

2017-2018

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Anesthésie-Réanimation

EVALUATION DE LA LYMPHOPENIE POST OPERATOIRE COMME FACTEUR DE RISQUE D'INFECTION POST OPERATOIRE Etude EVALYMPH

Analyse des résultats de la cohorte angevine

GROS Antoine

Né le 02 janvier 1990 à Paris (75)

Sous la direction de M. LASOCKI Sigismond

Membres du jury

Monsieur le Professeur Laurent BEYDON | Président

Monsieur le Professeur Sigismond LASOCKI | Directeur

Monsieur le Maître de Conférence Universitaire Emmanuel RINEAU | Membre

Monsieur le Docteur Thomas GAILLARD | Membre

Soutenue publiquement le :
19 octobre 2018



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Monsieur GROS Antoine
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **18/09/2018**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'AGROS', written over a horizontal line.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine :

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine

HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Laurent BEYDON, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous en remercie. Merci également pour ces cinq années passées à vos côtés à apprendre ce métier, pour votre disponibilité, votre énergie et votre sens de la formule.

A Monsieur le Professeur Sigismond LASOCKI, merci de m'avoir confié ce travail de thèse et de m'avoir encadré au cours de sa réalisation. Pour la richesse de votre enseignement, en cours comme au lit du patient, et pour le modèle que vous représentez dans le dévouement pour ce métier.

A Monsieur le Maître de Conférence Universitaire Emmanuel RINEAU, merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Tous ces moments passés ensemble au travail et en dehors, que ce soit les gardes éprouvantes ou les moments de détente, restent gravés dans ma mémoire.

A mon ami Monsieur le Docteur Thomas GAILLARD, merci d'être présent au sein de ce jury aujourd'hui et d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour tous les autres jours où tu as été là, et merci pour tous les jours à venir où tu seras également présent. Je suis sûr que la route que nous allons suivre ensemble est encore longue.

Je remercie sincèrement tous les médecins anesthésistes-réanimateurs du CHU d'Angers pour m'avoir transmis leur savoir et leur passion. Il serait trop long de tous les citer et injuste d'en oublier, mais je retiens quelque chose de chacun d'entre eux. Et je n'oublie pas ceux qui sont partis vers d'autres horizons (#tatahub).

Merci au Docteur Pierre LEMARIE d'avoir travaillé ce présent sujet de thèse à mes côtés, mais surtout merci pour tous les bons moments, les verres, les potins, les blagues graveleuses et les fous rires que nous avons partagés.

Merci au Docteur Audrey JEANNETEAU de m'avoir offert son amitié alors même que je n'étais qu'un petit interne et elle déjà JEANNETEAU-PH.

Je remercie chaleureusement tous mes co-internes d'anesthésie-réanimation pour leur amitié et leur solidarité, mais surtout pour m'avoir supporté pendant cinq ans ! Merci surtout à Manu, Maëlys, Flo, Pierre, Antoine, Max, Mathieu et Boubou (la meilleure promo !), c'était cool de grandir ensemble, ne changez rien ! La bise à Marguerite, qui m'a guidé à mes débuts au CHU.

REMERCIEMENTS

Merci au Docteur Darius LIUTKUS et à toute son équipe de m'avoir fait faire mes premiers pas en anesthésie au CH du Mans. Merci également aux équipes médicales et paramédicales de la clinique Saint Leonard, de la réanimation médicale d'Angers et du SAMU 49 de m'avoir accueilli dans leurs équipes le temps d'un stage. Je salue également mes co-internes de Réa Med, Martin et Floraine, ainsi que la promo des assistants urgentistes avec qui j'ai débarqué au SAMU.

A tous les copains que j'ai laissé à Nantes et que je ne revoie plus assez. A mes anciens co-externes, ceux restés là-bas et ceux partis plus loin, à Rennes, à Nancy ou ailleurs, j'en ai pas fini avec vous !. Et à tous ceux que j'ai rencontré ces cinq dernières années, du milieu médical ou non, et qui ont enrichi ma vie.

A mes « cons » préférés : Marion, Marine, Mélissa, Jonathan, Clovis, Yann, Maxou, Alex et CamCam (mon meilleur défenseur !).

A Estelle, Geneviève, Corentin, Lolo et Romain. Ces cinq années passées à Angers auraient sans doute été bien différentes sans vous. Merci d'avoir été à mes côtés quand j'en avais besoin.

A Camille, Guillaume et Mika, vous êtes de valeureux adversaires ! Merci à Jacqueline et à Martine de me soutenir et de penser autant à moi. A Jean-François et Hugues-Bernard, à qui je pense très souvent.

Merci à mes parents, Hugues et Véronique, pour leur amour, leur soutien et leur patience.

Liste des abréviations

ACTH	Adrénocorticotrophine
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALR	Anesthésie loco-régionale
APD	Analgésie péridurale
ASA	American Society of Anesthesiologists
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Forum
FiO2	Fraction inspirée en oxygène
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
INF	Interféron
IVSE	Intra-veineux à la seringue électrique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
NK	Natural-Killer
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
SIRS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
TNF	Tumor Necrosis Factor

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	VII
INTRODUCTION	1
MÉTHODES	7
1. Population cocernée.....	7
2. Procédure et prélèvements réalisés	8
3. Critères de jugement.....	8
4. Origine et natures des données recueillies	9
5. Mode de circulation des données.....	11
6. Analyses statistiques	11
7. Ethique	11
RÉSULTATS.....	12
1. Analyse des données de la cohorte angevine.....	12
2. Cohorte nationale EVALYMPH	18
DISCUSSION	20
CONCLUSION.....	24
BIBLIOGRAPHIE	25
LISTE DES TABLEAUX	32
TABLE DES MATIERES.....	33

INTRODUCTION

Les chirurgies digestives et thoraciques à visée carcinologique sont des thérapeutiques agressives, avec des procédures chirurgicales et anesthésiques lourdes. C'est pourquoi ces chirurgies sont grevées de complications fréquentes, notamment infectieuses. La prévalence des infections est d'environ 20% en post opératoire (1,2). Les quelques études existantes s'intéressant spécifiquement à la chirurgie carcinologique rapportent des taux d'infection post opératoire jusqu'à 29 %, avec une de mortalité post opératoire de 7.8 % chez les patients infectés (3,4).

Ces infections nosocomiales sont également associées à une morbidité importante (reprises chirurgicales, drainages percutanés...) conduisant à des durées d'hospitalisation prolongées et à des surcoûts hospitaliers (5,6). Il y a donc un enjeu à mieux comprendre les facteurs favorisant ces infections postopératoires.

Depuis les années 70, il est décrit dans la littérature une atteinte de l'immunité post-opératoire associée à la survenue d'une baisse du taux des lymphocytes plasmatiques d'environ 10%. (7-12). Ogawa et al. ont décrit chez des patients souffrant de cancer gastro-intestinaux non invasifs une lymphopénie (i.e. lymphocytes $< 1500/\text{mm}^3$) en post opératoire, avec plus particulièrement une diminution de différents sous types cellulaires lymphocytaires (cellules T Helper inducteur, cellules T cytotoxiques, et cellules tueuses naturelles NK). Ce phénomène perdurait plus de quatorze jours en postopératoire dans cette

cohorte. En parallèle, ils constataient une hypersécrétion du cortisol qui pourrait jouer un rôle important dans le développement de cette immunosuppression (10). Ce mécanisme décrit initialement par Kennedy et al. (13) et repris par Hogan et al. (9) débiterait par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire induite par le stress chirurgical et responsable d'une hyper sécrétion d'une hormone corticotrope, l'ACTH, par l'hypophyse, qui engendrerait à son tour la libération de glucocorticoïdes comme le cortisol par les glandes surrénales. Les conséquences seraient une diminution de l'immunité à médiation cellulaire qui empêcherait la prolifération lymphocytaire. De plus la stimulation du système nerveux sympathique est responsable de la libération de catécholamines comme l'adrénaline ou la noradrénaline, qui seraient responsables d'un effet immunosuppresseur propre en affectant le trafic et la prolifération des lymphocytes (14).

Les agents utilisés en anesthésie ont également une influence sur le système immunitaire, en particulier les morphiniques et les hypnotiques (15). L'effet immunodépresseur des morphiniques a été démontré *in vivo* chez l'être humain (16). Flores et al. ont mis en évidence une baisse de la prolifération des lymphocytes de 60 à 80 % chez le rat (17). Won Ho Kim et al. retrouvaient chez les patientes opérées pour hystérectomie une lymphopénie survenant dès la fin de l'induction de l'anesthésie générale, et ce avant même l'incision chirurgicale. Cette dernière était plus marquée dans le groupe qui avait bénéficié d'un hypnotique intraveineux (propofol) en objectif de concentration cérébrale par rapport au groupe où des hypnotiques inhalés (agents halogénés) ont été utilisés pour l'entretien de l'anesthésie (18).

L'anesthésie péridurale est une technique d'anesthésie locorégionale souvent utilisée en péri-opératoire de chirurgie digestive et thoracique. Cette technique permet une analgésie thoracique et abdominale d'excellente qualité et diminue la consommation de morphinique en péri-opératoire permettant ainsi de limiter les effets indésirables liés à la morphine. L'anesthésie péridurale pourrait également moduler la réponse inflammatoire induite par le stress chirurgical (19-25) et limiter le déclin lymphocytaire postopératoire (23-25). Cette action sur le système immunitaire passerait par la modulation de la production de cytokines inflammatoires dans le secteur plasmatique avec une diminution de certaines d'entre elles (IL-12, INF gamma) et une augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoire (IL-10) (26-28).

L'importance du geste chirurgical est également un élément impliqué dans ces altérations immunitaires. Lennard et al. ont mis en évidence chez 35 patients de chirurgie viscérale non carcinologique une lymphopénie en post opératoire dès J1 et réversible à J7. Plus la chirurgie était une procédure lourde, plus la lymphopénie induite par le stress chirurgicale semblait marquée (11). En post opératoire de lobectomies pulmonaires curatives pour carcinomes bronchiques, Leaver et al. retrouvaient également une lymphopénie maximale à J2 moins marquée chez les patients ayant bénéficié d'une thoracoscopie que ceux qui avaient bénéficié d'une thoracotomie (29). Les travaux de Griffith en 1995 allaient déjà dans ce sens, puisqu'ils retrouvaient également une lymphopénie moins importante 24 heures après des cholécystectomies réalisées sous coelioscopie par rapport à une voie d'abord par laparotomie (30).

Concernant les conséquences de la lymphopénie postopératoire, les données

de la littérature sont peu abondantes. Dans une étude prospective, Takahashi et al. retrouvaient une baisse du taux de lymphocytes dès le lendemain d'une intervention neurochirurgicale. Cette lymphopénie durait plus longtemps chez les patients qui développaient une infection (12). Gennari et al. avait précédemment montré que la survenue d'une lymphopénie en post opératoire d'une chirurgie digestive ou thoracique majeure (carcinologique ou non carcinologique) était associée à la survenue d'un sepsis post opératoire avec une précision de 89 %, une sensibilité de 80 % et une spécificité de 94 % (31). La cinétique de cette lymphopénie est très hétérogène avec un nadir variant dans la littérature de la fin de l'induction au deuxième jour après la chirurgie et un retour à l'état antérieur également très variable : entre deux jours et plus de deux semaines selon les séries (10,32). Ceci peut être due à l'étude de populations très hétérogènes ayant recours à des chirurgies très diverses mais également à l'évolution des procédures d'anesthésie et de chirurgie depuis les années 1980. Les conséquences de cette lymphopénie sur la survenue de complications infectieuses postopératoires ne sont pas clairement démontrées. En effet, les quelques travaux s'intéressant à la lymphopénie et au sepsis post opératoire ne prennent pas en compte les autres facteurs de risques d'infections post opératoires actuellement reconnus. En outre, l'ensemble de ces travaux s'intéressant à l'immunité péri-opératoire, et plus précisément au rôle de la lymphopénie, sont des études monocentriques avec de faibles effectifs (< 40 sujets). Les mécanismes impliqués dans l'atteinte immunitaire sont à ce jour très peu décrits. Aucun travail récent n'a analysé de manière précise les atteintes cellulaires mises en jeu à l'image de ce qui a été fait dans le choc septique (15).

C'est pourquoi l'étude multicentrique « EVALYMPH » proposée par le département d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Saint-Etienne et coordonnée par le Pr Serge Molliex a été montée dans le but de rechercher si la survenue d'une lymphopénie post opératoire est un facteur de risque indépendant de complication infectieuse en post opératoire de chirurgie digestive ou thoracique à visée carcinologique sous anesthésie générale.

Les objectifs secondaires sont de préciser la cinétique de survenue de la lymphopénie post opératoire, d'évaluer la mortalité intra-hospitalière et d'identifier les paramètres anesthésiques et chirurgicaux pouvant influencer sur le taux de lymphocytes plasmatiques péri-opératoire.

Nous rapportons ici les données de notre centre, qui ont été collectées pour cette étude.

MÉTHODES

L'étude EVALMPH est une étude de cohorte observationnelle prospective, multicentrique, coordonnée par le Pr Serge Molliex du CHU de Saint Etienne. Elle a obtenue un avis favorable du comité d'éthique de la SFAR le 4 avril 2016 (IRB 00010254-2016-024), du CCTIRS (2016-024) et a été enregistrée sur clinicaltrials.gov (NCT02799251).

Un total de 23 centres participent à l'étude avec pour objectif d'inclure 1125 patients au niveau national avec une période de recrutement allant de février à mai 2017 en ce qui concerne le CHU d'Angers et d'avril 2016 à mai 2017 pour les autres centres participant

1. Population concernée

Critères d'inclusion :

Tous patient bénéficiant d'une chirurgie digestive ou thoracique programmée à visée carcinologique sous anesthésie générale.

Critères de non-inclusion :

- Patient mineur ou ne pouvant pas exprimer son consentement éclairé
- Femme enceinte,
- Hémopathie active,
- Patient ayant bénéficié d'une allogreffe,
- Etat septique ou SIRS pré opératoire.

2. Procédures et prélèvements recueillis

L'inclusion des patients était faite le jour ou la veille de la chirurgie au lit du malade après avoir vérifié les critères d'inclusion et d'exclusion. L'information du patient était faite dans le même temps de manière écrite et orale.

Les taux plasmatiques de lymphocytes et leur typage ont été recueillis sur les bilans pré opératoire systématique en vue de la chirurgie réalisés à J-1 ou J0. En post opératoire les taux plasmatiques de lymphocytes ont été recueillis systématiquement à J1 et J3 puis sur les numérations formule sanguine bihebdomadaires indiquées dans la surveillance plaquettaire postopératoire.

Le suivi biologique avait lieu pendant 8 jours ou jusqu'à la survenue d'une infection nosocomiale. Le suivi clinique avait lieu jusqu'à la sortie de l'hôpital, ou jusqu'à J30 (trentième jour post opératoire) ou jusqu'au décès du patient. Le recueil des données s'arrêtait à la sortie de l'hôpital, à J30 ou au décès du patient (selon la survenue du premier de ces événements).

3. Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la survenue d'une complication infectieuse post-opératoire pendant l'hospitalisation ou dans les 30 jours post-opératoires. Le type d'infection, sa gravité (33), sa localisation (34, 35, 36) et sa documentation microbiologique étaient également renseignés.

Critères de jugement secondaires

- Séjour en soins intensifs en post-opératoire immédiat,
- Séjour en soins intensifs après retour dans le service de chirurgie,
- En cas de réadmission en soins intensif ou réanimation, durée de séjour,
- Durée de séjour hospitalier total,
- Décès intra-hospitalier.

4. Origines et nature des données nominatives recueillies

Les données suivantes, ayant un lien avec le risque d'infection post opératoire, étaient recueillies:

- Liées au terrain : âge (1,37), sexe (1,38), IMC (39,40), score ASA (1), tabagisme actif (41), dénutrition (albuminémie<30g/l) (26,39), chimiothérapie ou radiothérapie dans les 6 mois précédant la chirurgie, thérapeutique immunosuppressive dans le mois (anti TNF...) ou dans la semaine (AINS, glucocorticoïdes) qui précède la chirurgie, présence de métastase.
- Liées aux antécédents : diabète traité par antidiabétiques oraux et insulinothérapie (42), cirrhose (1,43), BPCO (44), insuffisance cardiaque, insuffisance rénale dialysée, score de comorbidité de Charlson
- Liées à la gestion péri-opératoire : immunonutrition pré-opératoire (Oral Impact®) (45), sondage urinaire avec pose d'une sonde à demeure préopératoire (43), transfusion en péri-opératoire (38,46,47), évaluation de l'état d'hydratation par l'hématocrite sur la numération formule

sanguine, date de la reprise d'une alimentation parentérale, date de la reprise de l'alimentation entérale, et durée de l'alimentation (48), formule sanguine et compte lymphocytaire pré opératoire.

- Liées à l'anesthésie : type d'anesthésie : anesthésie générale seule, associée à une anesthésie péri médullaire ou à une autre forme d'anesthésie locorégionale (49), antibioprophylaxie (1), entretien de l'anesthésie : avec hypnotiques intraveineux ou avec gaz halogénés inhalés (50-52), FiO₂ peropératoire (53,54) utilisation de protoxyde d'azote (55), température peropératoire la plus basse (56,57), mise en place d'un support hémodynamique par catécholamines.
- Liées à la chirurgie : Durée de la chirurgie (36), type de chirurgie (oesophagienne, gastrique, hépatobiliaire, pancréatique, duodéno-jéjuno-iléale, recto-colique, pneumonectomie, lobectomie pulmonaire...), voie d'abord : laparotomie, coelioscopie, thoracotomie, thoracoscopie (58,59), Classification d'Altemeier (43,60).

5. Mode de circulation des données

Les données ont été recueillies et enregistrées sur un logiciel informatique Redcap® sous forme de e-CRF permettant la saisie informatique sur le web de façon protégée (mot de passe spécifique pour chaque centre) des données concernant chaque patient. Seuls le responsable scientifique et le statisticien avaient la possibilité d'avoir accès à l'ensemble des données avant la fin de l'étude.

6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel JMP 12 (SAS Institute). Les patients étaient séparés en deux groupes, selon qu'ils aient ou non une infection postopératoire. Les données quantitatives sont exprimées en moyenne avec écart-type (moyenne \pm écart-type), ou bien en médiane avec les 25^{ème} et 75^{ème} percentile (médiane ; [Q1-Q3]) lorsque la distribution des données ne suit pas une loi normale. Les données qualitatives sont exprimées en nombre (n) et pourcentage (%).

Les données sont comparées entre les deux groupes par le test de Student ou Mann-Whitney pour les variables quantitatives ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Le seuil de significativité est fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Nous rapportons dans un premier temps les résultats de la cohorte angevine puis nous nous intéresserons dans un second temps aux résultats de la cohorte nationale EVALYMPH, les résultats issus de cette cohorte n'ayant pas encore été publiés mais ayant fait l'objet d'un abstract présenté au congrès 2018 de la SFAR.

1. Analyse des données de la cohorte angevine

Trente-et-un patients ont été inclus de février à mai 2017, 12 patients pour une chirurgie thoracique et 19 pour une chirurgie digestive, toutes à visée carcinologique, toutes en chirurgie programmée et sous anesthésie générale.

Sur les 31 patients inclus dans l'étude, 8 (26%) ont développé une infection post-opératoire durant la période d'étude : 6 patients de chirurgie digestive et 2 patients de chirurgie thoracique.

Un seul patient a présenté un choc septique. La localisation des infections a été : le site opératoire pour 4 patients, une pneumopathie pour 3 patients et une infection urinaire pour 1 patient. Une documentation bactériologique a été retrouvée pour 6 patients et une reprise chirurgicale a eu lieu pour 3 patients.

La chirurgie rectocolique et la chirurgie de lobectomie pulmonaire sont les chirurgies les plus représentées avec respectivement 13 (42%) et 11 (39%) patients inclus. Le tableau 1 présente les 2 groupes en fonction du type de chirurgie réalisée. On ne retrouve pas de différence significative entre les groupes infectés et non infectés en terme de type de chirurgie réalisé.

	Total (n=31)	Non infecté (n=23)	Infecté (n=8)	p
Chirurgie digestive	19 (61)	13 (68)	6 (32)	0,43
Chirurgie rectocolique	13 (42)	8 (62)	5 (38)	0,23
Chirurgie hépato-biliaire	3 (9,7)	2 (66)	1 (33)	1
Oesophagienne	1 (3)	1 (100)	0 (0)	1
Gastrique	1 (3)	1 (100)	0 (0)	1
Pancréatique	1 (3)	1 (100)	0 (0)	1
Chirurgie thoracique	12 (39)	10 (83)	2 (17)	0,43
Pneumonectomie	1 (3)	0 (0)	1 (100)	0,26
Lobectomie pulmonaire	11 (35)	10 (91)	1 (9)	0,2

Tableau 1 : Type de chirurgie réalisée.

Les données sont exprimées en moyenne \pm écart type, en médiane [Q1-Q3] ou en n (%).

Le tableau 2 détaille les caractéristiques de la population. On ne retrouve pas de différence significative entre les patients infectés et non infectés pendant la période d'étude concernant les facteurs de risque d'infection post opératoire liés au terrain et aux antécédents.

	Total (n=31)	Non infecté (n=23)	Infecté (n=8)	p
Âge (années)	67,4 ± 9,3	67,3 ± 9,7	67,5 ± 8,7	0,95
Sexe Masculin	21 (68)	16 (76,2)	5 (23,8)	1
IMC	25,9 ± 4,3	25,8 ± 3,6	26,2 ± 6,3	0,85
Score ASA (II-III)	27 (87)	20 (74)	7 (26)	1
Score OMS (0-1)	25 (81)	20 (80)	5 (20)	0,16
Tabagisme actif	7 (23)	5 (71,4)	2 (28,6)	1
Albumine pré-opératoire (g/L)	37,9 ± 7,4	39 ± 6,3	34,9 ± 9,9	0,47
Tumeur solide métastatique	8 (26)	6 (75)	2 (25)	1
Maladie hépatique	3 (10)	2 (67)	1 (33)	1
Maladie rénale	2 (7)	2 (100)	0 (0)	1
Cancer	31 (100)	23 (74)	8 (26)	1
Syndrome coronarien aigu	3 (10)	1 (33)	2 (67)	0,16
Maladie vasculaire périphérique	6 (19)	3 (50)	3 (50)	0,16
AVC	1 (3)	1 (100)	0 (0)	1
Maladie pulmonaire chronique	11 (35)	10 (90,9)	1 (9,1)	0,2
Ulcère	1 (3)	1 (100)	0 (0)	1
Score de Charlson	6 [4-7]	6 [5-7]	6 [3-8]	0,61
Chimiothérapie pré opératoire	7 (22)	4 (57)	3 (43)	0,33
Radiothérapie pré opératoire	3 (10)	1 (33)	2 (67)	0,16
Immuno-nutrition pré opératoire	15 (48)	11 (73)	4 (27)	1
AINS pré opératoire	1 (3)	0 (0)	1 (100)	0,25
Corticothérapie pré opératoire	2 (7)	2 (100)	0 (0)	1
Immunosuppresseur pré opératoire	8 (26)	4 (50)	4 (50)	0,15
Diabète traité pré opératoire	3 (10)	1 (33)	2 (67)	0,16
Insulinothérapie	2 (7)	1 (50)	1 (50)	0,46
BPCO	10 (32)	9 (90)	1 (10)	0,22
Cirrhose	5 (16)	4 (80)	1 (20)	1
Classification d'Altemeier = 2	28 (90)	21 (75)	7 (25)	1

Tableau 2 : caractéristiques de la population selon l'infection

Les données sont exprimées en moyenne ± écart type, en médiane [Q1-Q3] ou en n (%).

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens ; ASA : American Society Of Anesthesiologists ;
 AVC : Accident vasculaire cérébral ; BPCO :Broncho-pneumopathie chronique obstructive ;
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Le tableau 3 détaille l'évolution des paramètres biologiques selon la présence ou non d'une infection. Nous ne retrouvons pas de différence significative du taux de lymphocytes en post opératoire entre les patients infectés et les patients non infectés, que ce soit à J1, J3, J5 ou J8. De même, nous ne retrouvons pas de lien significatif entre la survenue d'une infection post opératoire et l'existence d'une lymphopénie pré opératoire. En revanche, les patients présentant une infection post opératoire ont une hématicrite significativement plus basse à J3 ($28,7 \pm 10,2$ vs $36,2 \pm 3,6$ %, $p=0,008$), à J5 ($32,4 \pm 3,4$ vs $36,3 \pm 4,9$ %, $p=0,034$) et à J8 ($32,5\% \pm 1,9$ vs $35,9 \pm 3,8$ $p=0,016$). Aucun de ces patients n'a été transfusé.

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant le taux de leucocytes et de plaquettes entre les 2 groupes à J3, J5 et J8. En revanche il existe une augmentation significative du taux de leucocytes à J1 chez les patients présentant une infection post opératoire ($15,4 \pm 2,7$ vs $12,1 \pm 4,3$ G/L, $p=0,04$).

	Non infecté (N=23)	Infecté (n=8)	p
Lymphocytes pré opératoire (G/L)	1,4 [1,2-1,9]	1,35 [1,15-3,05]	0,82
Lymphocytes J1 (G/L)	1,1 [0,8-1,55]	1,2 [0,7-1,45]	1
Lymphocytes J3 (G/L)	1,15 [0,9-1,63]	1,15 [0,63-1,38]	0,79
Lymphocytes J5 (G/L)	1,42 ± 0,66	1,32 ± 0,7	0,65
Lymphocytes J8 (G/L)	1,99 ± 0,67	1,58 ± 0,69	0,27
Leucocytes J1 (G/L)	12,1 ± 4,3	15,4 ± 2,7	0,04
Leucocytes J3 (G/L)	8,8 ± 2,9	11,2 ± 3,4	0,07
Leucocytes J5 (G/L)	9 ± 2,5	9,1 ± 2	0,81
Leucocytes J8 (G/L)	10,8 ± 4,6	11,5 ± 3,5	0,4
Hématocrite J1 (%)	37,3 ± 3,9	35,5 ± 3,9	0,29
Hématocrite J3 (%)	36,2 ± 3,6	28,7 ± 10,2	0,008
Hématocrite J5 (%)	36,3 ± 4,9	32,4 ± 3,4	0,034
Hématocrite J8 (%)	35,9 ± 3,8	32,5 ± 1,9	0,016
Plaquettes J1 (G/L)	249 ± 108	269 ± 128	0,92
Plaquettes J3 (G/L)	256 ± 107	235 ± 93	0,68
Plaquettes J5 (G/L)	318 ± 139	272 ± 97,5	0,37
Plaquettes J8 (G/L)	422 ± 152	340 ± 100	0,24
Lymphopénie pré opératoire	12 (71)	5 (29)	0,81
Pas de lymphopénie pré opératoire	11 (79)	3 (21)	0,69
Nadir lymphocytes (G /L)	1 [0,7-1,4]	1,1 [0,6-1,45]	0,87

Tableau 3 : Paramètres biologiques selon la présence ou non d'une infection.

Les données sont exprimées en moyenne ± écart type, médiane [Q1-Q3] ou en n (%).

Le tableau N°4 présente les modalités anesthésiques et chirurgicales des patients en fonction de la présence d'une infection post opératoire. Parmi les données recueillies, seule la durée d'intervention, significativement plus longue ($p=0,049$) dans le groupe des patients infectés, différait entre les 2 groupes.

	Non infecté (n=23)	Infecté (n=8)	P
Coelioscopie	11 (92)	1 (8)	0,11
Anesthésie entretenue IVSE	3 (75)	1 (25)	1
Anesthésie entretenue par halogénés	20 (74)	7 (26)	1
Anesthésie péridurale	5 (83)	1 (17)	1
Autre ALR	12 (80)	3 (20)	0,69
Lidocaïne intra-veineuse	5 (71)	2 (29)	1
FiO2 moyenne per opératoire (%)	48,3 ± 11	50,6 ± 9,4	0,52
Duré de la chirurgie (min)	153 ± 63	212 ± 72	0,049
Température en fin d'intervention (°C)	36,1 ± 0,74	35,9 ± 0,68	0,46
Cœlioscopie /Thoracoscopie	11 (91,6)	1 (8,4)	0,11
Chirurgie ouverte	12 (63)	7 (37)	0,11
Transfusion per/post opératoire	0	0	1

Tableau 4 : modalités anesthésiques et données chirurgicales

Les données sont exprimées en moyenne ± écart type ou en n (%).

ALR : Anesthésie loco-régionale ; IVSE : Intra-veineux à la seringue électrique

Concernant le devenir des patients inclus, aucun des patients recrutés n'est décédé au cours de la période d'étude. En revanche, la durée d'hospitalisation était significativement plus longue dans le groupe des patients infectés que dans celui des patients non infectés (respectivement 19,1% ± 10,6 vs 8,7% ± 4,3 ;p<0,002).

2. Analyse des données de la cohorte nationale EVALYMPH

Nous rapportons ici les résultats de la cohorte nationale EVALYMPH tels qu'ils ont été présentés dans un abstract au congrès de la SFAR 2018.

Vingt-trois centres hospitaliers universitaires et privés français ont participé à

l'étude, permettant l'inclusion de 1306 patients. Sur ces 1306 patients, 214 (16%) ont présenté une complication infectieuse.

Après analyse univariée puis multivariée, ont été retenus comme facteurs de risque d'infection post opératoire : le compte lymphocytaire à J1, la chirurgie ouverte (laparotomie/thoracotomie), le score ASA > 3, la BPCO et la durée de chirurgie. L'analgésie péridurale thoracique ou lombaire ne diminue pas le risque d'infection dans cette analyse. Le tableau 5 présente les différents facteurs de risque étudiés.

	Hazard ratio	Erreur Standard	P	95% IC
Lymphocytes J1	1,48	0,23	0,01	1,09 - 2,02
Thoraco/Laparotomie	1,68	0,35	0,01	1,11 - 2,55
ASA 4	2,75	1,39	0,05	1,02 - 7,43
Radiothérapie	1,42	0,38	0,16	0,86 - 2,40
BPCO	1,53	0,32	0,04	1,02 - 2,30
APD	1,21	0,21	0,28	0,86 - 1,69
Durée chirurgie	1,83	0,35	0,001	1,26 - 2,66

Tableau 5 : Facteurs de risque indépendant d'infection

APD : Analgésie péridurale ; ASA : American Society Of Anesthesiologists ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

Une analyse factorielle, non détaillée dans l'abstract présenté, a été réalisée n'identifiant aucun élément, que ce soit lié au terrain, à l'anesthésie ou à la chirurgie comme facteur causal de la lymphopénie post opératoire.

DISCUSSION

Concernant la cohorte angevine de l'étude EVALYMPH, l'analyse de ces résultats ne permet pas d'établir de lien statistique entre lymphopénie et infection post opératoire chez des patients opérés d'une néoplasie digestive ou thoracique sous anesthésie générale, mais un lien avec une hématicrite plus basse en post-opératoire. La cohorte complète retrouve, elle, un lien entre infection post-opératoire et lymphopénie à J1 post-opératoire.

Les données angevines sont bien entendu à interpréter avec prudence étant donné le faible effectif. En effet il s'agit de la population d'un seul centre sur les vingt-trois participant à cette étude et l'analyse complète a beaucoup plus de puissance pour répondre à la question posée.

Il existe cependant chez nos patients une différence significative à J1 concernant le taux de leucocytes, plus important dans le groupe des patients infectés. Cette différence entre les deux groupes n'est pas retrouvée sur les prélèvements sanguins réalisés à J3, J5 et J8. L'intensité de la démargination des polynucléaires neutrophiles en post opératoire immédiat est peut être un élément intéressant dans le mécanisme de l'infection post opératoire. L'autre hypothèse est que cette hyperleucocytose soit le marqueur d'une infection post opératoire précoce débutante.

Par ailleurs, nous remarquons malgré la petite taille de l'effectif que l'hématocrite est significativement plus basse dans le groupe des patients infectés, et ce lors des numérations formule sanguine réalisées à J3, J5 et J8. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce résultat. Tout d'abord, le sepsis

peut être responsable d'une anémie inflammatoire post opératoire. De même, ces patients ont probablement nécessité une expansion volumique plus importante à cause de ce sepsis, conduisant éventuellement à une hémodilution. Par ailleurs, ces patients infectés en post opératoire ont peut être eu plus d'examens biologiques que les patients non infectés, tant en terme de fréquence que de quantité de sang prélevé (hémocultures notamment), induisant une perte sanguine. Enfin, il est possible que des hématomes post opératoires soient responsables de cette anémie. Ces hématomes sont aussi des sources d'infection post opératoires potentielles, 50 % des patients infectés présentant une infection localisée au niveau du site opératoire. A noter qu'aucun des 31 patients n'a reçu de transfusion de concentrés érythrocytaire tant en per opératoire que pendant la durée de la période de suivi, la transfusion pouvant être un facteur de risque d'infection (61).

On retrouve également un allongement significatif de la durée opératoire chez les patients infectés ainsi qu'un allongement de la durée de séjour hospitalier, ce qui a été déjà montré de nombreuses fois (62,63) mais qu'il est intéressant de retrouver également de façon significative dans cette petite cohorte. C'est également confirmé dans la cohorte entière.

La faible puissance de notre effectif ne permet pas de montrer de facteurs de risque d'infection post opératoire, notamment en ce qui concerne les comorbidités des patients. La dénutrition (26,39), le diabète (42), les médicaments immunosuppresseurs (64) font habituellement partie des facteurs de risque identifiés d'infection post opératoire, et l'absence de lien

statistiquement significatif dans cette cohorte est probablement en rapport avec le manque de puissance. Cependant, ces facteurs ne sont pas non plus retrouvés dans la cohorte globale.

Malgré le faible effectif et le manque de puissance, nous retrouvons que l'infection postopératoire est associée à une durée de séjour prolongée (de plus de 10 jours en moyenne). Ceci souligne bien l'importance de la question avec un enjeu de économique évident.

Concernant les résultats de la cohorte nationale EVALYMPH, le grand nombre de patients recrutés permet une puissance suffisante pour identifier la lymphopénie post opératoire comme un facteur de risque indépendant d'infection post opératoire. Cependant aucun mécanisme causal n'a pu être identifié par l'analyse factorielle.

Ces résultats de l'étude multicentrique montrent donc que l'immunodépression post opératoire (ie la lymphopénie) est associée à une augmentation du risque d'infection post-opératoire chez des patients opérés de chirurgie carcinologique. Ces patients ont souvent un système immunitaire fragilisé que ce soit par la maladie néoplasique ou par des thérapeutiques anti-tumoral pré-opératoire agressives et donc, en dehors du contexte chirurgical, une susceptibilité accrue à l'infection. Il faut cependant noter que les résultats présentés ici ne retrouvent pas la radiothérapie pré opératoire comme facteur de risque d'infection post opératoire.

Il n'est pas retrouvé d'influence bénéfique de l'analgésie péridurale thoracique ou lombaire sur la survenue d'infections post opératoires, et sa présence ne semble pas influencer le compte lymphocytaire post opératoire. Il a pourtant déjà été démontré que l'analgésie péridurale, par l'épargne morphinique qu'elle permet (16,65), mais également par ses effets immuno-modulateurs propres a une influence bénéfique, limitant le déclin lymphocytaire post opératoire (23-25). Il est également retrouvé dans de plusieurs séries un effet bénéfique de la péridurale sur la survenue d'infections post opératoires, sur la chirurgie pancréatique, hépatique (66) et colique (67).

CONCLUSION

L'analyse de la cohorte angevine de l'étude EVALYMPH ne permet pas de montrer de lien entre lymphopénie post-opératoire et infection en post-opératoire de chirurgie digestive et thoracique programmée à visée carcinologique sous anesthésie générale. Il est évident que ces résultats sont à interpréter avec beaucoup de prudence au vu du faible effectif de cette cohorte. En revanche, les résultats présentés ici montrant une association significative entre infection et prolongation des durées de séjour de façon importante justifie que l'on s'intéresse à cette question.

Ces données seront à confronter aux données définitifs de la cohorte nationale, dont les premiers résultats ont présentés au congrès de la SFAR 2018 permettant de retenir la lymphopénie post opératoire comme facteur de risque indépendant d'infection post opératoire, sans que des mécanismes à l'origine de cette lymphopénie n'aient pu être identifiés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay JM, Flamant Y, French Association for Surgical Research. Risk factors for postoperative infectious complications in noncolorectal abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2003 Mar;138(3):314–24.
2. Kluytmans JA, Mouton JW, Maat AP, Manders MA, Michel MF, Wagenvoort JH. Surveillance of postoperative infections in thoracic surgery. *J Hosp Infect*. 1994 Jun;27(2):139–47.
3. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 1999 Nov;20(11):725–30.
4. Castro Pde T, Carvalho AL, Peres SV, Foschini MM, Passos ADC. Surgical-site infection risk in oncologic digestive surgery. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2011 Apr;15(2):109–15.
5. Vegas AA, Jodra VM, García ML. Nosocomial infection in surgery wards: a controlled study of increased duration of hospital stays and direct cost of hospitalization. *Eur J Epidemiol*. 1993 Sep;9(5):504–10.
6. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Dziobek L. Hospital Reimbursement Patterns among Patients with Surgical Wound Infections following Open Heart Surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990 Feb 1;11(2):89–93.
7. Guillou PJ. Biological variation in the development of sepsis after surgery or trauma. *Lancet*. 1993 Jul 24;342(8865):217–20.
8. Walton B. Anaesthesia, surgery and immunology. *Anaesthesia*. 1978 Apr;33(4):322–48.
9. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. *Surgeon*. 2011 Feb;9(1):38–43.
10. Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T, Naritake Y, Hoskawa T, Kajiwarra T. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*. 2000 Mar;127(3):329–36.
11. Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, Proud G, Taylor RM. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg*. 1985 Oct;72(10):771–6.
12. Takahashi J, Shono Y, Hirabayashi H, Kamimura M, Nakagawa H, Ebara S, Kato H. Usefulness of white blood cell differential for early diagnosis of surgical wound infection following spinal instrumentation surgery. *Spine*. 2006 Apr 20;31(9):1020–5.
13. Kennedy BC, Hall GM. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Acta Anaesthesiol Belg*. 1999;50(4):205–9.
14. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve - an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol*

Rev. 2000 Dec;52(4):595–638.

15. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth.* 2008 Aug;22(3):263–77.
16. Eisenstein TK, Hilburger ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. *J Neuroimmunol.* 1998 Mar 15;83(1- 2):36–44.
17. Flores LR, Wahl SM, Bayer BM. Mechanisms of morphine-induced immunosuppression: effect of acute morphine administration on lymphocyte trafficking. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Mar;272(3):1246–51.
18. Kim WH, Jin HS, Ko JS, Hahm TS, Lee SM, Cho HS, Kim MH. The effect of anesthetic techniques on neutrophil-to-lymphocyte ratio after laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Taiwanica Off J Taiwan Soc Anesthesiol.* 2011 Sep;49(3):83–7.
19. Volk T, Schenk M, Voigt K, Tohtz S, Putzier M, Kox WJ. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg.* 2004 Apr;98(4):1086–92.
20. Beilin B, Shavit Y, Trabekín E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, Bessler H. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg.* 2003 Sep;97(3):822–7.
21. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth.* 2006 Nov 1;97(5):640–6.
22. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Okamoto K, Sata T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2007 Feb 1;98(2):196–203.
23. Hong J-Y, Lim KT. Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med.* 2008 Feb;33(1):44–51.
24. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, Morimatsu H, Takeda Y, Takahashi T, Nagano O, Morita K. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesth Analg.* 2005 Nov;101(5):1521–7.
25. Volk T, Döpfner UR, Schmutzler M, Rimpau S, Schnitzler H, Konertz W, Hoeflich C, Döcke WD, Spies CD, Volk HD, Kox WJ. Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery. *Cytokine.* 2003 Dec 21;24(6):237–43.
26. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Hohne C, Fritz G, Keh D. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2008 Dec 1;101(6):781–7.
27. Dieing A, Ahlers O, Kerner T, Wust P, Felix R, Löffel J, Riess H, Hildebrandt B. Whole

body hyperthermia induces apoptosis in subpopulations of blood lymphocytes. *Immunobiology*. 2003;207(4):265–73.

28. Madden KS, Sanders VM, Felten DL. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1995;35:417–48.
29. Leaver HA, Craig SR, Yap PL, Walker WS. Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery. *Eur J Clin Invest*. 2000 Mar;30(3):230–8.
30. Griffith JP, Everitt NJ, Lancaster F, Boylston A, Richards SJ, Scott CS, Benson EA, Sue-Ling HM, McMahon MJ. Influence of laparoscopic and conventional cholecystectomy upon cell-mediated immunity. *Br J Surg*. 1995 May;82(5):677–80.
31. Gennari R, Dominioni L, Imperatori A, Bianchi V, Maroni P, Dionigi R. Alterations in lymphocyte subsets as prognosticators of postoperative infections. *Eur J Surg Acta Chir*. 1995 Jul;161(7):493–9.
32. Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ. Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery*. 1975 Sep;78(3):363–72.
33. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G for the International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
34. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 1999 Apr;20(4):250–78; quiz 279–80.
35. Wittmann DH. Intraabdominal infections--introduction. *World J Surg*. 1990 Apr;14(2):145–7.
36. McGeer A, Campbell B, Emori TG, Hierholzer WJ, Jackson MM, Nicolle LE, Peppler C, Rivera A, Schollenberger DG, Simor AE. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. *Am J Infect Control*. 1991 Feb;19(1):1–7.
37. Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ, Schmader KE. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J Infect Dis*. 2005 Apr 1;191(7):1056–62.
38. Miki C, Inoue Y, Mohri Y, Kobayashi M, Kusunoki M. Site-specific patterns of surgical site infections and their early indicators after elective colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2006 Oct;49(10 Suppl):S45–52.
39. Smith RK, Broach RB, Hedrick TL, Mahmoud NN, Paulson EC. Impact of BMI on postoperative outcomes in patients undergoing proctectomy for rectal cancer: a national surgical quality improvement program analysis. *Dis Colon Rectum*. 2014 Jun;57(6):687–93.
40. Gendall KA, Raniga S, Kennedy R, Frizelle FA. The impact of obesity on outcome after major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2007 Dec;50(12):2223–37.
41. Gajdos C, Hawn MT, Campagna EJ, Henderson WG, Singh JA, Houston T. Adverse

effects of smoking on postoperative outcomes in cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1430–8.

42. Ata A, Valerian BT, Lee EC, Bestle SL, Elmendorf SL, Stain SC. The effect of diabetes mellitus on surgical site infections after colorectal and noncolorectal general surgical operations. *Am Surg*. 2010 Jul;76(7):697–702.
43. Pessaux P, Atallah D, Lermite E, Msika S, Hay J-M, Flamant Y, Arnaud JP. Risk factors for prediction of surgical site infections in “clean surgery.” *Am J Infect Control*. 2005 Jun;33(5):292–8.
44. Manganas H, Lacasse Y, Bourgeois S, Perron J, Dagenais F, Maltais F. Postoperative outcome after coronary artery bypass grafting in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J J Can Thorac Soc*. 2007 Feb;14(1):19–24.
45. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today*. 2006;36(12):1063–8.
46. Kobayashi S, Gotohda N, Nakagohri T, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Risk factors of surgical site infection after hepatectomy for liver cancers. *World J Surg*. 2009 Feb;33(2):312–7.
47. Walz JM, Paterson CA, Seligowski JM, Heard SO. Surgical site infection following bowel surgery: a retrospective analysis of 1446 patients. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2006 Oct;141(10):1014–8; discussion 1018.
48. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Cestari A, Profili M, Di Carlo V. Benefits of early postoperative enteral feeding in cancer patients. *Infusionsther Transfusionsmed*. 1995 Oct;22(5):280–4.
49. Tsai P-S, Hsu C-S, Fan Y-C, Huang C-J. General anaesthesia is associated with increased risk of surgical site infection after Caesarean delivery compared with neuraxial anaesthesia: a population-based study. *Br J Anaesth*. 2011 Nov;107(5):757–61.
50. Matsuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology*. 2001 Dec;95(6):1467–72.
51. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Kikuchi A, Suzuki A, Takahashi S, Muraoka M, Matsuki A. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1998 Nov;89(5):1125–32.
52. Schneemilch CE, Ittenson A, Ansorge S, Hachenberg T, Bank U. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth*. 2005 Nov;17(7):517–27.
53. Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI, Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):161–7.
54. Pryor KO, Fahey TJ, Lien CA, Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial.

JAMA. 2004 Jan 7;291(1):79–87.

55. Chen Y, Liu X, Cheng CHK, Gin T, Leslie K, Myles P, Chan MT. Leukocyte DNA damage and wound infection after nitrous oxide administration: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2013 Jun;118(6):1322–31.
56. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 1996 May 9;334(19):1209–15.
57. Beilin B, Shavit Y, Razumovsky J, Wolloch Y, Zeidel A, Bessler H. Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. *Anesthesiology*. 1998 Nov;89(5):1133–40.
58. Imai E, Ueda M, Kanao K, Kubota T, Hasegawa H, Omae K, Kitajima M. Surgical site infection risk factors identified by multivariate analysis for patient undergoing laparoscopic, open colon, and gastric surgery. *Am J Infect Control*. 2008 Dec;36(10):727–31.
59. Aimaq R, Akopian G, Kaufman HS. Surgical site infection rates in laparoscopic versus open colorectal surgery. *Am Surg*. 2011 Oct;77(10):1290–4.
60. Chadli M, Rtabi N, Alkandry S, Koek JL, Achour A, Buisson Y, Baaj A. Incidence of surgical wound infections a prospective study in the Rabat Mohamed-V military hospital, Morocco. *Médecine Mal Infect*. 2005 Apr;35(4):218–22.
61. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, Hickner A, Rogers MA. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014 Apr 2;311(13):1317–26
62. Haley RW, Culver DH, Morgan WM. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control) project. *Am J Epidemiol* 1985 (121)
63. Lonjon G, Dauzac C, Fourniol E. Early surgical site infections in adult spinal trauma : A prospective, multicentre study of infection rates and risk factors. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012 (98)
64. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED, Colombel JF, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2013 Dec;7(11):853– 67
65. Freise H, Van Aken HK. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011 ; 107 :859-68
66. Amini N, Kim Y, Hyder O, Spolverato G, Wu CL, Page AJ, Pawlik T. A nationwide analysis of the use and outcomes of perioperative epidural analgesia in patients undergoing hepatic and pancreatic surgery. *Am J Surg* 2015 Sep ;210(3) :483-91
67. Warschkow R, Steffen T, Lüthi A, Filipovic M, Beutner U, Schmied BM, Müller SA, Tarantino I. Epidural analgesia in open resection of colorectal cancer : is there a clinical benefit ? a retrospective study on 1,470 patients. *J Gastrointest Surg*. 2011 Aug ;15(8) :1386-93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I12

Tableau II13

Tableau III15

Tableau IV16

Tableau V.....17

Evaluation de la lymphopénie post opératoire comme facteur de risque d'infection post opératoire

RÉSUMÉ

Introduction

Les chirurgies digestives et thoraciques carcinologiques sont des procédures lourdes grevées de complications infectieuses. Ces procédures s'accompagnent fréquemment de désordres immunitaires tel que la lymphopénie. Cependant l'implication de cette dernière dans la survenue d'infection reste mal identifiée.

Méthodes

L'étude EVALYMPH est une étude prospective observationnelle multicentrique auquel participait le CHU d'Angers. Etaient inclus les patients opérés de chirurgies digestives et thoraciques carcinologiques. Un compte lymphocytaire était réalisé en préopératoire puis à J1, J3, J5 et J8 et un suivi clinique était réalisé au cours des 30 jours suivant la chirurgie. Le critère de jugement principal était la survenue d'une infection post opératoire. Etaient également recensés les facteurs de risque classiquement reconnus d'infection liés au terrain et antécédents, à la prise en charge péri opératoire, à la chirurgie et à l'anesthésie.

Résultats

Dans la cohorte angevine, 31 patients ont été inclus sur la période d'étude. 8 (26%) ont développé une infection au cours de la période de suivi : 4 infections du site opératoire, 3 pneumopathie et une infection urinaire. Il n'est pas retrouvé de différence significative sur le compte lymphocytaire entre le groupe des patients infectés et celui des patients non infectés que ce soit à J1, J3, J5 ou J8.

Conclusion

L'analyse des résultats de la cohorte angevine ne permet pas d'identifier la lymphopénie post opératoire comme un facteur de risque indépendant d'infection post opératoire. Ces résultats sont à considérer avec prudence au vu du manque de puissance lié à la faible taille de l'effectif, et la publication des résultats définitifs de l'étude multicentrique, dont un abstract a été publié au congrès de la SFAR 2018, permettra de confirmer ou non cette hypothèse.

Mots-clés : Chirurgie carcinologique, lymphopénie, complications infectieuses

Evaluation of post operative lymphopenia as risk factor of post operative infection

ABSTRACT

Background

Visceral and thoracic surgery for cancer are aggressive procedures complicated by post operative infectious complications. These procedures often lead to immunity disorder such as lymphopenia. However, the involvement of post-operative lymphopenia in the occurrence of post-operative infection remains uncertain.

Methods

EVALYMPH study is a prospective, observational, multicentre study. Were included visceral or thoracic oncologic surgical patients. Lymphocytic count was realized in pre-operative and then at day 1, day 3, day 5 and day 8, and a 30 days clinical follow-up was realized. The primary endpoint was the occurrence of post operative infectious complication. Were also identified traditional risk factors for post operative infection in relationship with patient's history, peri operative care, surgery and anaesthetic care. Patients were classified in two groups : infected patients and non-infected patients

Results

In our local cohort, 31 patients were included during the study period. 8 (26%) developed an infection during the follow-up period : 4 surgical site infection, 3 pneumonia and 1 urinary tract infection. There's no significant difference on lymphocytic count between infected patients group and non-infected patients group whether at day 1, day 3, day 5 or day 8.

Conclusion

Analysis of the results of this local cohort does not identify lymphopenia as an independent risk factor of post operative infection. These results must be treated with caution, regarding the lack of study's power, and the publication of the final results will confirm or not this assumption

Keywords : oncologic surgery, lymphopenia, post operative infections