau 25 : tableau représentant la relation entre la lymphopénie et la durée de traitement :.....	62
Tableau 26 : tableau représentant l'évolution par rapport à la lymphopénie à J4 de l'infection :.....	63
Tableau 27 : tableau représentant l'évolution par rapport à la sévérité de la lymphopénie à J4 de l'infection :.....	64
Tableau 28: tableau représentant les résultats obtenus dans la courbe de ROC en dessus :....	65
Tableau 29: tableau représentant les résultats obtenus dans la courbe de ROC en dessous :....	66

Liste des abréviations :

HEV : High endothelial venules	LT : lymphocytes T
PALS: periarteriolar lymphoid sheath	LB : lymphocytes B
MALT: mucosal associated lymphoid tissue	NCAM : Neural cell adhesion molecule
NALT: nasopharynx associated lymphoid tissue	VIH : virus de l'immunodéficience humaine
BALT: bronchus associated lymphoid tissue	LPS : Lipopolysaccharide
GALT: Gut associated lymphoid tissue	DICS : déficits immunitaires combinés sévères
LGL: Large Granular Lymphocytes	ARN : acide ribonucléique
CTL : lymphocytes T cytotoxiques	LES : lupus érythémateux systémique
NK : Natural Killer	AC : anticorps
OLP : organes lymphoïdes primaires	MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
OLS : organes lymphoïdes secondaires	CMV : cytomégalovirus
APC : cellules présentatrices d'antigène	VRS : virus respiratoire syncytial
PLC : progéniteurs lymphoïdes communs	SARS : syndrome respiratoire aigu sévère
CSH : cellule souche hématopoïétique	HTLV : Human T-cell leukemia virus
IL: interleukine	FNS : numération de la formule sanguine
SCF: stem cell factor	PCR : protéine C réactive
TCR : récepteur des cellules T	ADN : Acide désoxyribonucléique
BCR : récepteurs des cellules B	GB : Globules blancs
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité	PNN : polynucléaires neutrophiles
CD : Cluster of differentiation	HR : Hasard Ratio

SOMMAIRE

Partie théorique:

INTRODUCTION 1

I. CHAPITRE : RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE SUR LES ORGANES, TISSUS ET CIRCULATION LYMPHATIQUE :..... 3

I.1 Organes lymphoïdes primaires : 3

1.1.1 Moelle osseuse : 3

1.1.2 Thymus : 5

I.2 Organes lymphoïdes secondaires ou périphériques :..... 5

1.2.1 Ganglions lymphoïdes ou nœuds lymphoïdes : 5

1.2.2 Rate : 7

I.3 Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses : 8

I.4 La circulation lymphatique :..... 9

II. CHAPITRE : LES LYMPHOCYTES..... 10

II.1 Définition :..... 10

II.2 Morphologie : 10

II.3 Propriétés : 11

II.3.1 Circulation et recirculation des cellules Lymphoïdes : 11

II.3.2 Coopération cellulaire : 11

II.3.3 Origine : La lymphopoïèse : 12

II.4 Les cellules NK : 18

II.5 Répartition dans l'organisme :..... 18

II.6 Fonction : la réponse immunitaire :..... 19

II.6.1 L'immunité innée : 19

II.6.2 L'immunité adaptative : 20

II.7 Normes : 21

II.8 Variations des lymphocytes : 21

III.	CHAPITRE : LA LYMPHOPENIE	23
III.1	Définition de la Lymphopénie :	23
III.2	Mécanismes et étiologies à l' origine d'une lymphopénie :	23
III.2.1	Insuffisance de production :	23
III.2.2	Excès de catabolisme :	25
III.2.3	Redistribution :	28
III.2.4	Mécanismes non identifiés :	30
III.3	Symptômes :	31
III.4	Diagnostic :	32
III.5	Examens complémentaires :	33
III.6	Lymphopénie et risque de complications infectieuses :	34
III.7	Traitement et prévention :	35

Partie pratique

IV.	PATIENTS ET METHODES :	38
IV.1	Patients :	38
IV.1.1	Calcul de la taille d'échantillon :	38
IV.1.2	Critères d'inclusion :	38
IV.1.3	Critères d'exclusion :	38
IV.2	Méthodes :	39
IV.2.1	Collecte des données :	39
IV.2.2	La numération lymphocytaire :	39
V.	RESULTATS :	45
V.1	Description de la population :	45
V.2	Discussion :	67
	CONCLUSION :	71

VIII. Glossaire

IX .Bibliographie

Partie théorique

Introduction



Introduction :

Les infections nosocomiales (IN) ou infections associées aux soins (IAS) sont devenues aujourd'hui un sujet d'actualité, d'où elles constituent un sérieux problème de santé publique, générateur de coûts humains (morbidité et mortalité) et socioéconomiques importants. Le surcoût financier engendré par ces infections est un des éléments majeurs de sensibilisation des décideurs à la mise en œuvre d'une politique de prévention.

Selon l'Organisation Mondiale de la santé, en 2005 plus de 1,4 millions de personnes dans le monde souffrent de complications infectieuses induites par les soins. Dans certains pays en développement, la proportion des malades hospitalisés atteints dépasse 25%, tandis que dans les établissements modernes des pays dits développés, seuls 5 à 10% des patients admis dans les services de soins aigus contractent une infection liée aux soins [1]

Des épidémiologistes ont depuis longtemps alerté de la prévalence très élevée des infections nosocomiales en Algérie, tout en assurant que le « risque zéro » n'existe pas et ne peut être atteint même dans les pays les plus développés. [2]

De nombreuses études ont été réalisées depuis 2010, afin de confirmer le lien entre la lymphopénie, l'infection et la mortalité.

En effet L'objectif principal de notre travail est d'étudier l'influence de la lymphopénie à J3 de l'admission sur l'apparition des infections nosocomiales, qui sont parfois graves et provoquent la mortalité ; et même la relation de la lymphopénie au quatrième jour d'infection avec le développement d'une infection secondaire et avec la mortalité.

Pour bien approfondir et détailler le sujet de notre thème, on a devisé notre travail sur 2 parties après avoir mentionné toutes les caractéristiques de notre population ;

Premièrement, avant infection : nous avons montré la relation entre la lymphopénie à J3 avec ses différents degrés de sévérité et la survenue de l'infection chez la population totale et chez les polytraumatisés.

Deuxièmement, après infection : nous avons évalué :

- La moyenne de la durée d'antibiothérapie chez les patients qui présentent une lymphopénie ou non à j4

- Le risque du développement d'une infection secondaire et taux de mortalité chez les malades lymphopéniques à J4 de l'infection
- La valeur diagnostic de la lymphopénie à j0 d'infection en la comparant avec celle des Globules Blancs, Neutrophiles, et rapport PNN/LYM.

I. CHAPITRE : RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE SUR LES ORGANES, TISSUS ET CIRCULATION LYMPHATIQUE :

I.1 Organes lymphoïdes primaires :

I.1.1 Moelle osseuse :

La moelle osseuse est une substance semi-liquide grasseuse qui se situe dans les os, en particulier dans les vertèbres ,mais bien distincte de la moelle épinière, les omoplates et le bassin chez l'adulte.

On distingue deux sortes de la moelle osseuse : la moelle rouge et la moelle jaune.

La moelle osseuse dite « rouge » fabrique les cellules souches sanguines qui après leur maturation, deviennent des cellules sanguines. Elle assure ainsi le renouvellement des globules rouges (hématies), qui transportent l'oxygène, des globules blancs (leucocytes), qui contribuent à l'immunité, et des plaquettes qui aident à la coagulation. Donc C'est le lieu de naissance de cellules progénitrices des différentes populations de lymphocytes et de cellules phagocytaires. Cette moelle rouge est active dans tous les os chez le jeune enfant, mais l'activité de cette moelle diminue avec le temps est n'est active à l'âge adulte quasiment exclusivement que dans certains os plats ou courts, dits spongieux. [3]

Dans les autres os dits os longs, une cavité centrale appelée cavité médullaire est de composition grasseuse : c'est la moelle jaune. [3]

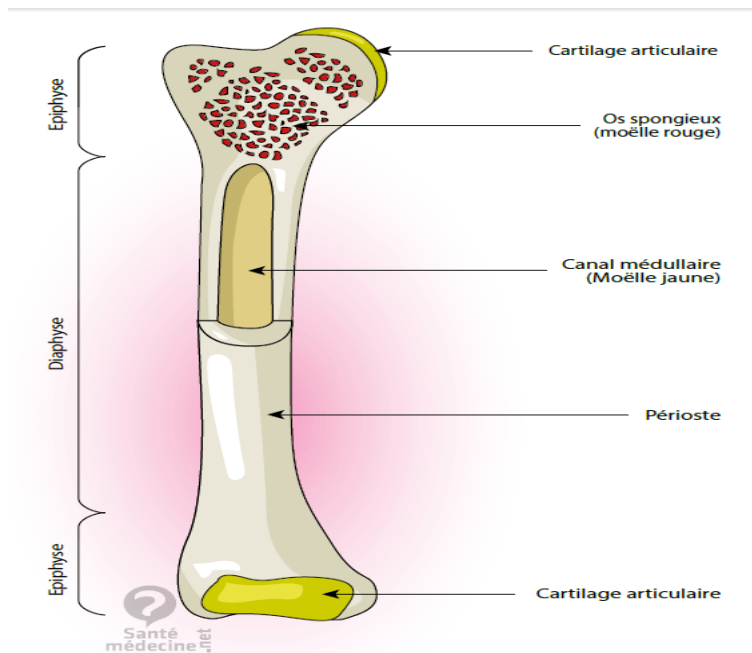


Figure 1. La moelle osseuse au sein d'un os [3]

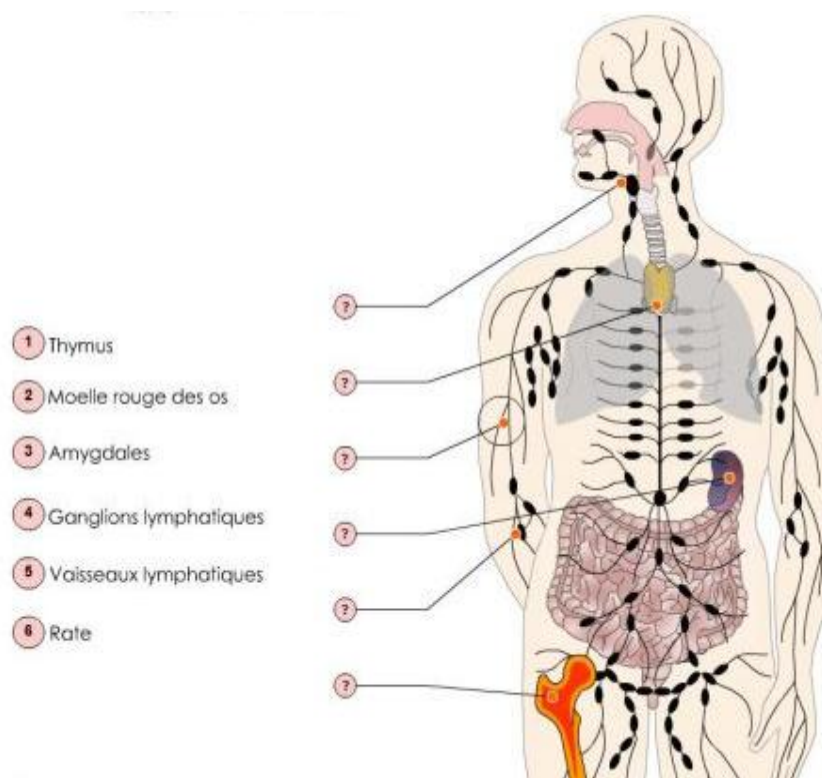


Figure 2. Localisation des organes lymphoïdes chez l'homme [3].

I.1.2 Thymus :

Organe lympho-épithélial situé au-dessus du cœur, formé de deux lobes. Chaque lobe est divisé par des septums conjonctifs en lobules. Chaque lobule renferme une zone périphérique, le cortex, et une zone centrale, la médulla. [3]

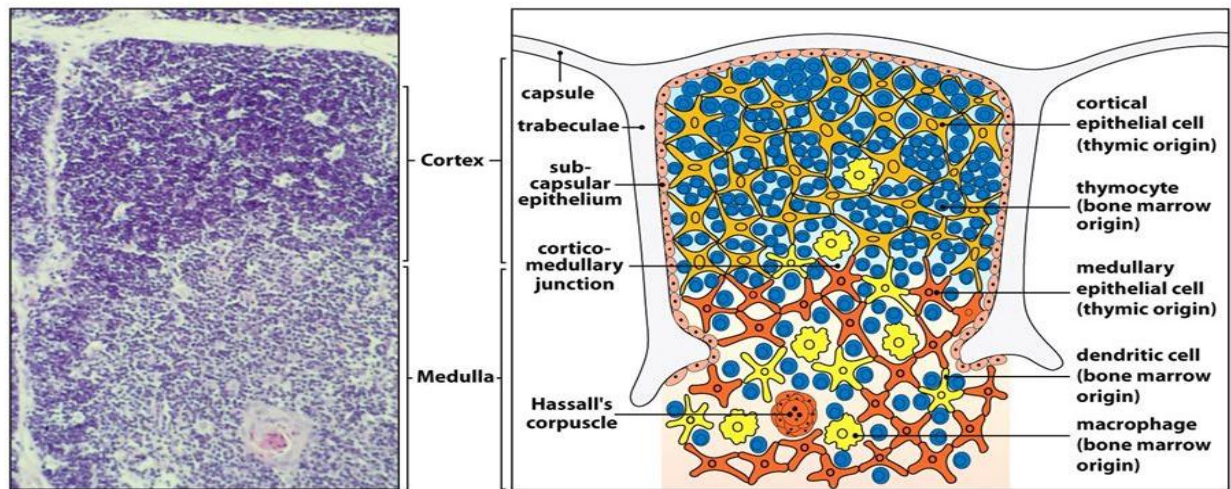


Figure 3 : Structure Du thymus. [3]

Particulièrement développé chez l'enfant, le thymus commence à régresser dès la puberté. C'est le lieu de différenciation des lymphocytes progéniteurs de T en lymphocytes T matures. [4]

I.2 Organes lymphoïdes secondaires ou périphériques :

Les lymphocytes matures T et B quittent les organes primaires et gagnent par voie sanguine les organes et tissus secondaires. Ils s'y localisent dans des zones bien définies. Ce sont les organes effecteurs du système immunitaire, producteurs d'anticorps et de lymphocytes T sensibilisés. [3]

I.2.1 Ganglions lymphoïdes ou nœuds lymphoïdes :

Organes arrondis ou réniformes d'un diamètre compris entre 1 à 25mm. Ils correspondent à des filtres recueillant les antigènes des liquides interstitiels et de la lymphe. [4]

Ils sont formés de 3 régions :

- **Le cortex** : qui est formé de :

- Follicules lymphoïdes primaires : c'est t un amas sphérique de petits lymphocytes tassés les uns contre les autres au sein d'une trame réticulaire avec des cellules dendritiques. Ces follicules n'existent que chez le fœtus. [5]

- Follicules lymphoïdes secondaires : contenant les centres germinatifs apparaissant après stimulation antigénique. On trouve :

- zone sombre périphérique contenant les centroblastes.
- zone claire contenant des centrocytes (lymphocytes B activés), macrophages et cellules dendritiques folliculaires : cellules présentatrices d'antigènes. [5]

- **para cortex** :

- tissu lymphoïde diffus composé de lymphocytes T et de cellules interdigitées.
- Présence de veinules post capillaires.
- Site d'induction des réponses cellulaires T. [5]

- **médullaire** :

- Cordons cellulaires comportant des lymphocytes et des plasmocytes.
- Charpente réticulée assez lâche. [5]

Sous la capsule conjonctive se trouve le sinus sous capsulaire bordé par des cellules endothéliales et phagocytaires.

Les lymphocytes et les antigènes passent des espaces tissulaires voisins ou des ganglions adjacents, dans le sinus par la voie des lymphatiques afférents.

Chaque ganglion a sa propre vascularisation artérielle et veineuse.

Les lymphocytes quittent la circulation sanguine pour entrer dans le para cortex en traversant l'endothélium élevé des veinules post capillaires (HEV). [5]

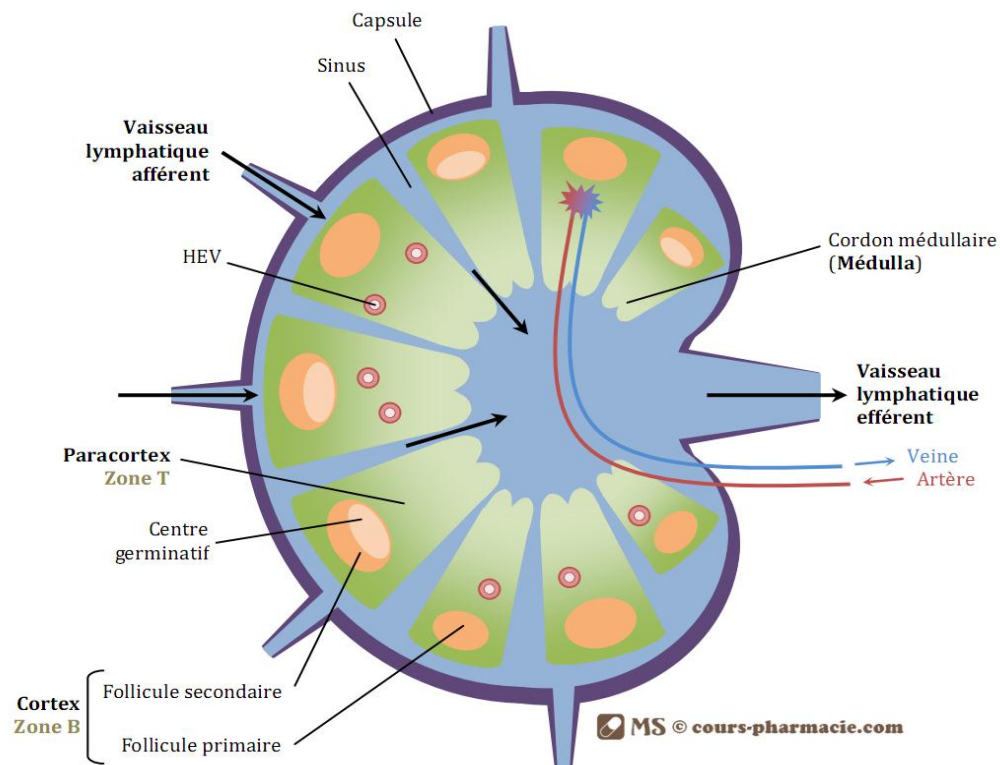


Figure 4: Coupe d'un ganglion lymphoïde. [5]

I.2.2 Rate :

Organe lymphoïde, de forme ovale, le plus volumineux (12 cm de long) situé sur le courant sanguin. Il est entouré d'une capsule d'où partent des cloisons conjonctives délimitant des lobules au niveau desquels s'organise la pulpe splénique. Celle-ci comprend la pulpe rouge et la pulpe blanche. [3]

La pulpe rouge : occupe le plus grand espace, c'est un Filtre à antigènes. On trouve 2 zones :

- zone de macrophages, lymphocytes T et B, plasmocytes, érythrocytes, et de granulocytes
- zone de destruction des hématies sénescents (vieilles). [3]

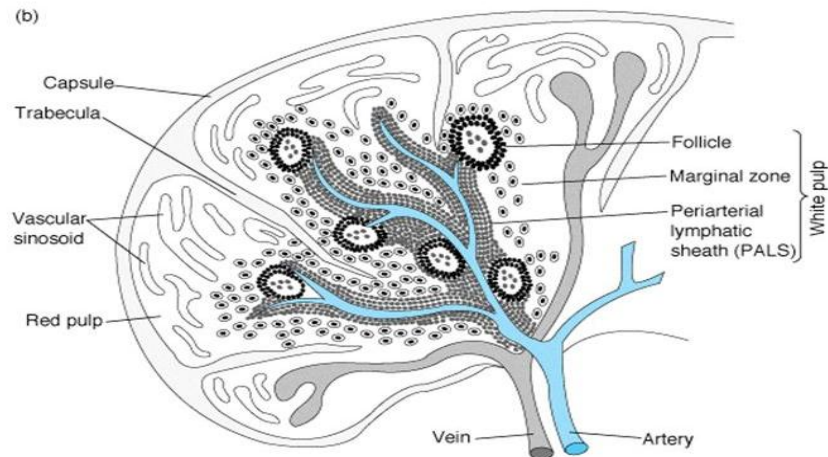


Figure 5: structure de la rate. [3]

La pulpe blanche : comporte 3 parties :

- les gaines lymphoïdes péri-artérielles (ou PALS pour periaarteriolar lymphoid sheath) : formés essentiellement de lymphocytes T.
- une zone de lymphocytes B organisée en follicules Ie et follicules Iie
- zone marginale moins dense entourant la pulpe : elle contient surtout des lymphocytes B mais on y trouve aussi des lymphocytes T. [6]

I.3 Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses :

Il constitue à lui seul un système immunitaire commun appelé MALT (mucosal associated lymphoid tissue). Il assure la protection de plus de 400 m² de muqueuses exposées aux risques de l'environnement. Ce système comprend :

- le tissu lymphoïde de la muqueuse nasale ou NALT (nasopharyns associated lymphoid tissue)
- le tissu lymphoïde associé aux bronches ou BALT (bronchus associated lymphoid tissue). A l'entrée des voies aériennes supérieures se trouvent les amygdales et les végétations adénoïdiennes qui contiennent de nombreux follicules lymphoïdes.
- le tissu lymphoïde associé aux glandes salivaires et lacrymales.

- le tissu lymphoïde associé au tube digestif ou GALT (Gut associated lymphoïd tissue). Il contient des formations lymphoïdes composées des plaques de Payer et de cellules M. [4]
- le tissu lymphoïde de la muqueuse génito-urinaire.
- le tissu lymphoïde de la glande mammaire. [4]

I.4 La circulation lymphatique :

La circulation lymphatique s'effectue au sein d'un système vasculaire particulier qui est supplée aux insuffisances du système circulatoire sanguin auquel il est intimement lié. Ce système lymphatique draine de façon unidirectionnelle les ultrafiltrats que le système circulatoire abandonne dans le tissu interstitiel et les transforme en lymphe dès son origine dans le capillaire lymphatique initial. La circulation lymphatique reconduit la lymphe dans la circulation sanguine au niveau des confluent veineux cervicaux, et principalement à gauche par l'intermédiaire du canal thoracique. Son originalité réside en ce qu'elle est physiologiquement autonome, constituée de collecteurs munis de valves et formés par une succession d'unités pulsatiles se contractant de façon active. Cette activité motrice est modulée par de nombreux facteurs. À côté de cette fonction circulatoire, le système lymphatique joue un très grand rôle dans les défenses immunitaires de l'organisme grâce au tissu lymphoïde qui lui est associé tout au long de son trajet sous forme de nœuds lymphatiques. L'ensemble permet de ramener dans la circulation sanguine une lymphe purifiée et extrêmement riche en lymphocytes activés. [7]

II. CHAPITRE : Les lymphocytes

II.1 Définition :

Les lymphocytes sont des leucocytes qui tiennent un rôle majeur dans le système immunitaire. Selon leur structure et leur fonction, on distingue le type –B « Ly-B », le type –T « Ly-T », et le type –NK (Ly-NK), Qui représentent 25 à 30% des leucocytes circulants. [8]

Ils sont présents dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et secondaires (ganglions, rate, îlots lymphoïdes périphériques tels que les amygdales, les plaques de Peyer). [8]

II.2 Morphologie :

✓ Au microscope optique : le lymphocyte apparaît comme une cellule ovoïde, à noyau rond entouré d'une fine bordure de cytoplasme sans granulations. Son rapport nucléocytoplasmique est élevé. Cette morphologie décrit des lymphocytes « en repos », appelés également lymphocytes de standard puisqu'ils servent d'étalon à l'évaluation de la taille érythrocytaire. [8]

On distingue selon la morphologie, et plus particulièrement la taille et à un moindre degré le contenu cytoplasmique, des petits et des grands lymphocytes :

- les petits lymphocytes : Il s'agit de petites cellules de 6 à 9 μm de diamètre pour un volume de 2 à 300 μ^3
- les grands lymphocytes granuleux : Les grands lymphocytes sont souvent granuleux d'où leur dénomination « Large Granular Lymphocytes ou LGL ». Ce sont des cellules de 9 à 15 μm de diamètre pour un volume de 3 à 900 μ^3 . Ces LGL sont des cellules douées de propriétés cytotoxiques, et regroupent les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et les cellules NK (« Natural Killer cells »)

On ne peut pas différencier les lymphocytes -B et –T sur un frottis sanguin. [8]

- ✓ Au microscope électronique : la chromatine est dense, il n'existe pas de nucléole. le cytoplasme est pauvre en organites (quelques ribosomes et un ergoplasme réduit). [9]

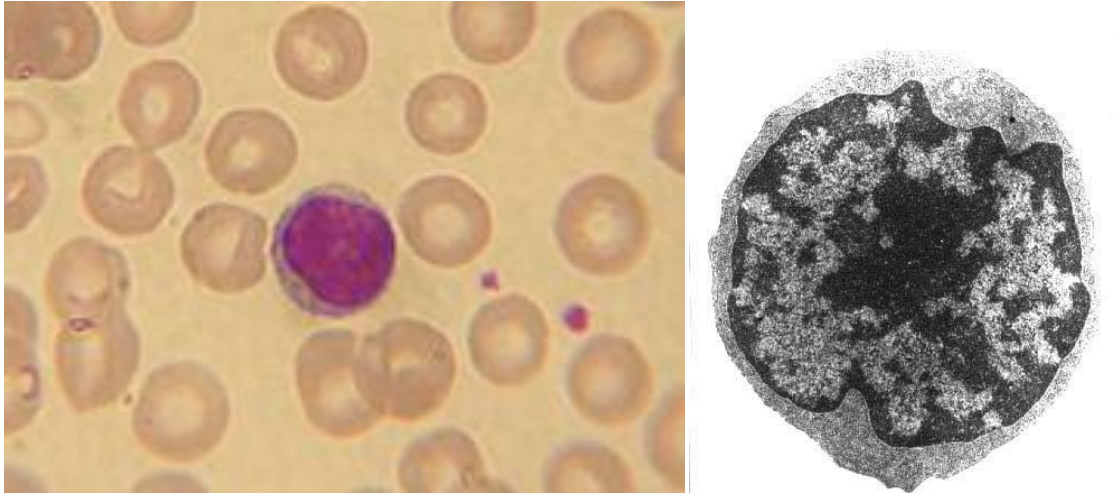


Figure 6: L'aspect microscopique optique et électronique d'un lymphocyte. [10]

II.3 Propriétés :

II.3.1 Circulation et recirculation des cellules Lymphoïdes :

Les lymphocytes produits au niveau des OLP seront hébergés dans les OLS, mais ils entament une circulation permanente d'un ganglion lymphatique à un autre après un passage sanguin ou lymphatique.

Cette circulation et recirculation des lymphocytes assure une fonction d'immunosurveillance. Les lymphocytes quittent le sang pour pénétrer dans un organe lymphoïde secondaire au niveau de structures endothéliales particulières appelées veinules post capillaires (HEV : High endothelial vessels) exprimant des molécules d'adhérence.

Selon le type de molécules d'adhérence et leur ligand exprimés sur les lymphocytes, ceux-ci se localisent préférentiellement dans tel ou tel organe lymphoïde secondaire : c'est le homing ou domiciliation Dans les ganglions lymphatiques. [11]

II.3.2 Coopération cellulaire :

La nature de l'agent infectieux est déterminante pour le choix d'une des voies de la réponse adaptative (humorale ou cellulaire).

Les infections virales et microbiennes intracellulaires stimulent la voie à médiation cellulaire, facilitant l'élimination des cellules infectées.

Les allergènes et les parasites extracellulaires stimulent la voie à médiation humorale qui va favoriser l'élimination des agents pathogènes par phagocytose.

Il existe deux types de lymphocytes T CD4 :

- les lymphocytes Th1 qui sécrètent de l'interleukine 12 et de l'interféron γ lorsqu'ils sont activés par les APC ;
- et les lymphocytes Th2 qui sécrètent l'interleukine 4.

Les lymphocytes Th1 vont produire des cytokines stimulant la voie à médiation cellulaire tandis que les lymphocytes Th2 produisent les cytokines impliquées dans la voie à médiation humorale. [11]

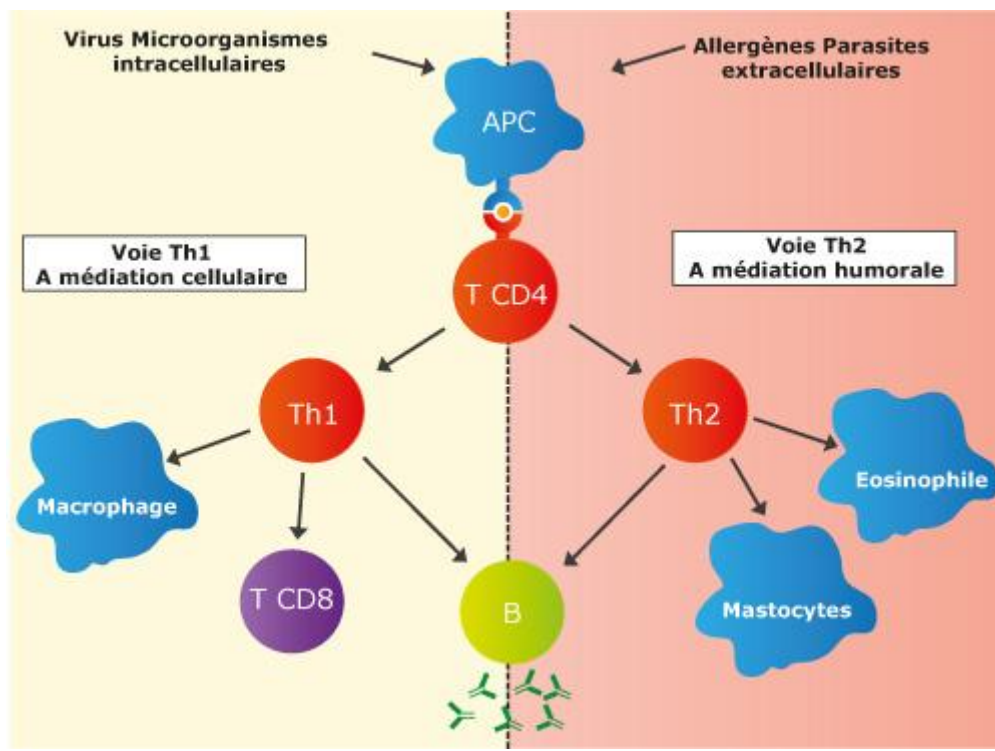


Figure 7: coopération lymphocytaire B/T. [2]

II.3.3 Origine : La lymphopoïèse :

Les lymphocytes B, T et NK proviennent d'une population de cellules souches lymphoïdes Ou progéniteurs lymphoïdes communs ou PLC. Le PLC dérive de la cellule souche

hématopoïétique primitive(CSH) au niveau de la moelle osseuse. Ce progéniteur est de phénotype CD34+.

La lymphopoïèse comporte deux phases à la différence des autres lignées :

- La lymphopoïèse primaire ou basale : produit les lymphocytes matures nécessaires aux besoins de l'organisme.
- La lymphopoïèse secondaire : correspond aux multiplications des lymphocytes matures soumises à l'activation du contact antigénique. Elle permet l'adaptation de la réponse immunitaire. [10]

II.3.3.1 Lymphopoïèse primaire :

II.3.3.1.1 Lymphopoïèse T primaire :

Les progéniteurs lymphoïdes communs ou PLC « cellules souches lymphoïdes » se développent en progéniteurs lymphoïdes T « pro-T » sous l'action de cytokines IL3 et SCF »stem cell factor »sécrétées par les cellules stromales. Les « pro-T » de la moelle osseuse accèdent au thymus à partir des vaisseaux sanguins situés à proximité de la jonction cortico-médullaire thymique puis de là migrent vers la région sous –capsulaire du cortex thymique. Ils prolifèrent en présence de l'IL7, SCF, IL2, IL3, en thymocytes. Leur différenciation se déroule du cortex vers la médullaire en 4 stades, distinguables sur la base de l'expression des corécepteurs CD4 et CD8. [10]

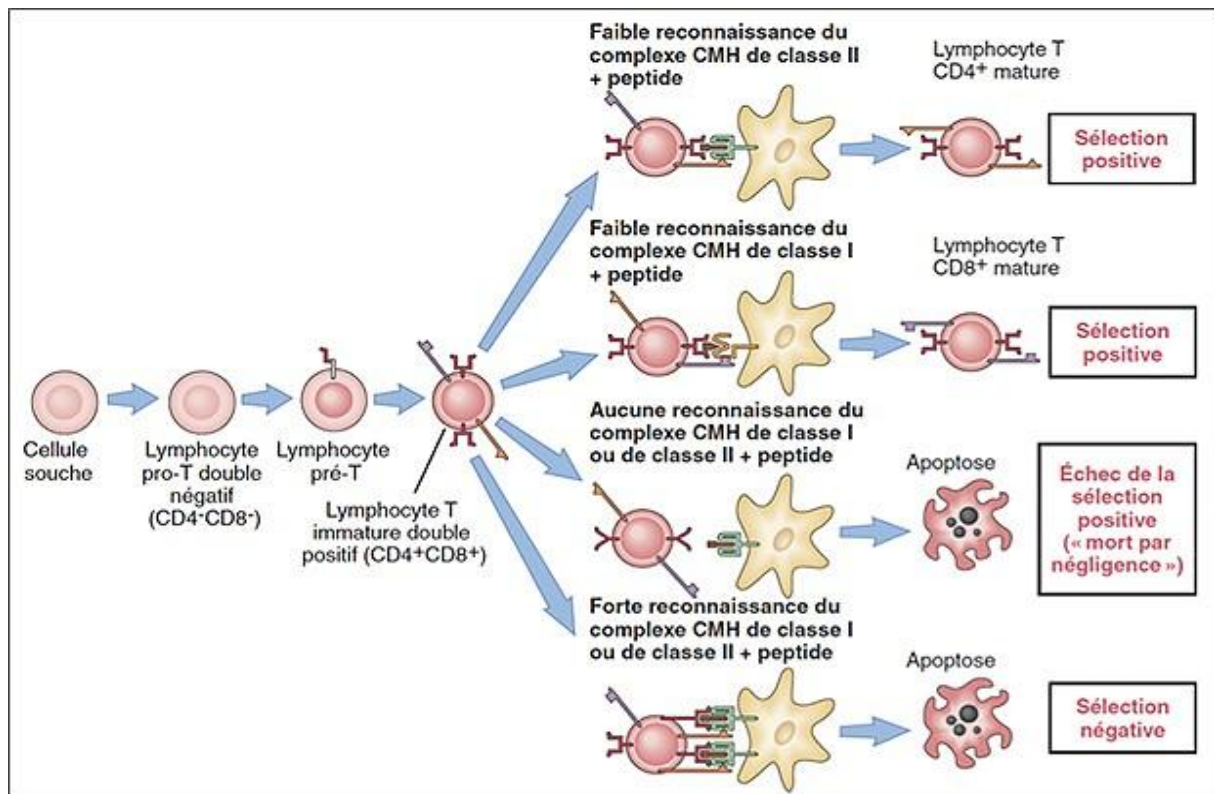


Figure 8: Ontogénèse des lymphocytes T. [10]

Stade1 : progéniteurs de T (pro-T) : Il y'a une :

- interaction avec le stroma thymique (cellules épithéliales)
- prolifération rapide et expression de CD3 cytoplasmique (cCD3)
- Il y'a pas une expression de TCR
- Pas de CD4, ni de CD 8 :c'est des thymocytes double négatifs (CD4-, CD8-). [3]

Stade2 : précurseurs de T (pré-T) : dans ce stade on a :

- Réarrangement des gènes codant pour la chaîne β à 90 % du TCR ($\alpha\beta$)et pour la chaîne γ à 5% du TCR($\gamma\delta$).
- Expression membranaire d'un pré-TCR (chaîne β associée à une chaîne pré T α invariante) et de CD3.

Le pré-TCR transmet des signaux de survie et de prolifération, du fait plus de 90% des cellules qui arrivent à ce stade meurent suite à l'absence d'expression de pré TCR à leur surface (sélection β).

-Expression de CD4 et CD8 par les thymocytes, elles sont alors doubles positifs (CD4+, CD8+). [3]

-Réarrangement du locus α , expression membranaire du TCR ($\alpha\beta$)

A ce stade se fait la sélection positive (restriction aux molécules de CMH du soi). Elle a lieu dans le cortex profond. Les TCR des thymocytes doublement positifs sont capables d'interagir avec toutes les formes alléliques des molécules du CMH chez un individu donné.

Les thymocytes qui disposent d'un TCR capable d'interagir avec les molécules de CMH I et II exprimées par les cellules épithéliales survivent, donc sélectionnées. Ils représentent seulement 5% des thymocytes initiaux. [2]

Les thymocytes double positifs (CD4+et CD8+) qui ont interagi avec une molécule CMH de classe I deviennent des lymphocytes T CD8+, alors que ceux qui ont interagit avec une molécule de classe II deviennent des lymphocytes T CD4+. [3]

Stade3 : lymphocytes T immatures :

Dans la médullaire, les thymocytes simples positifs sélectionnés subissent la sélection négative (C'est la tolérance au soi) pour éliminer les thymocytes auto réactifs.

Les thymocytes dont les TCR reconnaissent avec une forte affinité les peptides du soi (auto-antigènes) associés à une molécule du CMH à la surface des cellules dendritiques ou des macrophages sont éliminés. [2]

Les thymocytes dont les TCR ne reconnaissent pas les peptides du soi associés à une molécule du CMH à la surface des cellules dendritiques ou des macrophages survivent. Ils représentent seulement 1 à 2% des thymocytes initiaux. [3]

Stade 4 : lymphocytes T naïfs :

Les lymphocytes TCD4 et TCD8 deviennent matures .Ce sont des lymphocytes T naïfs car ils n'ont pas encore rencontré d'antigène. Ils quittent le thymus et entrent dans la circulation. [3]

II.3.3.1.2 Lymphopoïèse B primaire :

Les lymphocytes B se différencient à partir de cellules souches CD34, au niveau de la moelle hématopoïétique. Chez les oiseaux, la différenciation des lymphocytes B, a lieu dans la Bourse de Fabricius, organe individualisé au niveau de l'extrémité caudale du tube digestif. [4]

Les progéniteurs lymphoïdes communs ou PLC (cellules souches lymphoïdes) se développent en progéniteurs lymphoïdes B « pro-B » sous l'action de cytokines IL3 et SCF « stem cell

factor »sécrotées par les cellules stromales. Les lymphocytes pro-B prolifèrent et se différencient en présence de l'IL7 et du SCF, en lymphocytes B immatures. La différenciation se fait en plusieurs étapes. Elle se déroule dans la moelle osseuse et progresse de la périphérie vers le centre de la moelle osseuse. [4]

Le stade pro-B :

Les gènes des Ig ne sont pas réarrangés, ils sont en configuration germinale.

A ce stade apparaissent les marqueurs :

- CD19,
- CD79a/CD79b ou Ig α /Ig β : constituant le module de transduction du signal. [12]

Le stade pré-B :

A ce stade :

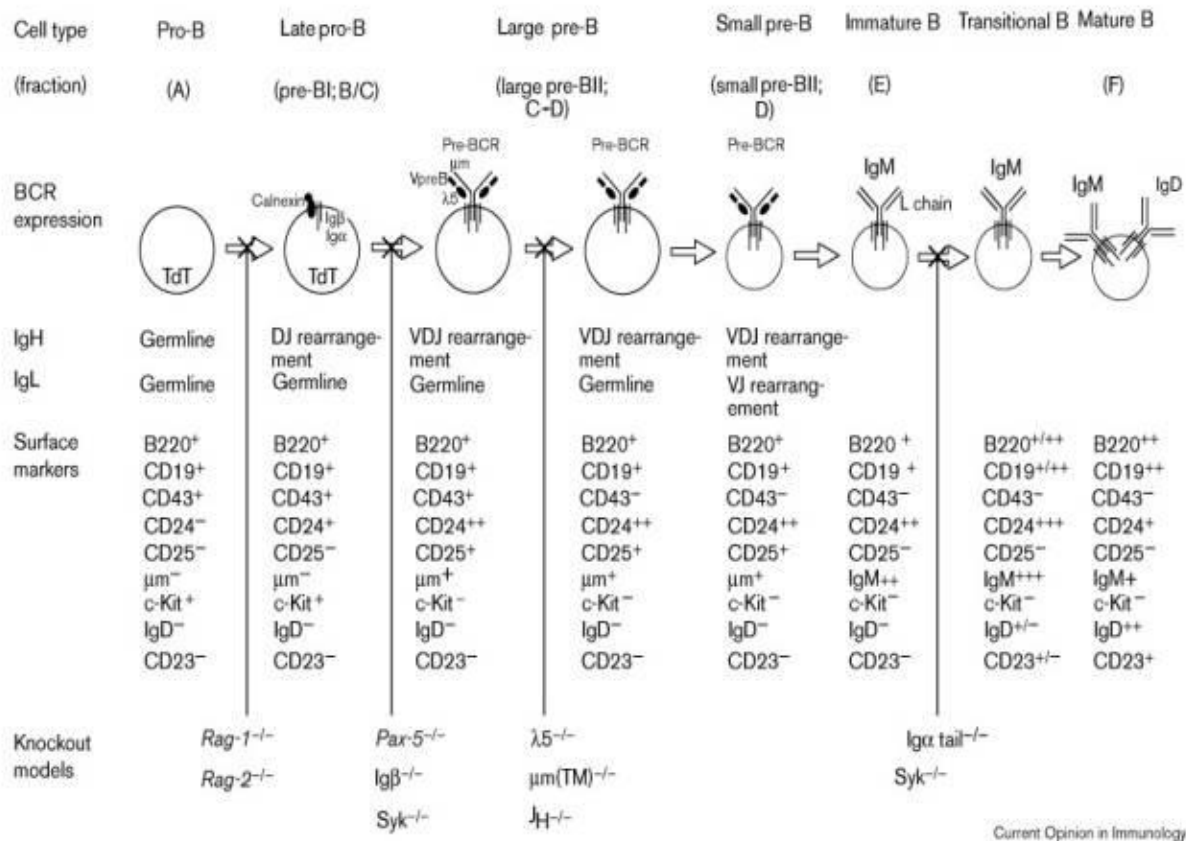
- les gènes de la chaîne lourde μ (m) sont réarrangés.
- les marqueurs : CD20, CD22 sont exprimés.

On distingue :

→ Stade pré B I : la chaîne μ est intra cytoplasmique.

→ Stade pré B II : la chaîne μ est exprimée à la surface en faible quantité en association avec un pseudo chaîne légère : constituée d'un domaine variable Vpré β et d'un domaine constant $\lambda 5$.

Cette association forme le pré- BCR, indispensable pour la poursuite de la maturation du lymphocyte B et les gènes codant la chaîne légère débutent leur réarrangement. [12]



Current Opinion in Immunology

Figure 9: Ontogénèse des lymphocytes B. [4]

Le stade B immature :

Expression membranaire de molécules d'IgM complètes formant les BCR (deux chaînes lourdes μ et deux chaînes légères), conférant à la cellule une spécificité de reconnaissance de l'antigène. Les lymphocytes B immatures vont subir une sélection négative. Ils entrent spécifiquement en contact avec les molécules de soi, certains meurent par apoptose d'autres réarrangent les gènes des domaines variables de la chaîne légère pour modifier la spécificité à l'antigène du BCR (édition du récepteur). Les lymphocytes dont le BCR persiste à être réactif à soi sont éliminés par apoptose, ou inactivés (anergiques), les autres lymphocytes quittent la moelle osseuse et entre dans la circulation pour poursuivre leur différenciation. [4]

Le stade B mature :

Les lymphocytes B immatures, en périphérie, deviennent matures et naïfs. Ils possèdent alors à leur surface des IgM et des IgD, et circulent entre les différents organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphoïdes) à la rencontre de l'antigène spécifique.

Des 50.106 lymphocytes B produits par jour, seulement 10% atteignent la périphérie (5.106 lymphocytes B circulants).

Par conséquent, il y'a 90% de mortalité des lymphocytes B dans la moelle osseuse. [2]

II.3.3.2 La lymphopoïèse secondaire :

Elle a lieu dans les organes lymphoïdes périphériques. [2]

Elle résulte d'un signal activateur induit par l'interaction du récepteur des lymphocytes (BCR/TCR) avec l'épitope antigénique. Les lymphocytes activés subissent une prolifération puis se différencient, une petite partie en lymphocytes mémoires (LB m /LT m), et une grande partie en plasmocytes (pour les LB), lymphocytes effecteurs exprimant une activité helper ou cytotoxique (pour les LT). [2]

II.4 Les cellules NK :

Les lymphocytes NK sont des lymphocytes ni B ni T qui représentent 5-15% des lymphocytes du sang périphérique.

Ce sont des lymphocytes de grande taille qui expriment des granules intracytoplasmiques et sont ainsi souvent appelés des grands lymphocytes granuleux. [3]

Ils dérivent d'un précurseur médullaire CD34+ commun avec les lymphocytes T. Ils ne connaissent pas de maturation thymique, ils n'expriment pas les récepteurs membranaires pour l'antigène. Par contre, ils expriment des récepteurs de faible affinité pour le fragment Fc des Ig, la molécule CD16 et la molécule NCAM (CD56). Ils sont donc CD3-, sIg-, CD16+, CD56+. [3]

II.5 Répartition dans l'organisme :

Les lymphocytes T et B se localisent dans les organes et tissus lymphoïdes dans les aires qui leur correspondent. Elles se répartissent chez l'homme de la façon suivante : [10]

Organes	Lymphocytes T	Lymphocytes B
Ganglions Lymphatiques	85%	15%
Canal thoracique	90%	10%
Rate	35%	65%
Sang	70-80%	20-30%

Tableau 1: Répartition des lymphocytes chez l'homme. [10]

II.6 Fonction : la réponse immunitaire :

Les réponses immunitaires correspondent aux mécanismes de défenses de l'organisme qui discriminent le « soi » du « non-soi ». [10]

Ces mécanismes sont devenus de plus en plus complexe au fur et à mesure de l'évolution des espèces afin de combattre des agents pathogènes évoluant également sans cesse. Parmi ces agents pathogènes on compte les bactéries, les virus, les parasites et les cellules tumorales. [13]

Deux types de réponses immunitaires rentrent en jeu :

- la réponse immunitaire innée (ou naturelle) qui est immédiate.
- la réponse immunitaire adaptative (ou spécifique) qui est tardive. [10]

II.6.1 L'immunité innée :

C'est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes. Les mécanismes de défense non spécifiques sont très nombreux, et peuvent être regroupés en cinq catégories : les barrières physiques, les cellules chargées de la phagocytose, la réaction inflammatoire, le système du complément. [10]

- Les barrières physiques sont représentées essentiellement par la peau et les muqueuses, qui agissent par effet mécanique, et aussi grâce à la flore bactérienne commensale qui les colonisent, et qui bloque les micro-organismes pathogènes par effet compétitif. [10]

-Les cellules chargées de la phagocytose sont des phagocytes, cellules immunitaires dont les récepteurs de surface reconnaissent les micro-organismes, première étape de leur destruction. Ces phagocytes sont des globules blancs (des polynucléaires), de deux types : les granulocytes

et les monocytes. Les granulocytes impliqués sont soit des neutrophiles, les plus nombreux, soit des éosinophiles. Les monocytes deviennent des macrophages, cellules dont les capacités de phagocytose sont les plus élevées. -La réaction inflammatoire est induite par des médiateurs chimiques, dont l'histamine, produite par des cellules du tissu conjonctif appelées mastocytes. Le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques qui agissent en cascade aboutissant à la destruction des cellules étrangères. [13]

II.6.2 L'immunité adaptative :

C'est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux.

Elle met en jeu deux types de cellules :

- les lymphocytes T, qui contribuent à l'immunité à médiation cellulaire,
- les lymphocytes B, responsables de l'immunité à médiation humorale.

Cette immunité adaptative est également appelée immunité acquise, car les récepteurs antigéniques des lymphocytes ne sont pas entièrement programmés génétiquement. [10] L'immunité adaptative est activée par la reconnaissance d'agents pathogènes par le système immunitaire inné. La réponse immunitaire innée est alors amplifiée par le système immunitaire adaptatif, qui déclenche deux phénomènes : une réponse spécifique à l'antigène, et une réponse mémoire qui permettra l'élimination plus rapide du pathogène quand l'organisme y sera de nouveau confronté. [13]

Dans le tissu infecté, la réaction inflammatoire a été induite. Des macrophages sécrètent des chimiokines et cytokines qui vont permettre aux cellules dendritiques de venir sur le site. Là elles internalisent l'agent infectieux puis regagnent la circulation sanguine pour rejoindre les organes lymphoïdes secondaires. [13]

- Mise en place d'une réponse mémoire cellulaire :

Quand les lymphocytes T et B sont activés lors d'un premier contact avec l'antigène, une fraction des cellules va évoluer en lymphocytes mémoire. Ces lymphocytes sont de type B mémoire et T CD8 mémoire. Ils ont acquis la capacité de reconnaître l'antigène rencontré avec une forte affinité. Ils vont jouer un rôle important si l'organisme rencontre de nouveau le micro-organisme pathogène. Ils circulent en permanence dans l'organisme et sont capables de s'activer au contact de l'agent pathogène. Ainsi, la réponse adaptative est plus rapide

pour éliminer spécifiquement l'agent infectieux. [13]

II.7 Normes :

Tableau 2 : Numération des lymphocytes en valeur absolue (cellule / μ l * 10^3)

Numération	0-1an	1-2ans	2-6ans	6-12ans	12-18ans
Lymphocytes	3,4 - 9,0	3,6 - 8,9	2,3 - 5,4	1,9 - 3,7	1,4 - 3,3
LT CD3	2,5 - 5,9	2,1 - 6,2	1,4 - 3,7	1,2 - 2,6	1,0 - 2,2
LT CD4	1,4 - 4,3	1,3 - 3,4	0,7 - 2,2	0,65 - 1,5	0,53 - 1,3
LT CD8	0,5 - 1,7	0,62 - 2,0	0,49 - 1,3	0,37 - 1,1	0,33 - 0,92
LB CD19	0,3- 3,0	0,72 - 2,6	0,39 - 1,4	0,27 - 0,86	0,11 - 0,57
NK CD16/56	0,16 - 0,95	0,18 - 0,92	0,13 - 0,72	0,1 - 0,48	0,07 - 0,48

II.8 Variations des lymphocytes :

- **Variations physiologiques des lymphocytes sanguins totaux :**
 - ✓ le cycle circadien : il existe une augmentation progressive au cours de la journée et un pic vers minuit qui peut atteindre 1.5 à 2 fois la valeur de huit heures du matin. Ces variations des lymphocytes sont inversement proportionnelles au cycle endogène du cortisol.
 - ✓ L'âge : durant l'adolescence et l'âge adulte, les valeurs pour un individu sont remarquablement stables dans le temps. Pour le sujet âgé, le taux absolu est dit classiquement inférieur à celui de l'âge adulte.
 - ✓ Sexe : il existerait un taux légèrement plus élevé chez les femmes (élévation lymph CD4+).
 - ✓ Tabac : bien que ne faisant pas à proprement parler des facteurs physiologiques, il augmente les lymphocytes comme les polynucléaires, neutrophiles.

- ✓ Sport : en fonction de l'intensité et de la durée de l'effort, le taux des lymphocytes augmente très légèrement ou il diminue par l'effet du stress psychique ou la sécrétion de cortisol. [14]

- **Variations pathologiques :**

Les diagnostics possibles :

- Sida (effondrement des CD4)
- Affections néoplasiques
- Maladie de Hodgkin
- Sarcoïdose
- Acidose diabétique
- A lymphocytose congénitale
- Poliomyélite
- Hyperfonctionnement surrénalien
- Aplasie médullaire
- Agranulocytose d'origine toxique
- Corticothérapie et traitements immunosuppresseurs
- Irradiation étendue
- Déficits immunitaires congénitaux. [15]

III. CHAPITRE : La lymphopénie

III.1 Définition de la Lymphopénie :

La lymphopénie désigne une diminution du nombre de lymphocytes. Les lymphocytes, produits par la moelle osseuse, garantissent le bon fonctionnement du système immunitaire en participant activement à la défense de l'organisme contre les agents microbiens. [16]

III.2 Mécanismes et étiologies à l'origine d'une lymphopénie :

III.2.1 Insuffisance de production :

Les lymphopénies par insuffisance de production peuvent être constitutionnelles, ou acquises.

III.2.1.1 Causes acquises :

Les causes acquises de lymphopénie par insuffisance de production sont plus fréquentes que les causes constitutionnelles.

III.2.1.1.1 Malnutrition :

La dénutrition en milieu hospitalier est un problème fréquent et est associée à une augmentation du risque de complications, en particulier infectieuses.

La première cause acquise est la malnutrition qui entraîne une lymphopénie principalement par le biais d'une carence de zinc. [17]

Certaines vitamines pourraient moduler la lymphopoïèse, une carence en Bêta-carotènes (vitamine A) pouvant entraîner la survenue d'une atrophie thymique, d'une lymphopénie et une diminution des fonctions phagocytaires des macrophages péritonéaux [18], tandis que la vitamine C semble entraîner une lymphopénie in vitro. [18]

Le Zinc joue un rôle important dans la régulation de l'activité du thymus [19] et dans l'expression des gènes des cellules T et dendritiques.

Le Zinc régule, également, l'activité des tyrosines phosphatases qui influencent l'expression des cytokines [20].

Les causes de carence en zinc :

- **vraies** : Souvent, la carence en zinc est causée par une mauvaise alimentation, mais certaines personnes présentent plus de risque de souffrir d'un manque accru. C'est notamment le cas des gens qui suivent un régime exclusivement végétalien, donc sans produit laitier ni animal. Or il faut savoir que les produits d'origine végétale ne contiennent pas assez de zinc pour combler les besoins du corps. [20]
- **secondaires** : c'est le cas d'infection bactérienne : L'exposition de cellules dendritiques à du lipopolysaccharide « LPS » (composant majeur de la membrane externe des *bactéries*), endotoxine bactérienne, entraîne une diminution intracellulaire de la concentration en Zinc. En fait, le LPS, affectant l'expression de transporteurs de zinc. Ceci permet l'exocytose de marqueurs membranaires spécifiques (CMHII) qui déclenchent les réponses immunologiques (activation des cellules T CD4+). [21]

En fonction de la profondeur du déficit en zinc, les symptômes varient, allant d'une lymphopénie associée à des anomalies des tests de prolifération lymphocytaire dans les carences modérées à des lésions cutanées et un retard à la cicatrisation qui peuvent être au premier plan dans les formes sévères. [17]

III.2.1.1.2 Les autres Causes :

-En plus de la malnutrition, les autres causes de carence en zinc sont l'intoxication éthylique chronique, les maladies rénales, les brûlures étendues et des pathologies gastro-intestinales [17].

Au cours de l'insuffisance rénale, le mécanisme de la lymphopénie est plurifactoriel, associé entre autres à une carence d'apport en protéines, zinc, pyridoxine.

- Les patients souffrant d'anorexie mentale ont volontiers une lymphopénie qui prédomine sur les LT CD4+. Chez les sujets âgés dénutris, l'hyperalimentation peut permettre, en plus de la correction du déficit nutritionnel, la correction de la lymphopénie. [17]

III.2.1.2 Causes constitutionnelles : très rares

III.2.1.2.1 Déficits immunitaires primitifs (DIP) :

Parmi les déficits immunitaires primitifs, les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont ceux qui sont à l'origine des lymphopénies les plus profondes. Les DICS sont définis par une absence complète de LT associée à un déficit en LB d'importance variable et parfois un

déficit en cellules NK. Le diagnostic est fait le plus souvent dans les premiers jours de vie avec la mise en évidence d'une lymphopénie profonde responsable de la survenue d'infections multiples bactériennes, virales, fongiques et parasitaires. [22]

III.2.1.2.2 Syndromes polymalformatifs avec défaut de production de lymphocytes :

* Le syndrome de DiGeorge est la conséquence d'une anomalie de développement des troisième et quatrième arcs branchiaux et associe des anomalies cardiaques et une absence congénitale de thymus et de glandes parathyroïdes [22].

Au cours de cette affection, on constate une lymphopénie profonde (500 à 1000 lymphocytes/mm³) dans les formes complètes correspondant à une quasi-absence de LT et une augmentation relative des LB à l'origine d'un déficit profond de l'immunité cellulaire.

*Les dyskératoses congénitales qui regroupent la dyskératose liée à l'X (mutation du gène de la dyskérine) et la dyskératose congénitale autosomique dominante (mutation-délétion du gène d'ARN-télomérase) entraînent une dyskératose associée à une aplasie médullaire ou une dysmyélopoïèse qui peuvent être révélatrices. Les patients ont un déficit de l'immunité humorale.

Une lymphopénie peut également être identifiée dans d'autres syndromes polymalformatifs comme le "cartilage-hair hypoplasia" ou l'ataxie-télangiectasie. [22]

III.2.2 Excès de catabolisme :

Un certain nombre de causes sont à l'origine d'un excès de catabolisme des lymphocytes, parmi lesquelles la corticothérapie, la chimiothérapie, la radiothérapie, les traitements immunosuppresseurs, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le lupus érythémateux systémique (LES). [18]

III.2.2.1 Médicaments :

Tableau 3: Exemple de certains médicaments qui causent une Lymphopénie. [23]

<u>Médicaments</u>	<u>La classe pharmacologique</u>	<u>Exemple de quelque médicaments</u>	<u>Mécanisme d'action</u>
<u>Les Alkylants</u>	<u>Moutardes à l'azote</u>	<u>Cyclophosphamide</u>	inhibe la prolifération des lymphocytes T (blocage du passage de G0 à G1 du cycle cellulaire)
<u>Les anti-métabolites</u>	<u>Antagonistes folique</u>	<u>Méthotrexate</u>	inhibent la synthèse de novo des bases puriques nécessaire à la prolifération cellulaire des lymphocytes T
	<u>Antagonistes des purines</u>	<u>Mycophénolate mofétil</u>	Inhibition compétitif d'une enzyme clé de la synthèse de novo des bases puriques, l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH)
	<u>Anticalcineurines</u>	<u>Ciclosporines</u>	l'inhibition de la translocation nucléaire du facteur de transcription (NFAT) du gène de l'Interleukine 2 (IL-2) et inhibe la prolifération des lymphocytes T (blocage du passage de G0 à G1 du cycle cellulaire).

Parmi les cures thérapeutiques qui provoquent une lymphopénie :

*Médicaments : les lymphopénies constituent un effet secondaire fréquent des traitements médicamenteux, en particulier des traitements anticancéreux alkylants et des immunosuppresseurs. [24]

La toxicité de ces traitements prédomine le plus souvent sur les lymphocytes T CD4+, probablement du fait des capacités régénératives plus faibles que des LT CD8+. [24]

*Chimiothérapie : La lymphopénie survient précocement et la numération des lymphocytes au cinquième jour après une cure de chimiothérapie semble être un facteur prédictif de la survenue d'une neutropénie fébrile [24].

* La radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie entraîne une lymphopénie qui peut persister plusieurs mois après la fin du traitement et une fois encore s'exercer majoritairement sur les LT CD4+.

* Les Anticorps (Ac) monoclonaux entraînent des lymphopénies sélectives : lymphopénie B pour le rituximab (anti- CD20 chimérique), lymphopénie T pour les Ac anti-CD3 et le sérum anti-lymphocytaire, tandis que l'alemtuzumab (Ac anti- CD52) entraîne une lymphopénie globale. [24]

III.2.2.2 Infections par VIH :

L'infection par le VIH se caractérise par une lymphopénie liée à une déplétion sélective en LT CD4+ dans le sang périphérique. [18]

Le VIH pénètre dans les LT CD4+ grâce à l'interaction hautement spécifique entre sa protéine de membrane gp120 et la molécule CD4.

La lymphopénie dans ce cas est expliquée par le biais du mécanisme suivant :

Les lymphocytes CD4 reconnaissent des fragments de pathogènes à la surface des cellules présentatrices d'antigène (macrophage/monocytes, cellules dendritiques,...).

Cette interaction se fait le plus souvent dans le ganglion drainant le site d'infection. Au cours de ce contact, avec la cellule présentatrice, lorsque se forme la synapse immunologique, le lymphocyte CD4 est activé et produit des cytokines. Les lymphocytes CD4 de type TH2 entraînent la production d'anticorps de différentes classes. Les lymphocytes CD4 de type TH1 produisent de l'IL-2 et de l'interféron gamma et sont plus impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire. La sécrétion d'IL-2 entraîne la stimulation des fonctions cytotoxiques (lymphocytes T CD8 et lymphocytes NK). L'interféron gamma favorise la phagocytose en stimulant les macrophages. Directement ou indirectement, les lymphocytes CD4 sont responsables des réactions d'hypersensibilité retardée comme celle testée par l'intradermoréaction à la tuberculine. Après activation, les lymphocytes CD4 se divisent intensément puis la plupart meurent par apoptose, alors qu'une petite fraction persiste et assure le maintien de la mémoire immunitaire. [25]

III.2.2.3 Lupus érythémateux systémique :

La lymphopénie, qui est un des critères de classification du LES, est l'anomalie de l'héogramme la plus fréquemment identifiée au cours de cette maladie, présente dans 75 % des cas [26].

Les mécanismes à l'origine de cette lymphopénie sont encore mal compris Certains auteurs ont décrit une corrélation entre l'évolutivité clinique du LES, la lymphopénie et le taux des Ac anti-lymphocytes. [26]

III.2.3 Redistribution :

De nombreuses pathologies peuvent entraîner une lymphopénie par un phénomène de redistribution, parmi lesquelles les granulomatoses, toutes les causes d'hypersplénisme, certaines infections, la corticothérapie et d'autres causes plus rares. [26]

III.2.3.1 Sarcoïdose :

La sarcoïdose, qui est une granulomatose systémique est caractérisée par une accumulation de macrophages et de lymphocytes activés au niveau des sites atteints. On observe une anergie tuberculique et une lymphopénie périphérique qui constitue un marqueur d'activité de la maladie, au même titre que l'enzyme de conversion de l'angiotensine et l'hypersensibilité cutanée retardée [27]. Même si elle peut être profonde, n'entraîne qu'exceptionnellement la survenue d'infections opportunistes. [27]

III.2.3.2 Pertes digestives ou séreuses :

En dehors du cadre des MICI, une lymphopénie peut être la conséquence de pertes au niveau du tube digestif ou des séreuses, comme dans les chylothorax traumatiques ou les lymphangiectasies intestinales primitives [28].

Au cours des entéropathies exsudatives, une lymphopénie est fréquemment observée, dont le mécanisme est probablement multifactoriel, pour partie secondaire à une dénutrition. [28]

III.2.3.3 Autres mécanismes :

Une lymphopénie parfois profonde peut être observée dans un grand nombre d'infections, virales ou bactériennes, traumatisme et des brûlures étendue.

Au cours des infections :

***Virales :** à paramyxovirus comme la rougeole et au cours des infections à cytomegalovirus (CMV), une lymphopénie est en règle associée à un plus mauvais pronostic [29]. Une lymphopénie peut également être observée au cours des infections à virus respiratoire syncytial (VRS), à virus West-Nile ou à coronavirus, responsable du SARS [30]. La

lymphopénie pourrait être la conséquence d'un excès d'apoptose lymphocytaire et/ou d'une élévation du cortisol plasmatique.

* **Bactériennes sévères** : en particulier à mycobactérie, on peut observer une lymphopénie, parfois profonde, par redistribution du sang périphérique et de la rate vers les tissus lymphatiques (réponse au stress) [31].

La lymphopénie dans ces situations pourrait être la conséquence :

- De redistribution : en situation d'infection, la réponse au stress est associée à une production accrue de cortisol plasmatique qui entraîne une démargination des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes circulants par augmentation de leur diapédèse.
- d'un excès d'apoptose lymphocytaire, principalement, les LT CD4+ et cellules dendritiques ceci contribue à l'augmentation de la libération des facteurs anti-inflammatoires et à la diminution de la réponse immunitaire. [31]

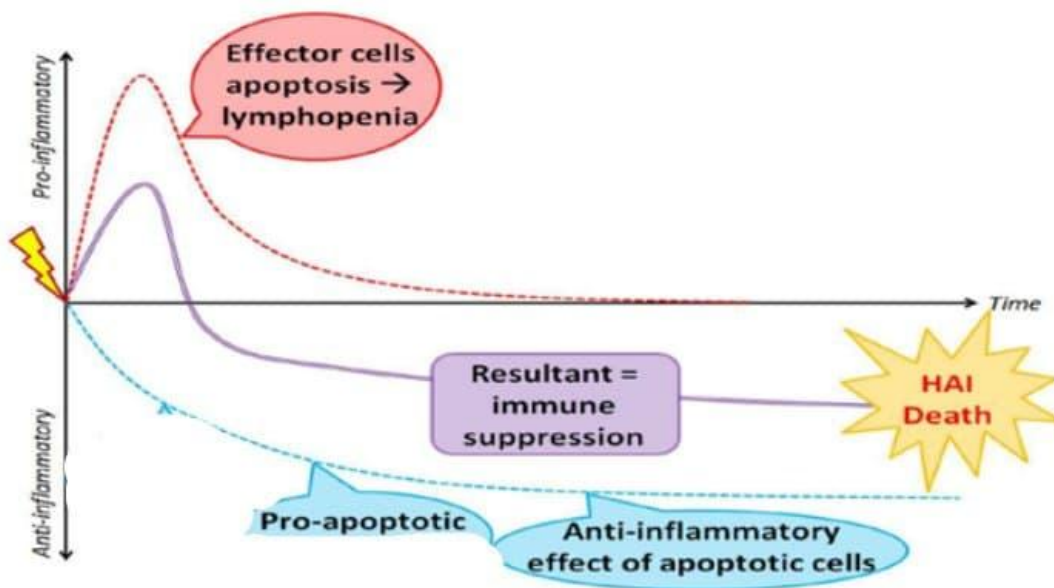


Figure 10 : le rôle de l'apoptose des lymphocytes dans l'immunosuppression.[31]

III.2.3.4 Corticothérapie :

L'apparition d'une lymphopénie après l'administration de corticoïdes survient très précocement et est maximale dans les 4 heures suivant la prise, pour se corriger dans les 24 heures. [32]

Les mécanismes mis en jeu sont complexes et comportent notamment des phénomènes de redistribution des lymphocytes du secteur intravasculaire vers le secteur extravasculaire, en particulier vers les organes lymphoïdes. Cette lymphopénie, si elle intéresse également les LB, prédomine sur les LT et plus particulièrement les lymphocytes T CD4+. [32]

III.2.4 Mécanismes non identifiés :

Un nombre important d'autres pathologies peut s'accompagner d'une lymphopénie, sans que le mécanisme causal soit clairement identifié. [32]

III.2.4.1 Insuffisance rénale chronique :

Des travaux récents suggèrent que les modifications phénotypiques et fonctionnelles du système immunitaire au cours de l'insuffisance rénale chronique pourraient contribuer à l'état inflammatoire chronique décrit chez ces patients et expliquer en partie la surmortalité constatée. En effet, l'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une diminution de l'immunité adaptative dont témoignent la diminution de la réponse vaccinale et l'augmentation de la susceptibilité aux infections, toutes deux caractéristiques de ce que l'on observe chez les personnes âgées Carerro *et al.* Ont rapporté une augmentation des marqueurs d'immunosénescence (ce terme désigne le vieillissement du système immunitaire) chez les patients en hémodialyse. Cette immunosénescence prématurée serait secondaire au stress oxydatif et au statut inflammatoire chronique, induits à la fois par des facteurs « urémiques » et par les stimulations antigéniques répétées, liées aux matériaux bio-incompatibles utilisés en dialyse. Betjes *et al.* Ont confirmé cette association entre insuffisance rénale terminale et immunosénescence prématurée. En revanche, l'immunosénescence est très peu documentée chez les patients après une transplantation rénale. L'amélioration de la fonction rénale et le sevrage de la dialyse pourraient induire une réversibilité de l'immunosénescence après la transplantation. [33]

III.2.4.2 Tumeurs malignes :

Les lymphopénies survenant au cours des lymphomes ne sont pas de mécanisme clair. Une lymphopénie est un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic au même titre que l'existence d'un envahissement médullaire au cours du lymphome de Hodgkin [34].

III.2.4.3 Lymphopénie CD4+ idiopathique :

La lymphopénie CD4 idiopathique est définie par une lymphopénie T CD4+ < 300/mm³ ou < 20 % du total des lymphocytes à plus d'une occasion en l'absence d'infection VIH-1 ou 2, HTLV-1 ou -2 « Human T-cell leukemia virus », de déficit immunitaire constitutionnel ou de traitement pouvant être à l'origine d'une baisse des LT CD4+.

C'est après avoir éliminé l'ensemble des autres causes de lymphopénie CD4+ que l'on évoque le diagnostic de lymphopénie CD4 idiopathique. [34]

III.2.4.4 Autres :

D'autres facteurs comme l'intoxication éthylique aiguë (en l'absence de splénomégalie, de cirrhose, d'infection ou de carence en folates) ou l'exercice peuvent entraîner une lymphopénie.

Enfin, on peut observer la normalisation de la lymphopénie après plusieurs semaines sans qu'aucune cause ne soit retrouvée. On peut évoquer des fluctuations interindividuelles du sujet sain. [34]

III.3 Symptômes :

La lymphopénie légère ne provoque aucun symptôme. Parfois, les symptômes de la maladie ayant provoqué la lymphopénie peuvent être présents. Par exemple, les patients peuvent présenter :

- Des ganglions lymphatiques et une rate hypertrophiés, suggérant un cancer ou une infection par le VIH
- Une toux, un écoulement nasal et une fièvre, suggérant une infection virale respiratoire
- Des amygdales ou des ganglions lymphatiques de petite taille, suggérant un trouble héréditaire du système immunitaire

- Des articulations gonflées douloureuses et une éruption cutanée, suggérant une polyarthrite rhumatoïde ou un lupus érythémateux disséminé

Un nombre considérablement réduit de lymphocytes provoque des infections répétées par des bactéries, des virus, des champignons et des parasites, et les symptômes de ces infections, qui varient considérablement en fonction du site de l'infection et du micro-organisme spécifique. [35]

III.4 Diagnostic :

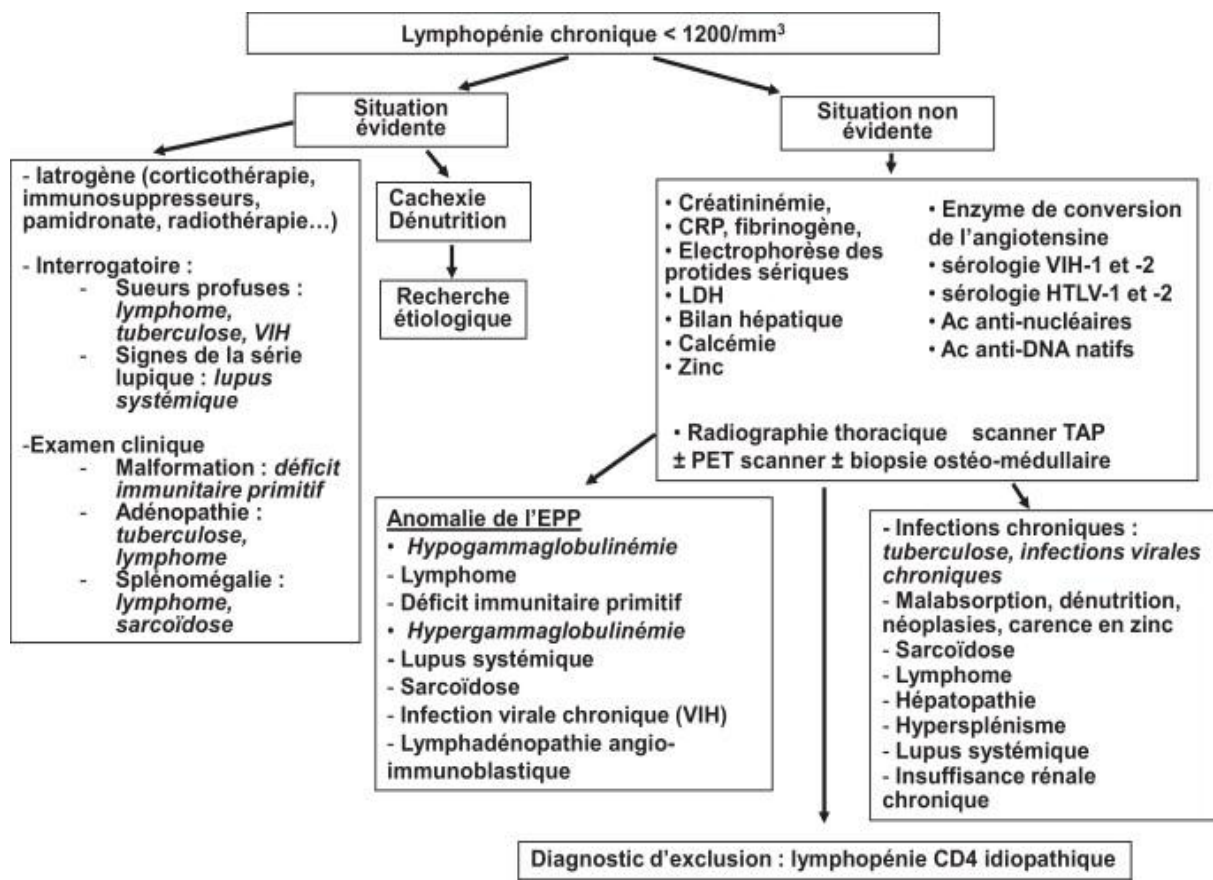


Figure 11: Schéma représentatif de la Conduite à tenir devant une lymphopénie chronique de l'adulte. [36]

Une lymphopénie modérée est en général découverte de façon fortuite à l'occasion d'une numération formule sanguine pratiquée pour d'autres raisons.

La découverte d'une lymphopénie (le nombre de lymphocytes circulants inférieur à $1500/mm^3$ chez l'adulte et $4500/mm^3$ chez l'enfant avant huit mois) sur l'hémogramme est de

situation relativement fréquente. Cette anomalie peut être le reflet de processus pathologiques extrêmement variés pouvant être intriqués ce qui impose une démarche diagnostique construite, s'appuyant sur :

-l'hémogramme en première intention (FNS)

-l'interrogatoire : si il y'a sueurs profuses, signes de série lupique...etc.

-l'examen clinique ; si il y'a adénopathie, splénomégalie. [36]

En cas de situation clinique non évidente, l'orientation étiologique passe par une série d'examens para-cliniques simples (créatininémie, CRP, LDH, électrophorèse des protides sériques, sérologie VIH, radiographie de thorax). [36]

III.5 Examens complémentaires :

Lorsque le nombre de lymphocytes est considérablement réduit, les médecins réalisent généralement un test sanguin pour un dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et pour d'autres infections, et prélèvent parfois un échantillon de moelle osseuse en vue d'un examen sous microscope (examen de la moelle osseuse). [35]

Le nombre de types de lymphocytes spécifiques (T, B et cellules NK) dans le sang peut également être évalué. Une diminution de certains types de lymphocytes peut aider les médecins à diagnostiquer certaines maladies, comme le SIDA ou certains déficits immunitaires héréditaires. [35]

Et y'a aussi d'autres examens comme :

- Dosage sanguin et clairance – rapport entre le débit d'élimination de la créatinine par les reins (à travers l'urine) et sa concentration dans le sang– de la créatine ;
- Dosage de la protéine C réactive (CRP) qui sert de marqueur biologique des réactions inflammatoires ;
- Électrophorèse –permet la séparation des protéines du sang et des gammaglobulines (produits du sang riche en anticorps) ;
- Dosage des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-ADN natif ;

- Dosage du zinc ;
- Dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, peptide impliqué dans la maintenance du volume et de la tension artérielle ;
- Dosage sanguin (calcémie) et urinaire (calciurie) du calcium ;
- Immunophénotypage des lymphocytes T et B ;
- Sérologies des virus VIH et HTLV (Human T-Lymphotropic Virus) ;
- Radiographie de thorax. [37]

III.6 Lymphopénie et risque de complications infectieuses :

Un dysfonctionnement de l'immunité innée et acquise facilite la survenue des infections nosocomiales ; elle succède à un syndrome inflammatoire précoce et est corrélée avec la sévérité des lésions, la gravité d'un éventuel état de choc et l'inadéquation de la prise en charge. La difficulté d'affirmer la nature infectieuse du syndrome inflammatoire post-traumatique conduit souvent à une surestimation de l'incidence des infections nosocomiales. [38]

Généralement, les patients hospitalisés qui normalisent progressivement leurs fonctions immunitaires vont évoluer favorablement et rester indemnes d'infections nosocomiales. A l'inverse, les patients dont les dysfonctionnements immunitaires qui sont dû principalement au syndrome de la reponse anti-inflammatoire systémiques (CARS) qui est en corrélation avec l'altération de la fonction lymphocytaire, qui est décrite depuis 30 ans. Altération de la fonction est reflété par une diminution de la production de pro-inflammatoire cytokines, telles que l'IL-2, une production accrue de cytokines anti-inflammatoires, telles que IL-10, une augmentation expression sur la membrane cellulaire du récepteur inhibiteur tel comme la mort cellulaire programmée-1, et une expression diminuée de la diversité du répertoire des récepteurs de cellules T . Alors que notre compréhension du mécanisme de l'altération lymphocytaire au cours de la septicémie évolue, le lien entre le patient et le pronostic n'est pas toujours établi.

Une apoptose accrue a été décrite chez des patients Différentes voies semblent être impliquées dans les lymphocytes apoptose en cas de septicémie: voie extrinsèque, médiée par la caspase-8 et une voie intrinsèque, médiée par la caspase-9. L'augmentation de l'apoptose était corrélée

avec la persistance de dysfonctions multi-organiques, au cours du temps donc tendance à développer plus d'infections secondaires et seront à risque élevé de décès. [39,53,54].

Le contrôle des complications infectieuses passe d'abord par la qualité des soins médicochirurgicaux prodigués précocement et par une maîtrise de l'antibiothérapie préventive initiale, même si des essais de renforcement de l'immunité semblent prometteurs. [38]

III.7 Traitement et prévention :

La lymphopénie doit être surveillée mais ne nécessite pas forcément un traitement immédiat sauf si elle est sévère.

Le traitement de la lymphopénie varie ensuite selon la cause détectée :

- Lorsqu'elle est due à une infection, un traitement spécifique (antibiotique, antifongique, antiviral ou antiparasitaire) cible le micro-organisme responsable ;
- Lorsqu'elle est le résultat d'une malnutrition, il s'agit de corriger les carences surtout en Zinc comme supplément car ; La supplémentation en zinc est un élément essentiel, indispensable à la préservation des cellules intestinales, à la croissance osseuse et au système immunitaire. De nombreuses autres molécules ayant des motifs de liaison au Zn sont décrites dans la littérature la prévalence de ces motifs indique que le Zn joue un rôle critique dans le système immunitaire et représente un composant constitutif essentiel [40].
- Si elle est induite par un médicament, la lymphopénie disparaît en général en quelques jours après l'arrêt du médicament ;
- Si elle est due au sida, une association de médicaments comprenant au moins trois antiviraux de classes différentes (trithérapie) peuvent engendrer une augmentation du nombre des lymphocytes T et allonger la survie ;
- Une transplantation de cellules hématopoïétiques souches peut être envisagée chez les personnes souffrant d'un déficit immunitaire héréditaire. [37]

Afin de prévenir les infections liées à la lymphopénie, des gammaglobulines peuvent être prescrites en intraveineuse aux patients présentant des carences en lymphocytes B. [37]

Partie pratique

Objectifs de l'étude :

- Objectifs principaux :
 - Etudier l'influence de la lymphopénie à J3 de l'admission sur l'apparition des infections nosocomiales, et l'augmentation de l'incidence de la mortalité ; et même la relation de la lymphopénie au quatrième jour d'infection avec le développement d'une infection secondaire et avec la mortalité au 28eme jour.
 - Évaluation de la valeur diagnostic de la lymphopénie à J0 d'infection en la comparant avec celle des Globules Blancs, Neutrophiles, et rapport PNN/LYM
 - Evaluer l'incidence des infections nosocomiales dans les différents services d'hospitalisation.

- Objectif secondaire :
 - Montrer que la lymphopénie au cours des infections nosocomiales augmente la durée de d'antibiothérapie

IV. Patients et méthodes :

IV.1 Patients :

C'est une étude portant sur des patients pris en charge au niveau des urgences médico-chirurgicale (UMC) du centre hospitalo-universitaire (CHU) unité Frantz Fanon de Blida dans divers services tel que : service de réanimation polyvalente, service d'orthopédie, service de chirurgie générale, service de neurochirurgie, et dans le service de chirurgie infantile au niveau de l'unité Hassiba Benbou Ali.

IV.1.1 Calcul de la taille d'échantillon :

Pour le calcul de la taille d'échantillon, on a utilisé comme logiciel le OPEN EPI, et on a pris comme des données :

- pourcentage de l'infection nosocomiale en Algérie en 2018 : 15%. [43]
- pourcentage de la lymphopénie avec infection : 23%. [44]

IV.1.2 Critères d'inclusion :

- ✓ On a inclus :

Les patients avec un séjour supérieur ou égal à 15 jours et avec une numération lymphocytaire connue à l'admission.

IV.1.3 Critères d'exclusion :

- ✓ On a exclu :
- patients présentant des hémopathies malignes
- patients sous chimiothérapie ou radiothérapie
- patients avec suspicion de VIH
- patients atteints de tuberculose
- patients qui n'ont pas une formule connue des lymphocytes à j3 de l'admission
- patients avec une infection documentée à l'admission

IV.2 Méthodes :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de type descriptif. Elle est menée sur une période de 4 ans allant de juin 2015 à janvier 2019. On a suivi les étapes suivantes :

IV.2.1 Collecte des données :

Les données concernant nos patients ont été recueillies à partir des dossiers disponibles auprès des archives des services de réanimation polyvalente, du CHU unité Frantz Fanon de Blida.

Les informations recueillies étaient :

1. les aspects sociodémographiques : l'âge, le sexe
2. motif d'hospitalisation, les antécédents médico-chirurgicaux
3. les aspects biologiques : FNS, neutrophiles / lymphocytes
4. la survenue d'infection
5. type de germes retrouvés en cas d'infection.
4. les données de la prise en charge concernant le traitement de l'infection
5. suivi de l'évolution

IV.2.2 La numération lymphocytaire :

Pour chaque malade recruté nous avons recueillis les résultats de leurs FNS fait par les automates suivants : Sysmex Kx 21 et ABACUS. Tout au long de leur séjour, réalisé au niveau du laboratoire des UMC du CHU unité Frantz Fanon Blida.

On a étudié l'évolution des lymphocytes dans les 4 premiers jours d'admission (j0, j1, j2, j3) et même à J0 et J4 après la survenue d'infection.

On a défini la lymphopénie comme suit :

- nombre des lymphocytes inférieur à $3,6 \times 10^3$ cellules / μL dans le sang circulant chez les patients de 0 à 02 ans.
- nombre des lymphocytes inférieur à $1,9 \times 10^3$ cellules / μL dans le sang circulant chez les patients de 02 à 12 ans

- nombre des lymphocytes inférieur à $1,5 \times 10^3$ cellules / μL dans le sang circulant chez les patients > 12ans. [45]

Et on l'a classé en 3 classes dans le but d'étudier l'influence de la sévérité de cette lymphopénie sur la survenue d'infection et de mortalité :

- subnormal (1×10^3 cells/ $\mu\text{L} \leq$ lymphocytes $< 1.5 \times 10^3$ cells/ μL)
- low (0.5×10^3 cells/ $\mu\text{L} \leq$ lymphocytes $< 1 \times 10^3$ cells/ μL)
- Very low ($< 0.5 \times 10^3$ cells/ μL). [44]

IV.2.2.1 Recherche de l'infection nosocomiale :

- Définition de l'infection nosocomiale :

Elle a été définie comme une bactériémie survenant après 72 h de l'admission à l'hôpital. (Définition fournie par HELICS (Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance). [46].

- Facteurs favorisant une infection :

Quel que soit son mode de transmission, la survenue d'une infection nosocomiale est favorisée par la situation médicale du patient qui dépend de :

*son âge (≥ 60 ans) et sa pathologie (immunodéprimés, polytraumatisés, les grands brûlés)

*réalisation d'actes invasifs nécessaires au traitement du patient : sondage urinaire, pose d'un cathéter, ventilation artificielle ou intervention chirurgicale. [42]

Dans notre étude : cathéter est soit : sonde urinaire, ventilation artificielle, sonde nasogastrique.

IV.2.2.2 Évolution

1/Moyenne de la durée de l'antibiothérapie :

On a défini la durée de traitement comme étant la durée nécessaire et suffisante pour obtenir la guérison définitive d'une infection. On a essayé de calculer la moyenne de durée du traitement, en éliminant les patients qui sont décédés dans les 2 jours après infection, et les patients qu'on n'a pas pu connaître l'évolution de leur traitement.

2/Infection secondaire :

Les infections secondaires ont été définies comme des infections positives à la culture identifiées plus de 48 heures après la bactériémie primaire et provenant d'une source secondaire.

L'identification des infections secondaires était basée sur la croissance d'un nouveau microorganisme documentée par le médecin traitant. [47]

3/Décès ou Sorti : on a calculé le séjour tout au long de l'hospitalisation.

IV.2.2.3 Bio-marqueurs d'infection :

Pour les bios marqueurs d'infection, on a pris à j0 d'infection les valeurs absolues des lymphocytes, des globules blancs et des PNN puis on a calculé le rapport PNN/LYM,

IV.2.2.4 Analyses statistiques :

-Le traitement des résultats et la réalisation des graphiques s'est fait par SPSS version 20

-Les caractéristiques des patients ont été décrites sous forme de pourcentage (incidence) , moyenne et écart type.

-Pour toutes les analyses, $p \leq 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif :

- Pour les variables qualitatives : on a utilisé les tests de Ki-Deux
- Pour les variables quantitatives : on a calculé la normalité par la loi de Kolmogorov-Smirnov
 - Si elle suit la loi normale : test de student
 - Si elle ne suit pas la loi normale : test de Mann-Whitney

-Pour exprimer l'intensité de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie, on a utilisé le risque relatif (RR) ; qui est le rapport de l'incidence de la maladie chez les exposés sur l'incidence chez les non exposés. Il mesure l'augmentation du risque de maladie chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés.

Le risque relatif s'interprète de la manière suivante :

- un $RR=1$ signifie qu'il n'existe pas de différence d'incidence entre les sujets exposés et ceux qui ne le sont pas. Le facteur d'exposition étudié n'est pas associé à l'apparition de la maladie
- un $RR>1$ signifie que le facteur est lié positivement à l'apparition de la maladie
- un $RR<1$ signifie que le facteur d'exposition est un facteur protecteur. [50]

- Pour confirmer l'implication du taux lymphocytes à j3 dans la survenue de l'infection nosocomiale (variable dépendante) en prenant en compte les autres facteurs favorisant sa survenue, on a utilisé la régression multiple.

-On a calculé le Hazard ratio pour définir le risque de développer la pathologie par Cox régression pour modéliser les probabilités de la survenue de l'infection et de la mortalité au 28ème jour.

-Pour évaluer la sensibilité et la spécificité et le du taux des lymphocytes, des globules blancs, des neutrophiles, et du rapport PNN/LYM (bio-marqueurs de l'infection) dans le diagnostic de l'infection on a utilisé la courbe de ROC

*la sensibilité : aptitude d'un test à fournir une réponse positive chez un individu malade

*la spécificité : aptitude d'un test à fournir une réponse négative chez un individu sain

*cut-off : seuil de positivité, qui optimise la sensibilité et la spécificité

*courbe ROC "Receiver Operating characteristic" : optimiser le choix de cut off en fonction de la spécificité et la sensibilité.

On porte en abscisse : fraction des faux positifs (1-spécificité)

En ordonné : fraction des vrais positifs (sensibilité)

Un seuil est idéal s'il permet de séparer totalement les positifs des négatifs.

Résultats & Discussion

V. Résultats :

v.1 Description de la population :

- **Effectifs et pourcentages :**

Nous avons consulté au totale 808 dossiers de malades hospitalisés, dans les services suivants : neurochirurgie, chirurgie générale, orthopédie et le service de réanimation polyvalente au niveau de CHU Frantz Fanon (UMC) et dans le service de chirurgie infantile au niveau de l'unité de Hassiba BEN BOUALI du mois d'Octobre 2015 au mois de Février 2019. Cependant, selon les critères d'exclusions, nous n'avons pu retenir que 335 dossiers.

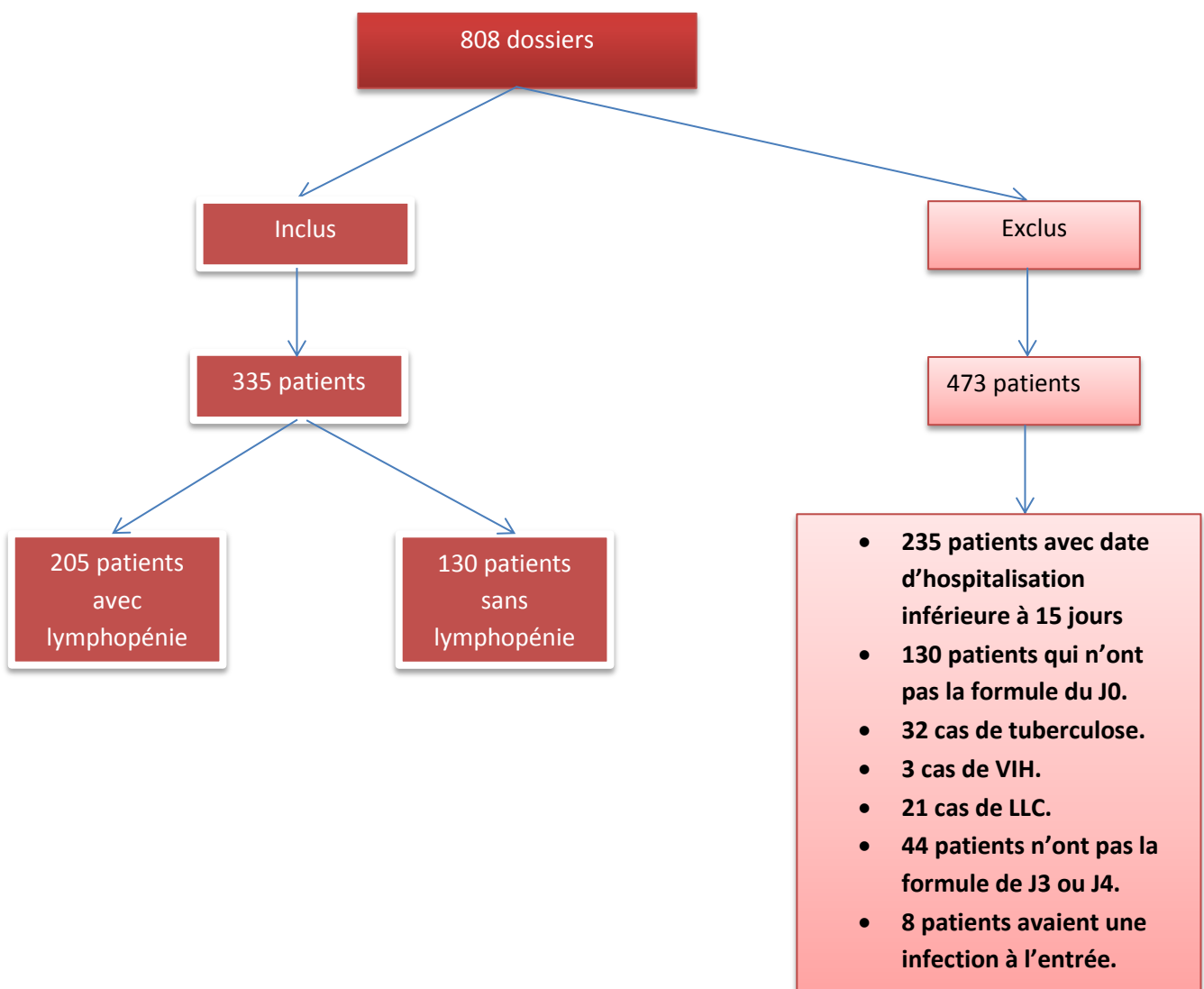


Figure 12: Diagramme représentant le nombre de patients inclus et exclus dans notre population.

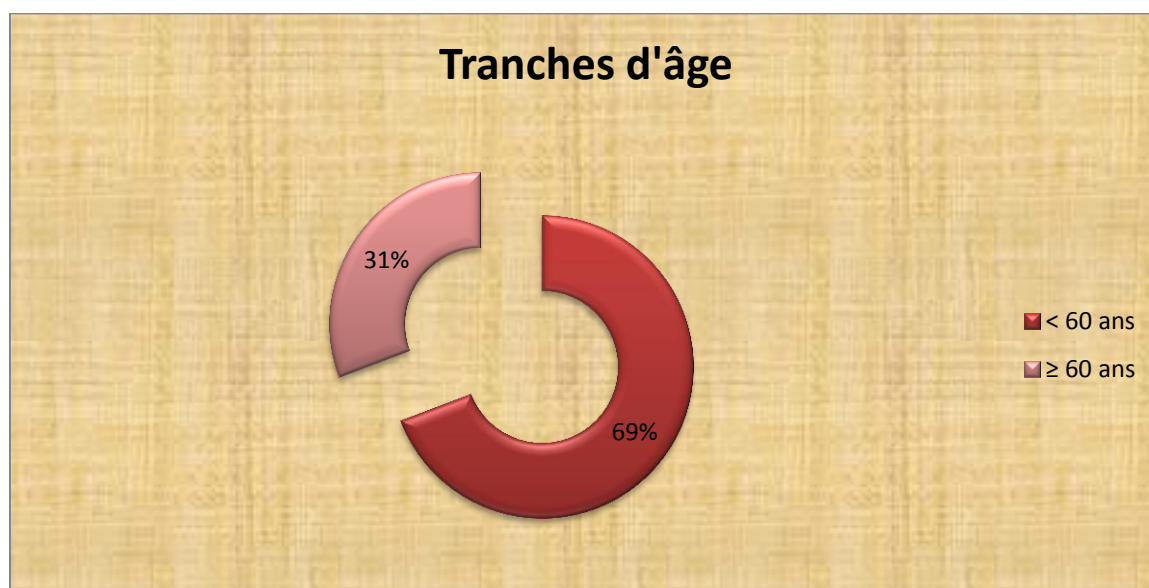
- **Répartition des patients en fonction de l'âge :**

Tableau 4: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge :

Donnés	N	Moyenne	Écart type
Age	335	46,5	22,77

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage %
[1 ; 60 [232	69,25%
[60 ; 95]	103	30,75%
Total	335	100%

- La moyenne d'âge est de 46,5 ans. On a 69,25% des patients avec une tranche d'âge inférieur à 60ans et 30,75% supérieur à 60ans.



- **Répartition des patients en fonction du sexe :**

-*Sexe ratio* = Effectif homme / Effectif femme.

$$\text{Sexe ratio} = 209 / 131 = 1.59$$

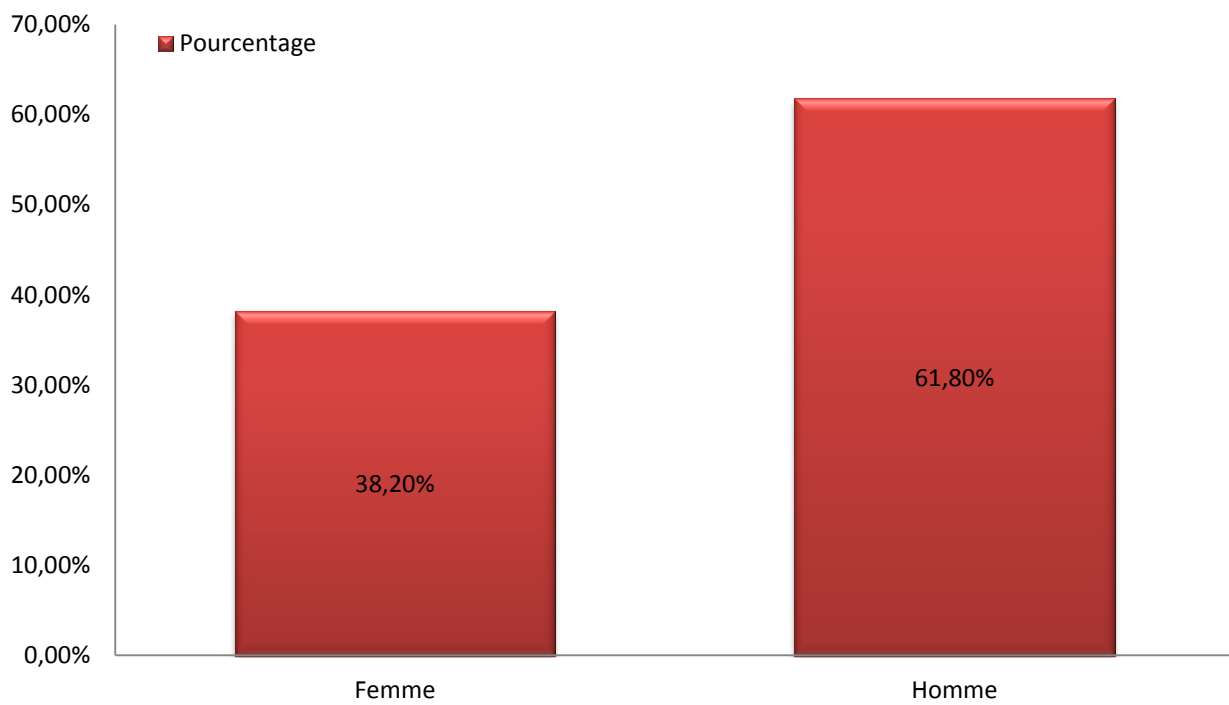


Figure 13: Histogramme représentant le pourcentage de patients en fonction du sexe

- En effet le sexe masculin est le plus représentatif de notre étude.

- **Répartition des patients en fonction des services d'hospitalisation :**

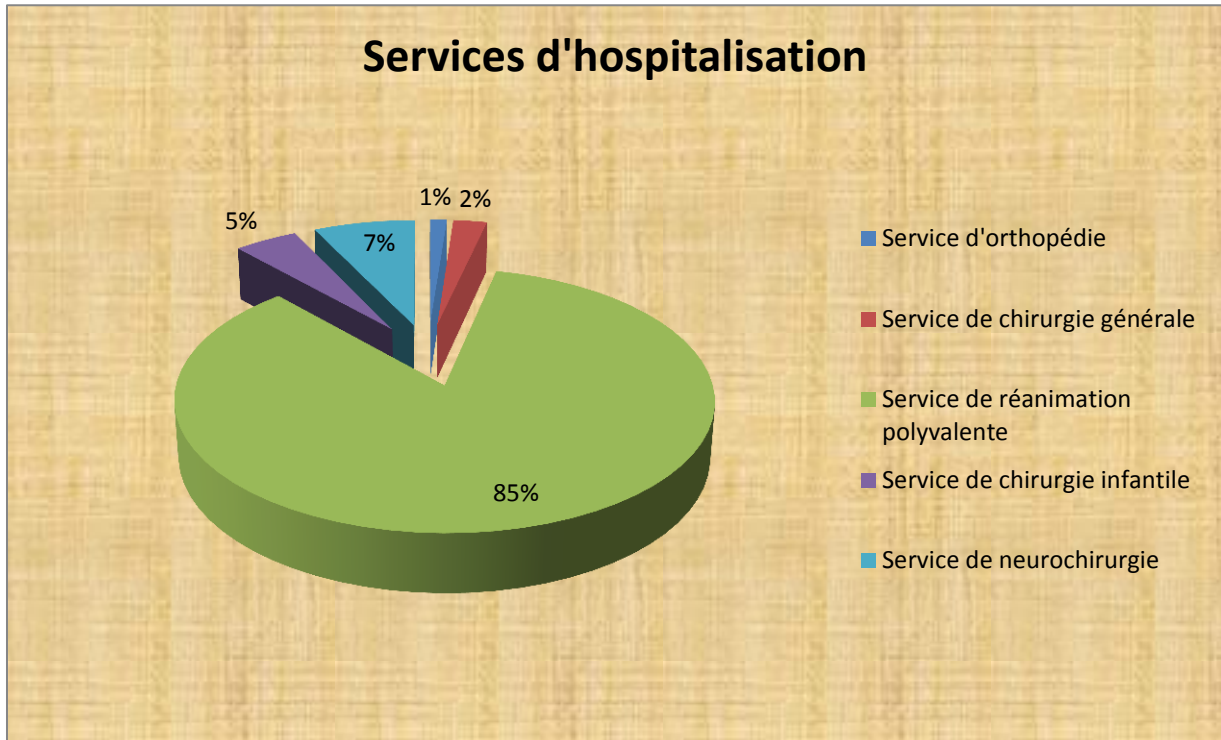


Figure 14: Fréquence des patients en fonction de leurs services d'hospitalisation.

- La majorité de la population font partie du service de réanimation polyvalente avec un pourcentage de 84,77%, 7,17% du service de neurochirurgie, 4,47% de chirurgie infantile, 2,38% chirurgie générale et 1,19% du service d'orthopédie.

- **La répartition des patients en fonction des pathologies en cause à J0 de l'admission :**

Tableau 5: Tableau représentant la répartition des patients en fonction des pathologies en causes à J0 de l'admission :

Pathologie	Effectif	Pourcentage %
Polytraumatisme	159	47,46
Etat de mal épileptique	9	2,68
Détresse respiratoire	18	5,37
Hémorragie méningé	6	3,19
Accident vasculaire cérébrale	56	16,71
trouble de conscience	27	8,05
intoxication médicamenteuse	6	1,79
Myasthénie	4	1,19
syndrome de HELLP	2	0,59
Autres	48	14,32
Total	335	100%

- Dans notre population, la majorité des patients sont traumatisés avec un pourcentage de 47,46%, vient par la suite les cas d'AVC avec 16,71%, et environ 36 % ont : hématome, acidocétose diabétique, troubles de conscience, détresse respiratoire, hémorragie méningé, état de mal épileptique, intoxications médicamenteuses, myasthénies et Syndrome de HELLP.

- **Lymphopénie à J0 de l'admission :**

Tableau 6: Tableau représentant la fréquence des patients qui ont eu une lymphopénie à J0 de l'admission :

Donnés	Effectif	Pourcentage %
Lymphopénie +	188	56,12
Lymphopénie -	147	43,88
TOTAL	335	100

- Plus que la moitié de notre population avaient une lymphopénie à l'admission avec un pourcentage de 56,12% (188 patients), et dont 43,88% (147patients) n'avaient pas.

- **Lymphopénie à J3 de l'admission :**

Tableau 7 : tableau représentant la fréquence des patients qui ont eu une lymphopénie à j3 de l'admission :

Donnés	Effectif	Pourcentage %
Lymphopénie +	205	61,20
Lymphopénie -	130	38,80
TOTAL	335	100

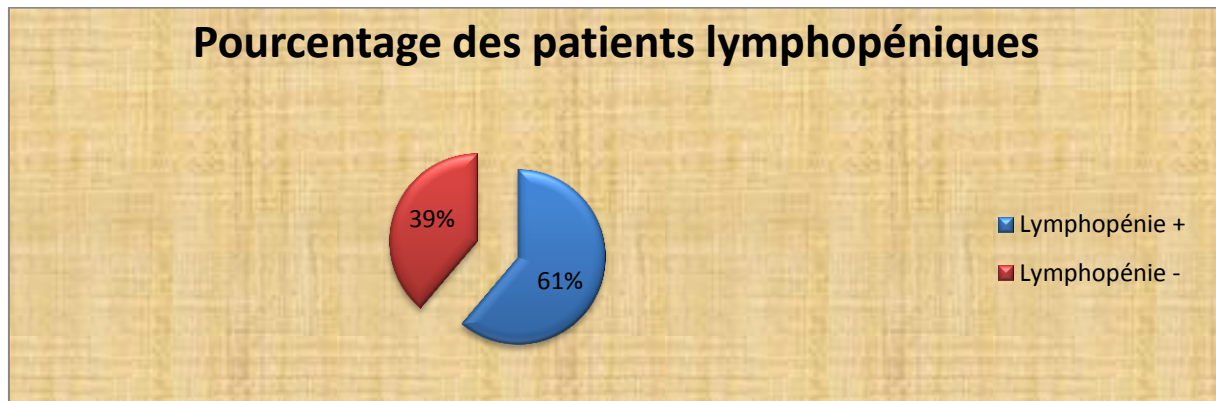


Figure 15: Fréquence des patients en fonction de la présence ou pas de la lymphopénie à J3.

- À j3 de l'admission, on a constaté que 61,20% (205 patients) de patients présentent une lymphopénie sanguine à ce jour, alors que le reste de la population 38,8% (130 patients) avaient un taux normal de lymphocytes.

- **La sévérité de la lymphopénie à J3 de l'admission :**

Tableau 8: Tableau représentant la sévérité de la lymphopénie à J3 de l'admission :

Sévérité	Effectif	Pourcentage %
Very low	25	7,48
Low	121	36,11
Subnormal	59	17,61
TOTAL	205	61,20

- Dans notre population, 7,48% (25 patients) avaient une lymphopénie de sévérité de type « Very low », alors que pour le type « Subnormal » était le double avec un pourcentage de 17,61% (59 patients), et pour le type « Low » était presque cinq fois par rapport au « Very low » avec un pourcentage de 36,11% (121 patients).

- **L'incidence des infections nosocomiales durant le séjour de l'hospitalisation dans notre population :**

Tableau 9: tableau représentant l'incidence de l'infection nosocomiale durant le séjour de l'hospitalisation dans notre population :

Donnés	Effectif	Pourcentage %
Infection +	90	26,87
Infection -	245	73,13
TOTAL	335	100

- Durant le séjour de l'hospitalisation, juste 26,87 % (90 patients) de notre population ont été touché par l'infection nosocomiale.

- **L'incidence de l'infection secondaire dans notre population :**

Tableau 10 : tableau représentant l'incidence des infections secondaires dans notre population.

Infection secondaire	Effectif	Pourcentage %
Présence	40	11,9
Absence	47	13,9
TOTAL	87	25,8

- La minorité de la population ont développé une infection secondaire (11,9% de la population infectée).

- **Fréquence des différents germes impliqués dans les infections nosocomiales durant l'hospitalisation :**

Tableau 11: Tableau représentant la fréquence des différents germes impliqués dans les infections nosocomiales durant l'hospitalisation :

Germes	Effectif	Pourcentage %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19	21,11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	8,88
<i>Enterococcus sp</i>	11	12,22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	6,66
<i>Proteus mirabilis</i>	4	4,44
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	8,88
<i>Staphylococcus coagulase -</i>	7	7,77
<i>Heamophilus influenzae</i>	5	5,55
<i>Streptococcus sp</i>	4	4,44
Autres	18	20
TOTAL	90	100

- Le germe dominant dans notre population c'est *l'Acinetobacter baumannii* avec un pourcentage de 21,11%, juste par la suite vient les autres germes (20%) tel que : *Providencia stuarti* , *serratia marcesus*.

- **L'évolution entre sortant et décédé dans notre population :**

Tableau 12: tableau représentant l'évolution entre sortant et décédé dans notre population.

Evolution	Effectif	Pourcentage %
Décédés	217	64,77
Sortants	118	35,22
TOTAL	335	100

- La majorité des patients sont décédés avec un pourcentage de 64,77% , et 35,22% sont sortis.

- **Etude de la variation du taux des lymphocytes au cours de l'hospitalisation et son association avec l'infection :**

❖ **Avant infection :**

○ **À J0 d'admission :**

- **La présence ou pas de la lymphopénie et de l'infection**

Tableau 13: Répartition des patients en fonction de la présence ou pas de la lymphopénie et de l'infection :

Effectif	Infection +	Infection -	P = 0.7
Lymphopénie +	52	136	
Lymphopénie -	38	109	Différence non
TOTAL	90	245	significative.

- la lymphopénie à J0 n'est pas liée à l'apparition de l'infection.

- **Rapport PNN/LYM avec infection :**

Tableau 14 : tableau représentant la relation entre le rapport PNN/Lym avec l'infection à J0 :

Exposition	Infection +	Infection -	T=0,7
Moyenne	11,55	11,84	
Ecart type	9,46	11,8	Différence non
			significative

- Il n'y a pas une différence significative entre le rapport PNN/LYM et la survenue de l'infection.

- À J3 d'admission :
- Risque de la survenue de l'infection :

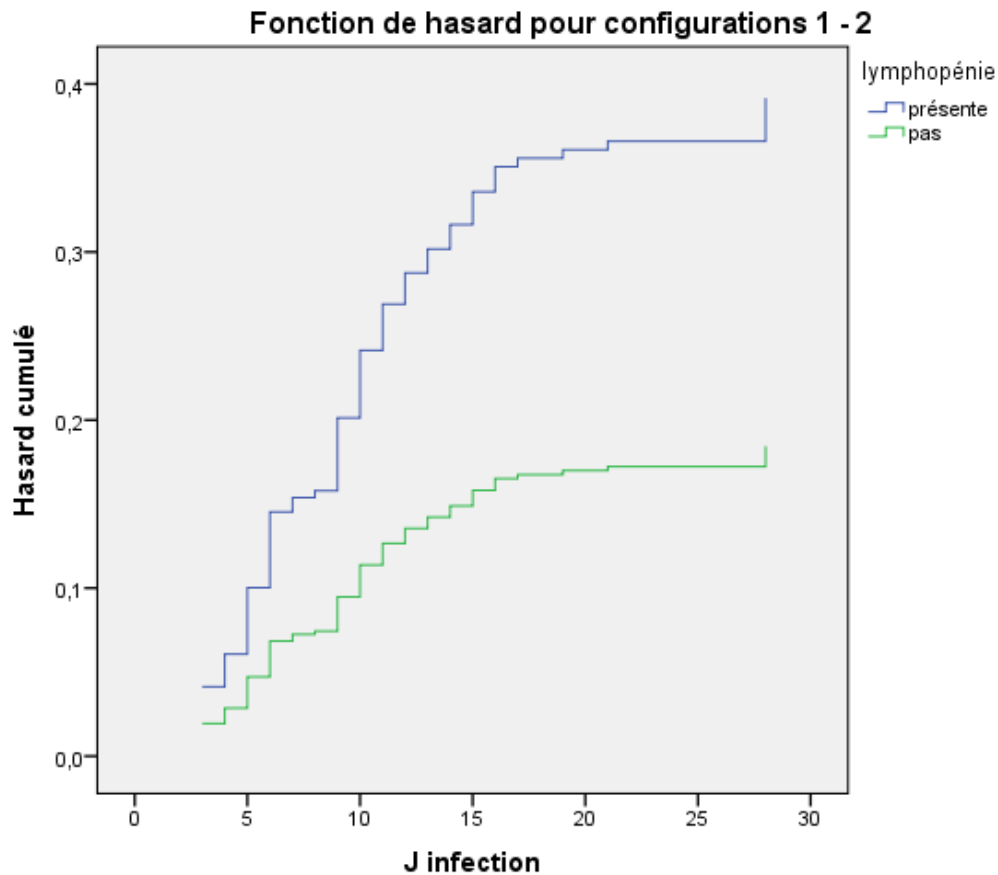


Figure 16: Calcul de HR de la survenue d'infection nosocomial au 28^{ème} jour d'hospitalisation par COX régression pour les patients présentant une lymphopénie à J3 d'admission.

Tableau 15: Risque de la survenue de l'infection dans notre population.

Effectif	Infection nosocomiale		Total	Khi2	COX régression
	présente	Pas			
Lymphopénie J3	-	144	101	245	P= 0,003 RR = 1,7 IC= [1,2 – 2,5]
	+	70	20		
Total	214	121	335	Différence significative	P=0,003 HR=2,1 IC= [1,2 – 3,4]

- La lymphopénie à J3 favorise l'apparition d'une infection nosocomiale

- **Sévérité de la lymphopénie à j3 avec infection :**

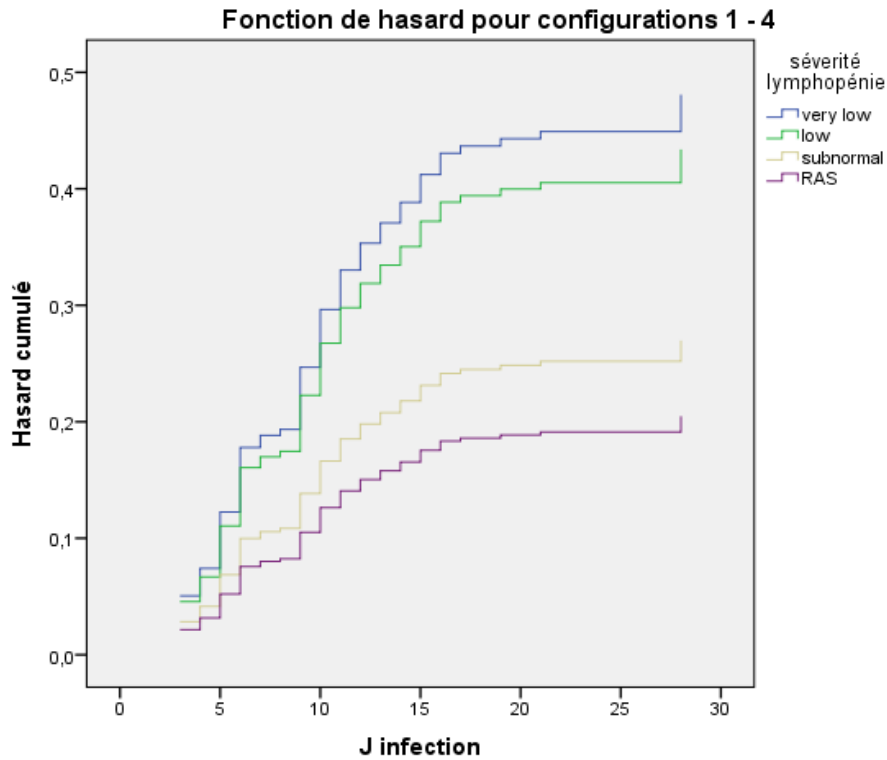


Figure 17 : Courbe de HR de la survenue d’infection nosocomiale au 28^{ème} jour par COX régression par rapport à la sévérité de la lymphopénie à J3 d’admission

Tableau 16: la sévérité de la lymphopénie en fonction de la présence ou pas de l’infection :

Sévérité de la lymphopénie	Infection +	Infection -	Khi2	Cox Régression
Very low	9	16	P=0,05	P=0,02
Lymphopénie -	23	107	RR=2,5 IC= [1.1-6,2]	HRs=2,3 IC= [1.1-5,1]

Sévérité de la lymphopénie	Infection +	Infection -	Khi2	Cox Régression
Low	44	77	P<0,000	P=0,003
Lymphopénie -	23	107	RR=2,6 IC= [1.4-4,8]	HRs=2,1 IC= [1.2-3,5]

Sévérité de la lymphopénie	Infection +	Infection -	Khi2	Cox Régression
Subnormal	14	45	P=0,2	P=0,4
Lymphopénie -	23	107		

- La lymphopénie de type ‘Low’ et ‘Very low ‘ est associée à la survenue d’infections nosocomiales, contrairement à la ‘Subnormal’ qui est non significatif.

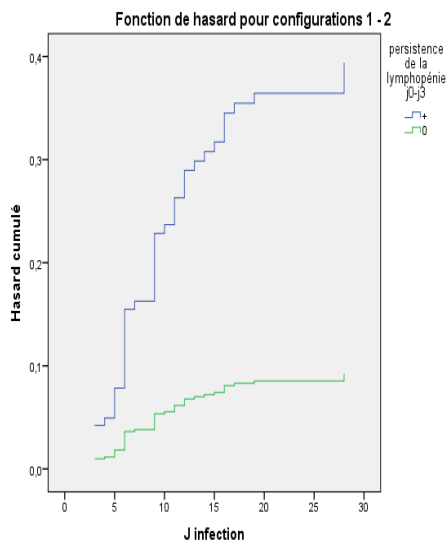
- **Rapport PNN/LYM avec infection (J3) :**

Tableau 17 : tableau représentant la relation entre rapport PNN/Lym avec l’infection à J3 :

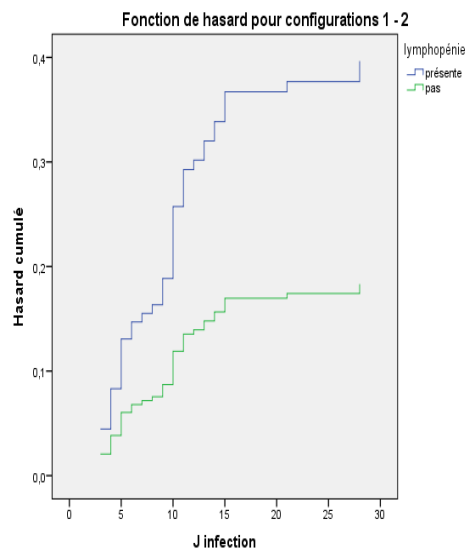
Donnés	Infection +	Infection -	t= 0,02
Moyenne	14,78	14,24	
Ecart type	18,95	50,96	
			Différence significative

- Plus la moyenne du rapport PNN/Lym augmente, le risque du survenue d’infection augmente d’une manière significative

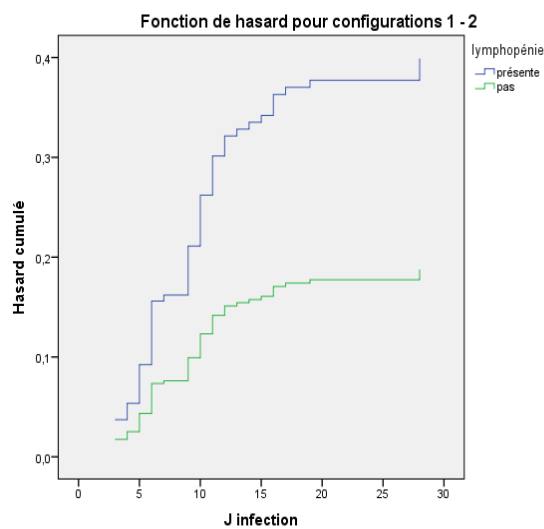
- **Entre J0 et J3 d’admission :**



a- Persistance et normalisation



b- Nouvelle lymphopénie et pas de lymphopénie.



c- Persistance et pas de lymphopénie.

Figure 18 : Courbe de HR de la survenue d'infection au 28^{ème} jour d'hospitalisation par COX régression en fonction de l'évolution entre J0 et J3 d'admission.

Tableau 18: Lymphopénie entre J0 et J3 et risque de survenue d'une infection :

Exposition	Infection +	Infection -	Khi2	Cox Régression
Persistence	44	90	P<0,000 RR=5,5 IC= [2 – 19,3]	P=0,005 HRs=4,26 IC= [1.5 – 11,8]
Normalisation	4	43		

Expo	Infection +	Infection -	P= 0.003.
Persistence	44	90	RR =2.3
Pas de lymphopénie	21	99	IC = [1.3 – 4.3]

Différence significative

Exposition	Infection +	Infection -	P= 0.03.
Nouvelle lymphopénie	25	56	RR= 2.1
Pas de lymphopénie	21	99	IC= 1.1- 4.0

Différence significative

- Quel que soit la lymphopénie ; nouvelle ou persistante, elle favorise d'une manière significative la survenue de l'infection nosocomiale.

- **Lymphopénie avec infection chez les patients traumatisés :**

Tableau 19: Présence ou absence de la lymphopénie avec le risque de la survenue de l'infection chez les patients traumatisés.

Infection	Lymphopénie +	Lymphopénie -	P= 0,13
Infection +	37	17	Différence non significative
Infection -	59	46	

- Chez les malades traumatisés, la lymphopénie n'est pas liée à l'apparition de l'infection nosocomiale.

Tableau 20: lymphopénie avec la survenue de l'infection chez les patients traumatisés.

Lymphopénie entre J0 et J3	Infection +	Infection -	P = 0,007 RR = 6,4 IC =[1,5 – 44,7] Différence significative
Persistance	25	34	
Normalisation	2	18	

Lymphopénie entre J0 et J3	Infection +	Infection -	P = 0,2 Différence non significative
Persistance	25	34	
Nouvelle lymphopénie	11	25	

Lymphopénie entre J0 et J3	Infection +	Infection -	P = 0,7 Différence non significative
Nouvelle Lymphopénie	11	25	
Pas de lymphopénie	18	46	

- Chez les patients traumatisés, la persistance de la lymphopénie entre j0 et J3 d'admission est liée significativement à l'apparition de l'infection nosocomiale.

- **Autres facteurs influençant l'apparition d'une infection :**

Tableau 21 : les différents facteurs influençant l'apparition de l'infection :

*L'âge :

Âge	Infection +	Infection -	P = 0,17 Différence non significative.
< 60	74	158	
≥60	16	87	
TOTAL	90	245	

*Sexe :

Sexe	Infection +	Infection-	P = 0,8 Différence non significative.
Homme	57	150	
Femme	33	95	
TOTAL	90	245	

*Situation favorisant l'infection : Cathéter, chirurgie, traumatisme :

Facteurs	Infection +	Infection -	P = 0,01
CT	33	138	
CT + Traum	51	100	
CT + Chirurgie	3	3	
CT + Traum + Chirurgie	3	4	Différence significative.
TOTAL	90	245	

- Il y'a une association significative entre les facteurs favorisant l'infection et la survenue de la maladie contrairement aux autres facteurs : sexe et âge.
-
- Etude multi variée entre différents facteurs qui pourraient favoriser l'apparition de l'infection nosocomiale :

Tableau 22: Tableau représentant les facteurs de confusions chez les polytraumatisés :

Lymphopénie à J3	P= 0,002 RR = 2,4 IC= [1,3-4,2] Différence significative
Polytraumatisme	P= 0,005 RR =2,0 IC= [1,2-3,3] Différence significative
Chirurgie	P= 0,2
Différence non significative.	
Lymphopénie à J3	P= 0,002 RR = 2,5 IC= [1,14-4,36] Différence significative
Polytraumatisme	P= 0,005 RR =2,1 IC= [1,3-3,4] Différence significative

- Les deux facteurs (polytraumatisme et lymphopénie) sont considérés comme des facteurs indépendants de la survenue d'une infection nosocomiale.

- L'évolution avec la lymphopénie :

Tableau 23 : tableau représentant l'évolution par rapport à la lymphopénie à J3 :

Lymphopénie	Décédés	Sortants	Khi2
Lymphopénie +	144	61	P = 0,009 RR= 1,25 IC =[1,15 - 1,5]
Lymphopénie -	73	57	

- La lymphopénie à J3 de l'admission augmente le risque du décès.

❖ **Après infection :**

- **L'infection secondaire et lymphopénie présente ou pas à J4 :**

Tableau 24 : le risque de survenue de l'infection secondaire en fonction de la lymphopénie à j4 de l'infection primaire.

Lymphopénie	Infection II +	Infection II -	P <0,000 RR=50,65 IC= [8-321,6]
Lymphopénie +	23	29	Différence significative.
Lymphopénie -	14	8	

- La survenue de l'infection secondaire est corrélée à la lymphopénie de J4 de l'infection, en prenant en considération la mortalité avant 72h.

- **La moyenne d'antibiothérapie :**

Tableau 25 : tableau représentant la relation entre la lymphopénie et la durée de traitement :

Données		Effectif	Moyenne	Ecart type	
Durée de trt	Lymphopénie à J4 +	42	20,14	21,65	P = 0,016
	Lymphopénie à J4 -	24	15,54	13,06	Différence significative

- La lymphopénie à J4 est associée significativement à l'augmentation de la durée de l'antibiothérapie (P=0,016).

- L'évolution et la lymphopénie à J4 :

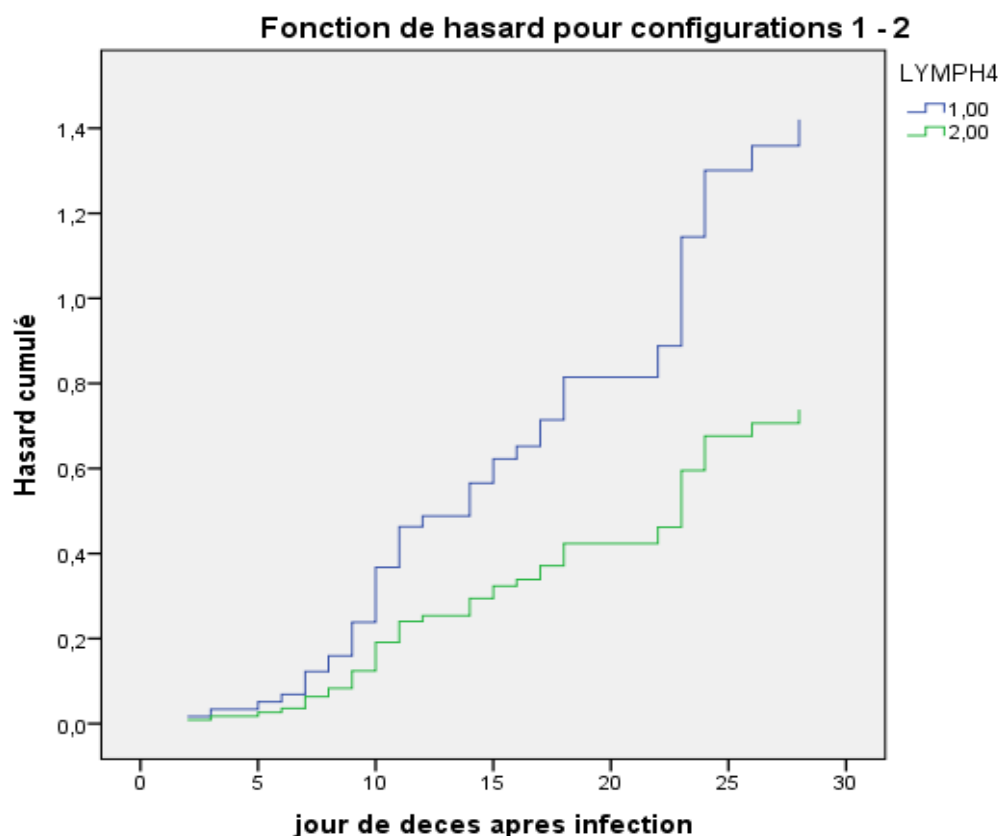


Figure 19: Courbe HR de la mortalité au 28ème jour après infection par COX régression par rapport à la présence ou l'absence d'une lymphopénie à j4

Tableau 26 : tableau représentant l'évolution par rapport à la lymphopénie à J4 de l'infection :

Lymphopénie	Décédés	Sortants	Khi2	Cox Régression
Lymphopénie +	46	10	P<0,000 RR=5,7 IC= [2- 16,9]	P=0,05 HRs=1,9 IC= [1,1- 3,7]
Lymphopénie -	11	14		

- À J4 de l'infection, la majorité des patients lymphopéniques meurent.

• **La sévérité de la lymphopénie à j4 avec l'évolution :**

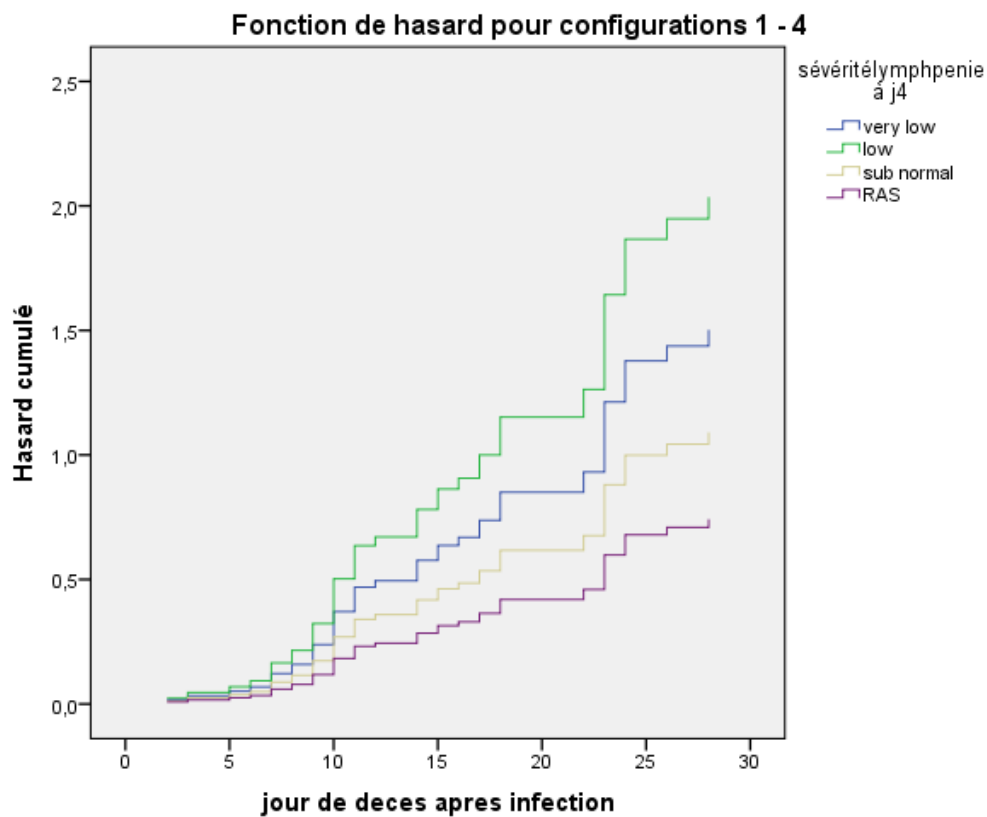


Figure 20: Courbe de HR de la mortalité au 28eme jour d'hospitalisation par COX régression par rapport à la sévérité de la lymphopénie à J4 de l'infection.

Tableau 27 : tableau représentant l'évolution par rapport à la sévérité de la lymphopénie à J4 de l'infection :

Sévérité de la lymphopénie	Décès	Sortants	Khi2	Cox régression
Very low	3	1	P=0,6	P= 0,3
Pas de lymphopénie	11	14		

Sévérité de la lymphopénie	Décès	Sortants	Khi2	Cox régression
Low	24	3	P=0,003 RR=9,6 IC= [2,4 – 49,7]	P=0.09 HRs=2,74 IC= [1,2-5,8]
Pas de lymphopénie	11	14		

Sévérité de la lymphopénie	Décès	Sortants	Khi2	Cox régression
Subnormal	24	3	P=0,03 RR=3,7 IC= [1,1– 13,4]	P=0,3
Pas de lymphopénie	11	14		

- La sévérité de la lymphopénie augmente le risque de la mortalité.

- **Bio-marqueurs de l'infection :**

- 1) taux de lymphocytes :

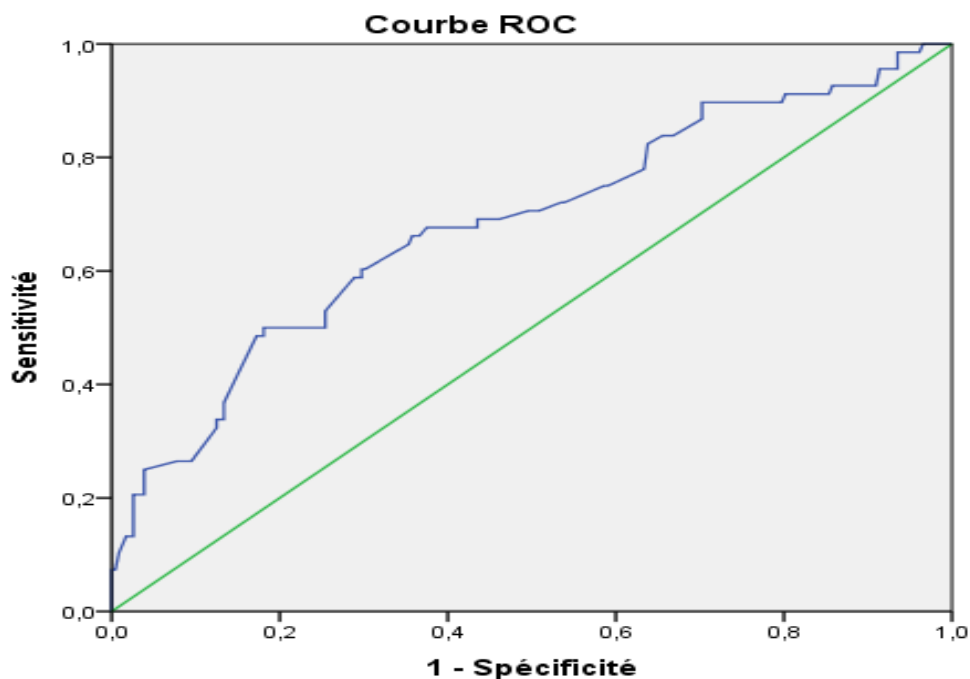


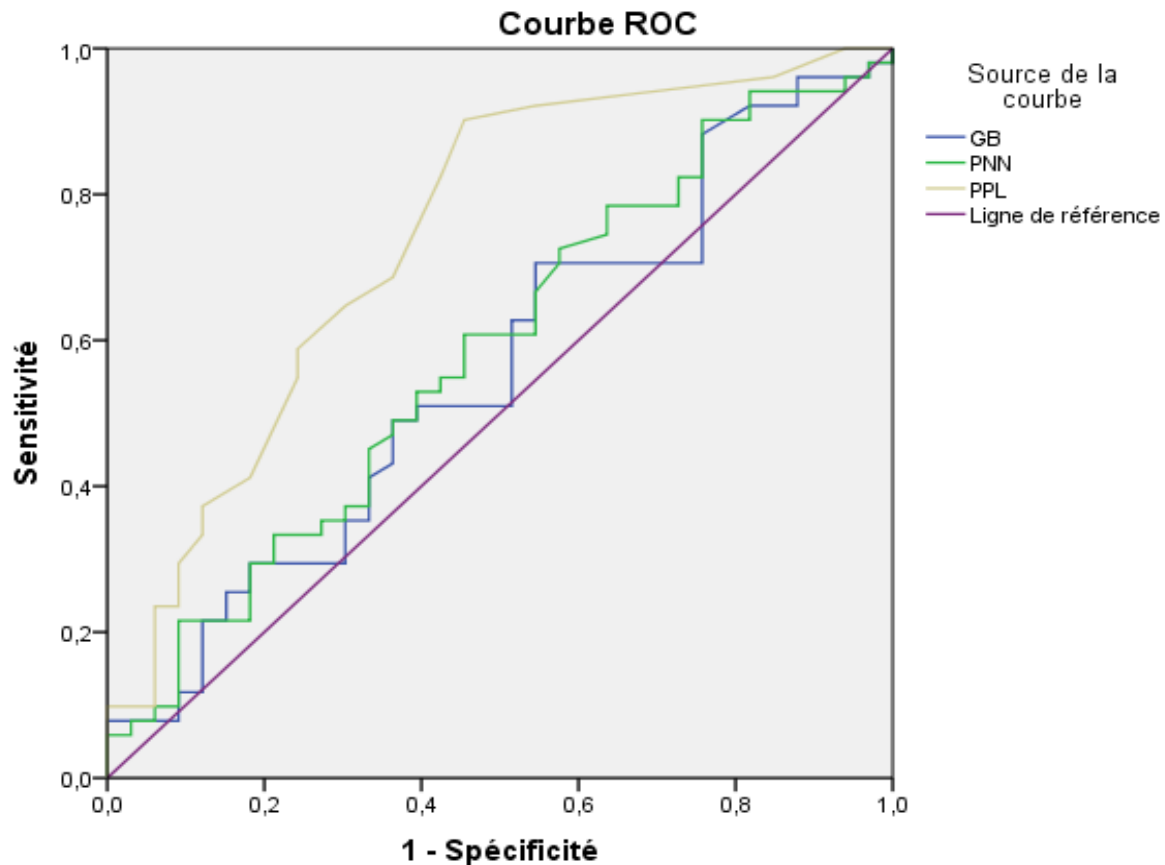
Figure 21: courbe de ROC pour le taux des lymphocytes à j0 d'infection.

Tableau 28: tableau représentant les résultats obtenus dans la courbe de ROC en dessus :

Test :	Résultats :
Aire sous la courbe	0,74
Cut -off	1,3
Sensibilité	78%
spécificité	33%

- Le 1,3 (taux de lymphocytes) est considéré comme une valeur de diagnostic d'infection (risque de 78% de développer une infection).

2) Rapport PNN/LYM, GB, PNN :



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

Figure 22 : courbe de ROC pour les GB, PNN et le rapport PNN/LYM, à J0 d'infection

Tableau 29: tableau représentant les résultats obtenus dans la courbe de ROC en dessus :

Test :	PNN/GB	GB	PNN
Aire sous la courbe	0,74	0,43	0,39
Cut -off	10,5		
Sensibilité	65%		
spécificité	30%		

- Le 10,5 (du rapport PNN/LYM) est considéré comme une valeur de diagnostic d'infection (risque de 65% de développer une infection).

V.2 Discussion :

Nous avons réalisé une étude cohorte rétrospective portant sur des malades pris en charge au niveau des urgences médico-chirurgicales (UMC) du centre hospitalo-universitaire (CHU) unité Frantz Fanon de Blida, durant une période allant d'Octobre 2015 à Février 2019

Notre étude est basée sur l'évolution du taux des lymphocytes avant (de J0 à j3 de l'admission) et après (de j0 à J4 de l'infection) la survenue d'infection, ainsi sur l'intérêt du taux des lymphocytes comme étant un bio marqueur de l'infection.

Nous avons choisi de nous concentrer sur le nombre absolu de lymphocytes à j3 d'admission et à J4 après infection, en basant sur des preuves publiées antérieurement, selon lesquelles le nombre de lymphocytes établi à ce jour aide à établir, respectivement, la probabilité de la survenue d'une infection et le risque du décès. [55-56-57]

Dans notre population Trois cents trente-cinq (335) des malades ont été retenus, dont la moyenne d'âge est de 46,5 ans \pm 22,77 avec une majorité (69,75%) des jeunes adultes < 60 ans. Le sex-ratio est de 1,59, avec une prédominance du sexe masculin (61,8%).

On a relevé que la majorité des patients sont traumatisés avec un pourcentage de 47,46%, vient par la suite les cas d'AVC avec 16,71%, et environ 36 % pour le reste des pathologies : hématome, acidocétose diabétique, troubles de conscience, détresse respiratoire, hémorragie méningée, état de mal épileptique, intoxications médicamenteuses, myasthénies et Syndrome de HELLP.

26,87% des patients ont développé d'une infection nosocomiale durant leur séjour (28jours). Ce pourcentage est proche de celui retrouvé dans l'étude d'Adrie et *al.* Ann (23%) faite dans un but d'évaluer l'impact du taux des lymphocytes au départ et son évolution au 3ème jour sur l'incidence d'infection acquise et sur le taux de mortalité des patients admis en unité de soins intensifs. [44]

-Selon les résultats de la 1ere partie de notre travail :

Malgré que 56,12% des patients avaient une lymphopénie à l'admission, nous n'avons pas trouvé une association significative avec l'apparition de l'infection nosocomiale ($P=0,7$). Contrairement à l'étude d'Adrie et *al.* Ann qui était significative ($P < 0.001$), ceci est probablement dû à la différence de la moyenne d'âge entre les 2 études (68ans pour l'étude d'Adrie, et 46 ans pour la nôtre) qui, selon la littérature, quand l'âge ≥ 60 ans, est considéré comme un facteur de risque de l'infection. [42]

Alors qu'à j3, la lymphopénie est significativement associée à la survenue d'infection ($P=0,003$), dont elle augmente le risque d'apparition de cette dernière ($RR=1,7$, IC [1,2-2,5]). Ce résultat est similaire à celui d'Adrie et *al.* Ann ($P = 0.002$), par contre dans l'étude de B.Allouachiche et *al.*, y'avait pas une différence significative entre la lymphopénie et la survenue de l'infection nosocomiale ($P=0,12$).[64]

Ce risque de développer une infection avec un HRs =2,1 est causé par un dysfonctionnement du système immunitaire qui est probablement lié à l'un de ces facteurs : mal nutrition, âge, insuffisance rénale, traumatisme et alcoolisme [18, 33].

Au cours de ces situations pathologiques ; il y' a un déficit du taux des lymphocytes en particulier les LT CD4+, LT CD8+ et les cellules dendritiques soit par une augmentation accrue du processus apoptotique ou un défaut de lymphopoïèse qui pourraient provoquer un état d'immunosuppression responsable de ces infections. [44]

De plus, quel que soit le moment de son apparition, persistante ou nouvelle à j3 : elle est considérée comme un facteur de risque de la survenue d'infection (P persistance=0,003, RR=2,3, IC [1,3-4,3] /P nouvelle=0,03, RR=2,1, IC[1,1-4,0]) , contrairement aux résultats de l'étude d'Adrie et al, c'est bien la persistance qui favorise l'apparition de l'infection (P=0,02 , RR =1,37 , IC [1,1 -1,6]).

En ce qui concerne la sévérité de cette lymphopénie, plus qu'elle augmente, plus le risque d'infection augmente (RR very-low=2,5 / RR low=2,6), subnormale (P = 0,3).

A propos des 159 sujets traumatisés (47,46%), le taux bas des lymphocytes (< à 1.5×10^3 cells/ μ L) n'est pas lié à l'apparition d'infection nosocomiale mais c'est la persistance de la lymphopénie qui augmente le risque de l'infection (RR=6). On peut expliquer cette relation au sein de cette série (les traumatisés) par l'immunosuppression post agressive ou le syndrome de réponse anti-inflammatoire systémique (CARS) [51-52].

Le syndrome de réponse anti-inflammatoire systémique (CARS) agit sur le fonctionnement à la fois les parties innées et adaptatives du système immunitaire. Une déficience en lymphocytes par apoptose augmente le risque d'infection et de décès. Le syndrome de réponse anti-inflammatoire systémique est en corrélation avec l'altération de la fonction lymphocytaire. L'altération de cette fonction est reflétée par une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL2, une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires, telles que IL-10, ce qui favorise l'augmentation de l'apoptose. [53-54].

Dans la 2eme partie de l'étude ;

Au cours du séjour d'hospitalisation, une antibiothérapie est assurée soit à titre préventif ou curatif.

On a essayé de calculer la durée de traitement : l'augmentation de la durée de l'antibiothérapie a été significativement associée à un plus grand risque d'une lymphopénie à j4 (t=0,016) comparablement à une étude de Sonia Ben et al, service d'Hématologie clinique, hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie qui était identique (p=0.013) [62].

Pour les patients infectés, la lymphopénie à J4 de l'infection primaire est corrélée avec l'apparition de l'infection secondaire (P<0,000, RR=50,65, IC=8-321,6).

Dans une autre étude rétrospective menée dans un hôpital de soins pour 335 patients atteints d'une infection, entre le 1^{er} janvier 2010 et 31 juillet 2012, il y'avait une association entre la lymphopénie à j4 avec l'infection secondaire (P= 0,04, RR= 2.11, IC= [1.02, 4.39]). [47] Résultat pareil à celui de notre étude. Vu la prédominance initiale d'une réponse pro-inflammatoire induite par les cytokines, chez les patients infectés, ce qui provoque un développement d'une immunosuppression persistante et profonde [51-58-59-60].

Concernant la valeur diagnostic de la lymphopénie à j0 d'infection, elle est plus sensible (78%) et plus spécifique (33%) à celle du rapport PNN/LYM (sensibilité=65%, spécificité=30%), alors que pour les autres paramètres : GB, PNN, n'en ont pas.

Ces résultats sont identiques à l'étude de Cornelis PC de Jager, dont la différence était significative pour les lymphocytes (sensibilité=73,9% /spécificité=57,6%, cut-off<1) et le rapport PNN/LYM (sensibilité=77,2% /spécificité=63,3%, cut-off>10) et non pas pour les GB (P=0,9) et PNN (P=0,2) [63].

La lymphopénie à J4 de l'infection augmente le risque du décès d'une façon très significative (P < 0,000, Risque relatif 5,7), ce qui est équivalent à l'étude de Drewry (p=0,009) [47]. Nous postulons que la lymphopénie persistante observée à j4 est très probablement due à l'apoptose des lymphocytes induite par le sepsis consécutive à la libération continue d'un stimulus pro-apoptotique pendant la phase immunosuppressive du sepsis. [61-62-63].

Ces résultats suggèrent qu'une sensibilité accrue aux nouvelles infections pourrait contribuer à la mortalité plus élevée observée chez les patients atteints de lymphopénie persistante.

Conclusion

Conclusion :

Les complications de la lymphopénie sont parfois graves, et favorisent la survenue des infections graves qui peuvent évoluer vers des sepsis ou choc septique qui sont dans la majorité des cas mortelles. . En revanche, le nombre absolu de lymphocytes est facilement mesurable dans la plupart des laboratoires cliniques et est déjà fréquemment obtenu chez des patients infectés. Il s'agit d'un test de routine qui pourrait être utilisé à la fois cliniquement et dans le cadre d'essais futurs sur le traitement de la septicémie afin d'identifier les patients les plus exposés au risque d'immunosuppression et de décès.