

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 13 septembre 2017 à Poitiers
par Monsieur Pierre-Alain GOULEVANT

**La lymphopénie est-elle un facteur de risque de complication
infectieuse en post-opératoire de chirurgie digestive
carcinologique programmée ?**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE
Membres : Monsieur le Professeur Michel CARRETIER
Monsieur le Professeur Denis FRASCA
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Matthieu BOISSON

RESUME

La chirurgie digestive à visée carcinologique est une thérapeutique agressive avec des procédures chirurgicales et anesthésiques lourdes. Elle est fréquemment grevée de complications infectieuses, ayant pour retentissement un allongement des durées d'hospitalisation ainsi qu'une augmentation de la morbi-mortalité. Les lymphocytes étant responsables de l'immunité à médiation cellulaire, nous avons étudié leurs cinétiques en pré et post-opératoire, ainsi que la survenue d'une complication infectieuse chez les patients bénéficiant d'une chirurgie digestive carcinologique.

Notre étude est observationnelle, prospective, multicentrique avec 19 centres français, incluant 775 patients extraits de la cohorte EVALYMPH (n=1282) bénéficiant de chirurgies digestives carcinologiques sur une année à partir d'avril 2016. Les patients ont bénéficié d'un prélèvement biologique avant l'intervention chirurgicale puis à J1, J3, J5, J8. Parallèlement un suivi clinique a été réalisé pour rechercher la survenue d'un sepsis et ce jusqu'à la fin d'hospitalisation.

Nous avons constaté une diminution du taux de lymphocyte dès le premier jour post-opératoire atteignant - 31% de la valeur préopératoire. Un épisode de sepsis a été constaté chez 19% des opérés avant leur sortie, le délai médian de survenue était de 5 jours [2 – 6 jours]. La lymphopénie était associée au sepsis lorsqu'elle était présente en pré et post-opératoire immédiat (p=0,025). La durée d'hospitalisation médiane était augmentée pour les patients lymphopéniques (21%) en préopératoire avec 14 jours [9 – 21 jours] *versus* 11 jours [11 – 17 jours] (p=0,001).

Cette étude nous amène à considérer la lymphopénie comme un acteur majeur de la survenue du sepsis post-opératoire et il semble nécessaire d'attendre les résultats de l'étude complète EVALYMPH pour pouvoir l'affirmer.

Mots clés : *lymphocytes, infections, chirurgie digestive, carcinologique*

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 13 septembre 2017 à Poitiers
par Monsieur Pierre-Alain GOULEVANT

**La lymphopénie est-elle un facteur de risque de complication
infectieuse en post-opératoire de chirurgie digestive
carcinologique programmée ?**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE
Membres : Monsieur le Professeur Michel CARRETIER
Monsieur le Professeur Denis FRASCA
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Matthieu BOISSON

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoit, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LEGRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

Vous me faites le très grand honneur de présider et de juger cette thèse.

Votre expérience et vos compétences pour évaluer ce travail étaient une évidence.

J'ai eu la chance de choisir Poitiers pour mon internat et de pouvoir bénéficier de vos talents d'orateur qui m'ont fait oublier que la pharmacologie était difficile le temps des cours, merci.

Monsieur le Professeur Michel CARRETIER

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Je vous remercie également de m'avoir permis de m'introduire de longues heures dans votre service pour le bien de l'étude, mais aussi pour m'avoir fait découvrir les marathons CHIP le temps d'un été.

Monsieur le Professeur Denis FRASCA

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Merci pour ta disponibilité et tes conseils avisés, mais aussi de m'avoir fait comprendre que n'est pas statisticien qui veut. Merci aussi pour ces quelques gardes passées ensemble dans le travail et la bonne humeur.

Monsieur le Docteur Matthieu BOISSON

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail à l'époque, car maintenant que tu connais mes lacunes en français se serait sûrement très différent, merci pour ton aide à la relecture qui sublime aujourd'hui mes heures de recueil et d'appivoisement d'Excel®.

Travailler à tes côtés a été un réel plaisir, je veux plutôt dire apprendre à tes côtés, merci pour ta pédagogie, ton esprit critique, ta remise en cause perpétuelle des actes que nous pratiquons au quotidien, c'est ce qui m'a poussé vers l'avant, je te souhaite réussite pour tes projets futurs.

Monsieur le Professeur Mollieux et son équipe, du CHU de Saint-Etienne pour m'avoir permis d'utiliser la totalité des données de chirurgies digestives.

Aux différents médecins, que j'ai côtoyé, regardé, accompagné, remplacé, vouvoyé, tutoyé tout au long de mon cursus et qui m'ont fait confiance en me transmettant chacun à leurs manières leurs savoirs mais aussi et surtout leurs différentes expériences sans avarices à toutes heures...j'essayerai d'en faire autant. Merci à ceux qui m'ont permis de devenir *le barista* que je suis aujourd'hui.

A mes anciens collègues, de Lariboisière et d'Eaubonne qui ne sont pas innocents dans ma réussite actuelle, je pense notamment aux filles de nuits (Françoise, Marlène & Sasœur, Laurence, Karine, Karen, Fabrice...) mais aussi Chantal pour m'avoir aidé à optimiser mon emploi du temps.

Aux infirmiers, aides-soignants de réanimation, de SSPI, DIVLD mais également aux IBODES, IADES, aides-soignants de bloc et bien évidemment nos chères secrétaires, c'est grâce à vous que je suis venu chaque matin avec le sourire, merci pour votre professionnalisme et votre bonne humeur.

Aux patients, qui ont aimablement accepté de participer à notre étude, qu'ils en soient vivement remerciés et puisse leurs lymphocytes se multiplier autant que possible.

A mes co-internes, merci Solène, Sabrina, Stéphanie, Virginie, Ulrich, Damien, Mirza et bien sûr Ismaël, j'espère bien vous héberger si vous avez envie de soleil d'ici quelques mois ou vous recroiser chaque année à la SFAR, JPEU ou MAPAR (neige, mer et La Villette).

A mes autres co-internes, les plus jeunes qui me font me sentir vieux, je vous dis bon courage pour la thèse, et au plus vieux ex-co-internes qui me font croire que je suis encore jeune Jean-Matthieu, BenDub, Thibault, Louis-Marie, Maxime, Bastien, Elena, Yohann, Agnès... ne changez rien vous êtes parfait.

A mes amis poitevins, je suis presque le dernier à tenter d'accéder au rang de Docteur, merci pour vos conseils, merci pour vos soirées gouter-apéro-repas-traquenard #Quentin&Gweno#, #Sophie&Jérémie#, #Chachou&Rémi#, #Jérémy&Arnaud#, #Antoine&Aude#, #Popo&MarieAnne#

A mes partenaires de courses, qui m'ont permis de me sentir fort et de découvrir Poitiers et tous les ragots dont je n'étais pas encore au courant... Florent, Guillaume, Pierre surtout Jérémy mention spéciale pour cette vie en colocation, tu resteras le meilleur boulanger 2016-2017.

A Jacqueline,

Ma mère d'adoption, ça ne devait durer que 2 ans, merci de m'avoir poussé sur cette voie.

A mes grands-parents,

Mamie & Julo merci pour l'amour que vous m'envoyez depuis que je suis sur cette terre, pour les leçons de vie que vous m'avez données... quand je serais vieux, je voudrais être jeune comme vous, vous le savez sûrement mais c'est le moment de l'écrire je vous aime fort.

Mamé je suis content d'avoir pu m'asseoir sur tes genoux et je pense à toi aujourd'hui.

Papy Goulevant, tu n'es plus là pour me voir mais je pense que tu es le socle de mon éducation.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours suivi dans mes rêves et d'avoir eu confiance en moi, si je suis dans cette pièce aujourd'hui c'est grâce à vous, je ne vous le dis jamais peut-être par pudeur, mais vous le savez aussi, je vous aime.

A ma petite sœur,

Merci pour cette enfance complice, j'aime savoir que je pourrais toujours compter sur toi, je te souhaite beaucoup de bonheur avec Priscilla, et j'espère venir t'embêter beaucoup plus à l'avenir, je t'aime aussi beaucoup.

A tous mes nombreux oncles, tantes, cousins et cousines Goulevant & Lecomte,

Gracias, Catherine y David por su filosofía y sus hijos Sarah y Paolo por la alegría que me traes, Yannick merci de toujours m'émerveiller avec tes connaissances historiques, Max mon sponsor alimentaire de toujours, mes papilles te doivent beaucoup.

A Cam-Thi,

Merci de mettre autant de folie et d'amour dans ma vie,

Hâte de poursuivre cette nouvelle vie avec toi à mes côtés dans quelques semaines,

Je t'aime.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION :	10
2. MATERIEL et METHODES :	14
2.1 Population concernée	14
2.1.1. Critères d'inclusion :	14
2.1.2. Critères de non inclusion	14
2.2 Prélèvements réalisés	14
2.3 Origines et nature des données nominatives recueillies	15
2.3.1 Pour le critère de jugement principal :	15
2.3.2. Pour les critères de jugement secondaires :	15
2.4. Mode de circulation des données :	17
2.5. Durée et modalités d'organisation de la recherche :	17
2.6. Méthode d'analyse des données :	17
2.7. Justification du nombre de sujets :	18
2.8. Ethique :	18
3. RESULTATS :	19
3.1. Description de la population :	19
3.2. Description des infections post-opératoires :	24
3.3. Lymphopénie et complications infectieuses :	25
3.4. Analyses des durées d'hospitalisation :	26
3.5. Etudes de la lymphopénie post-opératoire :	28
3.6. Lymphopénie et réadmission secondaire :	29
4. DISCUSSION :	30
4.1. Restitution des principaux résultats de l'étude :	30
4.2. Différences retrouvées entre CCHUP et CNEM	31
4.3. Comparaison des résultats par rapport à la littérature :	33
4.4. Limites de l'étude :	35
4.5. La lymphopénie une vraie piste à suivre :	37
5. CONCLUSION :	38
6. ANNEXES :	39
6.1. Annexe 1	39
6.2. Annexe 2	45
6.3. Annexe 3	46
6.4. Annexe 4	47
6.5. Annexe 5	48
6.6. Annexe 6	48
6.7. Annexe 7	49
7. BIBLIOGRAPHIE :	50

ABREVIATIONS

- ASA : (American Society of Anesthesiologists), société américaine d'anesthésie
- ALR : anesthésie locorégionale
- ACTH : Hormone corticotrope hypophysaire ou adrénocorticotrophine
- BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- CCHUP : Cohorte Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers
- CNEM : Cohorte Nationale EVALYMPH Modifiée
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la santé
- e-RCF : (electronic Case Report Form), Cahier de recueil de données informatisé
- FiO₂ : Fraction inspirée en Oxygène
- IL : Interleukine
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation
- SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
- USC : Unité de Soins Continus

1. INTRODUCTION

La chirurgie digestive à visée carcinologique est une thérapeutique agressive avec des procédures chirurgicales et anesthésiques lourdes. Elle est grevée de complications infectieuses fréquentes avec un taux d'infection d'environ 20% en post-opératoire (1,2). Il existe peu de travaux s'intéressant spécifiquement aux infections post-opératoires de chirurgie carcinologique. Les quelques études existantes rapportent un taux d'infection jusqu'à 29% associée à une mortalité post opératoire de 7,8% des patients infectés (3,4). Ces infections associées aux soins sont également accompagnées d'une durée d'hospitalisation allongée et d'un coût hospitalier augmenté (5,6).

Depuis les années 1970, il est décrit dans la littérature une atteinte de l'immunité post-opératoire avec notamment la survenue d'une baisse du taux des lymphocytes plasmatiques d'environ 10% (7-9).

Ogawa et al. ont décrit chez des patients souffrant de cancer gastro-intestinaux non invasifs une lymphopénie (défini par une baisse du taux de lymphocytes plasmatiques en dessous de $1500/\text{mm}^3$) en post-opératoire avec plus particulièrement la diminution de sous types cellulaires lymphocytaires (cellules Helper inducteur T, les cellules T cytotoxiques, les cellules tueuses naturelles) (8). Ce phénomène perdurait plus de quatorze jours dans cette cohorte. En parallèle, ils constataient une hypersécrétion du cortisol qui pourrait jouer un rôle important dans le développement de cette immunosuppression (8).

Ce mécanisme décrit initialement par *Kenney et al.* (10) et repris par *Hogan et al.* (7), 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'adrénocorticotrophine, par l'hypophyse qui engendre à son tour la libération de glucocorticoïdes comme le cortisol par les glandes surrénales (7,10). Les conséquences seraient ainsi une diminution de l'immunité à médiation cellulaire et empêcherait ainsi 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 serait responsable d'un effet immunosuppresseur propre en affectant le trafic et la prolifération des lymphocytes (11).

Les agents utilisés en anesthésie ont également une influence sur le système immunitaire, en particuliers les morphiniques et les hypnotiques (12). L'effet immunodépresseur des morphiniques a été démontré *in vivo* chez l'être humain (13). *Flores et al.* ont mis en évidence une baisse de la prolifération des lymphocytes de 60 à 80% chez le rat (14), *Won Ho Kim et al.* retrouvaient une lymphopénie chez les patientes opérées pour hystérectomie dès la fin de l'induction de l'anesthésie générale et avant 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) étaient utilisés pour l'entretien de l'anesthésie (15).

L'anesthésie péridurale est une technique d'anesthésie locorégionale utilisée en péri-opératoire de chirurgie thoracique et digestive. 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 (16–18). Parmi les mécanismes décrits, l'anesthésie péridurale permettrait de limiter le déclin lymphocytaire post-opératoire (19–21).

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 (22). Les travaux de Griffith en 1995 retrouvaient une lymphopénie moins marquée à 24h après des cholécystectomies réalisées sous cœlioscopie par rapport à une voie d'abord par laparotomie (23).

Concernant les conséquences de la lymphopénie post-opératoire, 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 (9). *Gennari et al.* avaient précédemment montré que la survenue d'une lymphopénie en post-opératoire d'une chirurgie digestive 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% (24).

L'ensemble de ces travaux s'intéressant à l'immunité péri-opératoire étaient des études mono-centriques et présentaient de faibles effectifs (< 40 sujets).

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 (8,25). Ceci peut être due à l'étude de population très hétérogène ayant recours à des chirurgies très diverses mais également à l'évolution des procédures d'anesthésies et de chirurgie depuis les années 1980.

Les conséquences de cette lymphopénie sur la survenue de complications infectieuses post-opératoire 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 lors de l'analyse multivariée, les autres facteurs de risques d'infections post-opératoires actuellement reconnus.

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 (12).

Cette étude multicentrique, proposée par l'équipe du Département d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Saint-Etienne, avait pour but d'effectuer un travail récent centré sur la chirurgie carcinologique digestive.

L'objectif principal de cette étude était de prouver que la survenue d'une lymphopénie péri-opératoire entre J-1 et J3 était un facteur de risque indépendant de complications infectieuses post-opératoires en chirurgie digestive carcinologique programmée.

Les objectifs secondaires étaient de préciser la cinétique de survenue de la lymphopénie pré et post-opératoire, la cinétique de survenue du sepsis, d'identifier les paramètres préopératoires anesthésiques et chirurgicaux pouvant influencer le taux de lymphocytes plasmatiques du préopératoire au huitième jour post-opératoire.

2 . MATERIEL et METHODES

Cette étude, proposée par l'équipe d'anesthésie et de réanimation du CHU de Saint-Etienne, était une étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique nationale, réalisée du 23 août 2016 au 15 janvier 2017 pour ce qui concerne le CHU de Poitiers (CCHUP) et d'avril 2016 à avril 2017 pour les autres centres hospitaliers (CNEM).

2.1. Population concernée :

2.1.1 Critères d'inclusion :

Tout patient majeur bénéficiant d'une chirurgie carcinologique digestive programmée sous anesthésie générale.

2.1.2 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 SRIS préopératoire

2.2 Prélèvements réalisés

Recueil du taux plasmatique de lymphocytes sur le bilan préopératoire (J-1 ou J0) et post-opératoire systématique (J1, J3) puis sur les numérations formules sanguines bihebdomadaires (J5, J8) indiquées dans la surveillance plaquettaire consécutive à l'héparinothérapie préventive post-opératoire.

2.3 Origines et nature des données nominatives recueillies

2.3.1. Pour le critère de jugement principal :

- Survenue d'une complication infectieuse post-opératoire pendant l'hospitalisation dans les 30 jours post-opératoire :
 - Type d'infection : (définitions des infections en annexe 1)
 - Sepsis (26), Sepsis sévère (26)
 - Infection site opératoire (27), Péritonite secondaire (28)
 - Infection urinaire (29)
 - Infection pulmonaire
 - Documentation de l'infection :
 - Examen bactériologique, parasitologique ou virologique permettant d'obtenir les germes responsables.

2.3.2. Pour les critères de jugement secondaires :

- Evènement post-opératoire :
 - Séjour en soins intensifs en post opératoire immédiat,
 - Séjour en soins intensifs après retour dans le service de chirurgie,
 - Cas de réadmission secondaire en soins intensif ou réanimation,
 - Dates des reprises chirurgicales,
 - Durée de l'hospitalisation,
 - Décès intra-hospitalier.
- Evènement liées à l'anesthésie :
 - Type d'anesthésie : associé ou non à une anesthésie péri-médullaire, ou autre anesthésie locorégionale (30),
 - Antibio prophylaxie (1),
 - Type d'entretien anesthésique peropératoire (31–33),
 - FiO₂ moyenne peropératoire (34,35),
 - Température corporelle en fin d'intervention (36,37).
- Evènements liées à la chirurgie :
 - Durée de la chirurgie (38),

- Type de chirurgie (œsophagienne, gastrique, hépatobiliaire, pancréatique, recto-colique),
- Voies d'abord (laparotomie, cœlioscopie) (39,40),
- Classification d'Altemeier (41,42).
- Facteurs de risques d'infections post-opératoires :
 - Liées au terrain :
 - Age (1,43)
 - Sexe (1,38)
 - Indice de Masse Corporel (IMC) (44,45)
 - Score de l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA) (1)
 - Tabagisme actif (46)
 - Dénutrition (albuminémie < 30g/L) (44,47)
 - Chimiothérapie ou radiothérapie dans les 6 mois précédant la chirurgie
 - Thérapeutiques immunosuppressives pré-opératoire
 - Présence de métastases
 - Liées aux antécédents :
 - Diabète traité (par antidiabétiques oraux ou insulinothérapie) (48)
 - Cirrhose (1,41)
 - Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) (49)
 - Insuffisance cardiaque
 - Insuffisance rénale chronique dialysée
 - Score de Charlson
 - Liées à la gestion péri-opératoire :
 - Immunonutrition préopératoire (Oral impact®) (50)
 - Sondage urinaire avec pose d'une sonde à demeure préopératoire (41)
 - Transfusion en péri-opératoire (38,51,52)
 - Evaluation de l'état d'hydratation (hématocrite) à chaque numération formule sanguine.

- Date de la reprise d'une alimentation parentérale, date de la reprise d'une alimentation entérale, et durée de l'alimentation (53)
- Formule sanguine et compte lymphocytaire préopératoire

2.4 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 (Annexe 1). Seul le responsable scientifique et le statisticien avaient la possibilité d'avoir accès à l'ensemble des données avant la fin de l'étude.

2.5 Durée et modalités d'organisation de la recherche :

L'inclusion des patients s'est faite de manière consécutive le jour ou la veille de la chirurgie au lit du malade, tous les patients devant bénéficier d'une chirurgie digestive à visée carcinologique ont été sélectionnés, après avoir vérifié les critères d'inclusions et de non-inclusion. L'information du patient s'est faite dans le même temps de manière écrite et orale. Le suivi biologique a eu lieu pendant 8 jours et le suivi clinique a eu lieu jusqu'à la sortie de l'hôpital, ou jusqu'au décès du patient. Le recueil des données s'arrêtait à la fin de l'hospitalisation ou au décès du patient.

2.6 Méthode d'analyse des données :

L'association des différents facteurs de risques décrits dans la littérature avec la survenue d'une infection post-opératoire a été analysée à l'aide du test Chi-2 pour les variables catégorielles et du test de Wilcoxon – Mann Whitney pour les variables continues par le biais du site « BiostatTGV® ».

Les données quantitatives seront exprimées soit en moyenne avec écart type (moyenne \pm écart type) soit si la population ne suivait pas une distribution normale en médiane avec les 25^{ème} et 75^{ème} percentile (médiane ; [Q1-Q3]). Les données catégorielles sont exprimées en nombre (n) et pourcentage (%).

2.7 Justification du nombre de sujets :

Ont été pris en compte, un taux d'infection post-opératoire de 20% et la nécessité de vérifier l'impact d'au moins 15 facteurs de risque d'infections post-opératoires recensés dans la littérature dans ce type de chirurgie. A raison d'au moins 15 patients à inclure par facteur de risque à tester, un nombre de patients à inclure par facteur de risque à tester, un nombre de patients infectés d'au moins 225 est défini représentant 20% du nombre de patients à inclure soit un nombre total de patients de 1125 patients sur l'ensemble des centres.

2.8 Ethique :

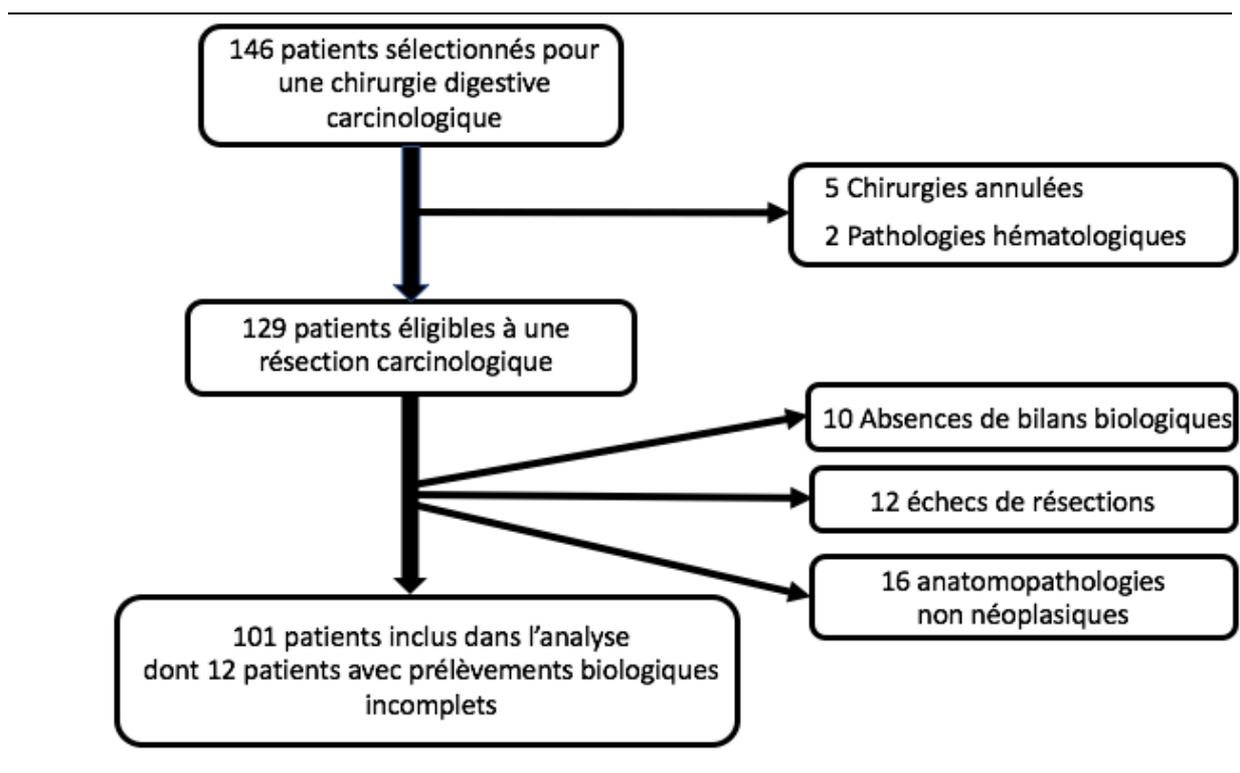
Le comité d'éthique de la SFAR a émis un avis favorable le 4 avril 2016, la CNIL le 11 février 2016, et le CCTIRS du 11 avril 2016 (Annexes 2,3,4).

3. RESULTATS :

3.1 Description de la population :

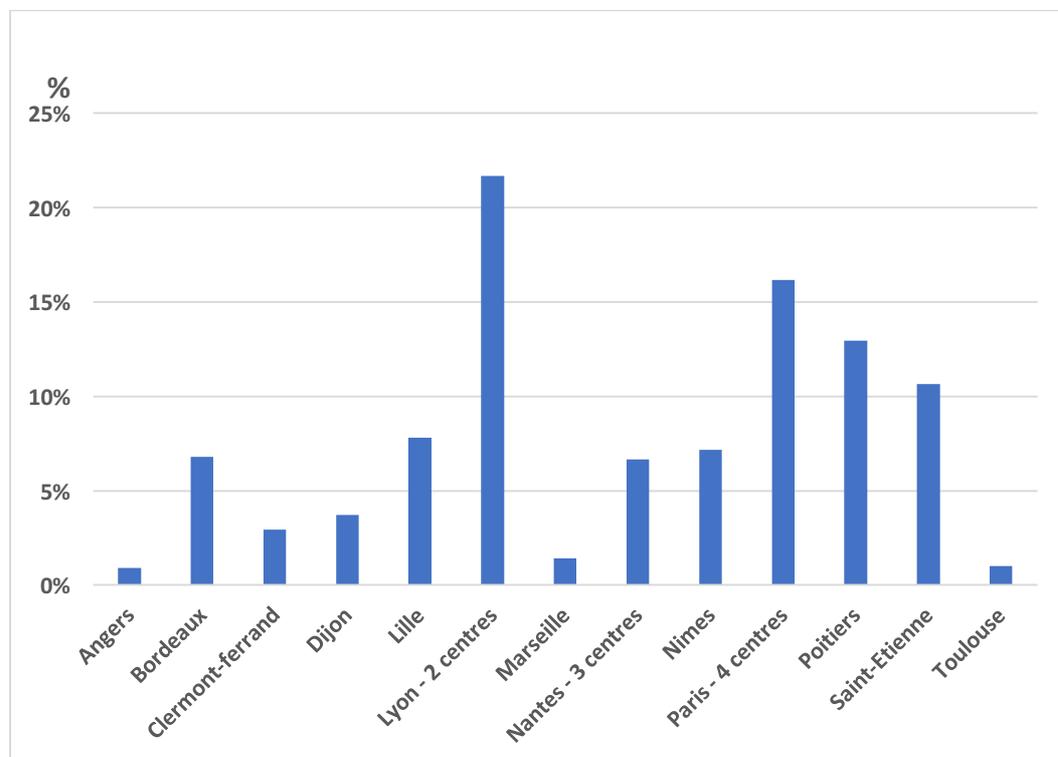
Lors de cette étude observationnelle prospective multicentrique, 146 patients devant bénéficier d'une chirurgie digestive carcinologique ont été inclus consécutivement entre le 23 Août 2016 et le 15 janvier 2017 au CHU de Poitiers permettant de constituer une Cohorte du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (CCHUP). Seul 101 patients ont été retenus dans l'analyse finale, car 12 patients n'ont pas pu bénéficier d'une résection carcinologique complète, 16 patients ne présentaient pas d'arguments histologiques en faveur d'une étiologie néoplasique, et 10 patients n'avaient pas eu de bilan à l'entrée (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux de la CCHUP



Parallèlement, les résultats de la Cohorte Nationale « EVALYMPH » Modifiée (« CNEM ») sont présentés en excluant les patients de la CCHUP. La CNEM est donc constitué de 18 centres hospitaliers français représentant 53% de la cohorte « EVALYMPH » ayant bénéficié d'une chirurgie digestive carcinologique soit 674 patients inclus du 20 avril 2016 au 30 avril 2017.

Figure 2 : Répartition des inclusions CCHUP et CNEM (18 centres), n =775 :



Pour ce qui concerne la CCHUP, l'âge moyen des sujets étaient de 68 ± 10 ans, le plus jeune avait 35 ans et le plus âgé 90 ans. La population comprenait 60% d'hommes et 40% de femmes. On notait un surpoids moyen majoritaire chez les femmes avec un IMC à 27 ± 4 Kg/m². La classification ASA répartissait la population principalement en deux groupes, selon le score ASA II (47%) et ASA III (49%). Alors que 98% des patients avaient un indice de performance OMS préopératoire à 0 ou 1. Les autres caractéristiques de la population EVALYMPH (n=775) devant bénéficier d'une chirurgie digestive carcinologique c'est-à-dire la CCHUP (n=101) et la CNEM (n=674) sont détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (n=775)

	CCHUP (n = 101)	CNEM* (n = 674)
Age ---années		
Femmes	69 ± 10	64 ± 13
Hommes	67 ± 11	66 ± 11
Sexe		
Femmes ---n. (%)	60 (60)	370 (55)
Hommes --- n. (%)	41 (40)	303 (45)
IMC** --- Kg/m²		
Femmes	27 ± 4	26 ± 5
Hommes	25 ± 4	26 ± 4
Classification ASA***		
I --- n. (%)	3 (3)	89 (13)
II --- n. (%)	47 (47)	397 (57)
III --- n. (%)	49 (49)	178 (26)
IV --- n. (%)	1 (1)	9 (1)
Indice de performance OMS****		
0 --- n. (%)	49 (49)	255 (38)
1 --- n. (%)	49 (49)	262 (39)
2 --- n. (%)	3 (2)	57 (8)
3 --- n. (%)	0	6 (1)
4 --- n. (%)	0	2 (0)
Perte récente de poids > 10% --- n. (%)	8 (8)	137 (20)
Albuminémie préopératoire --- g/L	43 ± 4	39 ± 6
Score de Charlson***** moyen ± écart-type	5 ± 3	5 ± 3
Infection préopératoire < 7 jours ---n. (%)	0	30 (4)
Diabétique traité --- n. (%)	19 (19)	93 (13)
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive --- n. (%)	11 (11)	41 (6)
Cirrhotique --- n. (%)	12 (12)	27 (4)
Insuffisance rénale dialysée ---n. (%)	3 (3)	3 (0,5)
Classification cancer en stade selon les sociétés savantes		
Stade I ---n. (%)	11 (12)	30 (4)
Stade II ---n. (%)	45 (44)	265 (41)
Stade III --- n. (%)	19 (19)	141 (22)
Stade IV --- n. (%)	26 (25)	212 (33)
Tabagisme actif --- no. (%)	16 (16)	83 (12)

* 18 centres hospitaliers « EVALYMPH » ne comprenant que chirurgie digestive et excluant la CCHUP.

** Indice de Masse Corporelle : poids en (Kg)/ taille² (m)².

*** Score ASA est compris entre 1 et 6 permettant une évaluation de l'état de santé préopératoire.

**** Indice de performance de l'organisation mondiale de la santé est compris entre 0 et 5 permettant d'évaluer la capacité fonctionnelle des patients atteints du cancer.

***** Score de Charlson est compris entre 0 et 37, c'est un score prédictif de co-morbidité à 1 an.

Les différents traitements peropératoires comme les thérapeutiques néo-adjuvantes à visée curative, mais aussi les traitements anti-inflammatoires sont recensés dans le Tableau 2. Une chimiothérapie a été réalisée dans les 6 mois préopératoire chez 37% des patients, alors que 13% ont eu également une radiothérapie adjuvante, seule 5% des patients ont bénéficié d'une radiothérapie exclusive.

L'immunonutrition de type Oral Impact® a été prescrite chez 67% des patients au cours de la semaine préopératoire. Cependant 8% des patients présentaient une perte de poids de plus de 10% dès le début de leur prise en charge.

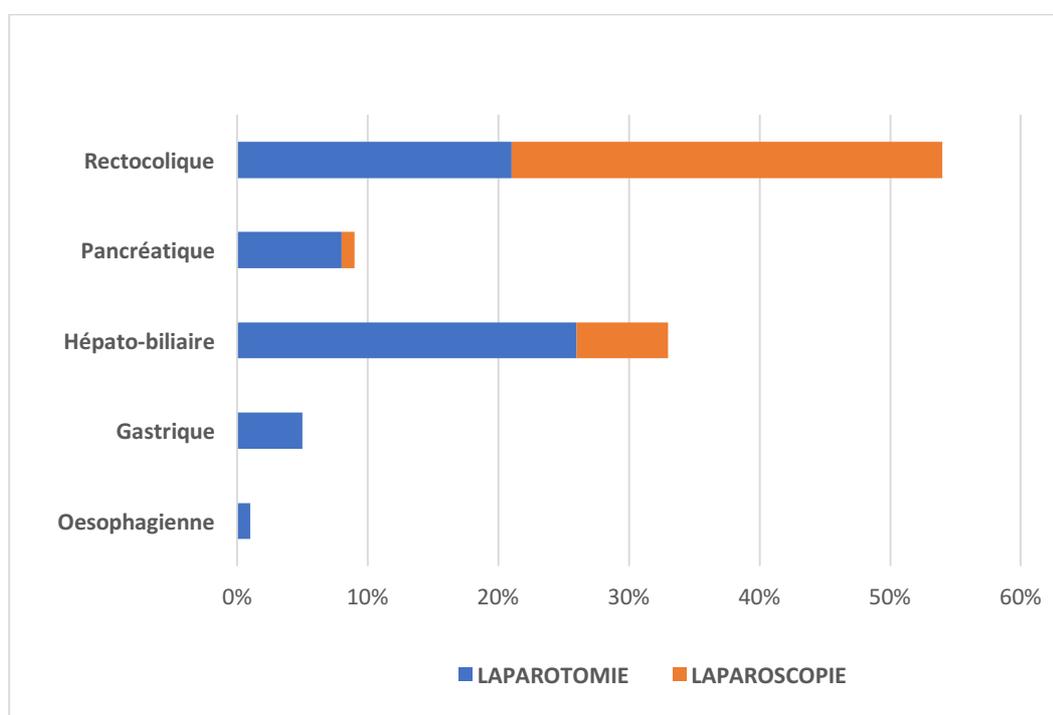
Tableau 2 : Caractéristiques de la population selon le traitement préopératoire

	CCHUP (n=101)	CNEM (n= 674)
Chimiothérapie récente < 6mois --- n. (%)	37 (37)	383 (56)
Radiothérapie récente < 6 mois --- n. (%)	18 (18)	70 (10)
Corticothérapie préopératoire < 7 jours --- n. (%)	2 (2)	12 (2)
- ≥ 1mg/kg	0	2 (0)
- < 1mg/Kg	2 (2)	10 (1)
Anti-inflammatoire non-stéroïdien < 7 jours --- n. (%)	0	17 (3)
Immunonutrition (ORAL IMPACT®) ---n. (%)	67 (67)	315 (49)
Sondage urinaire à demeure --- n. (%)	0	41 (6)

La chirurgie carcinologique la plus fréquemment pratiquée pour la CCHUP était la chirurgie recto-colique (54%), suivie de la chirurgie hépatobiliaire (33%), pancréatique (9%), gastrique (5%) puis œsophagienne (1%) sur la période d'inclusion avec une majorité de laparotomie 60%. (Figure 3)

Pour la CNEM la répartition était la suivante : chirurgie recto-colique (47%), hépatobiliaire (17%), pancréatique (13%), gastrique (9%), œsophagienne (8%) et duodéno-iléale (6%).

Figure 3 : Répartition des différentes chirurgies de la CCHUP, avec la voie d'abord.



L'anesthésie générale a été associée dans plus de 90% des cas à une analgésie per ou post-opératoire par anesthésie locorégionale (67%) comprenant les anesthésies péridurales en majorité (40%) et les infiltrations réalisées par l'équipe chirurgicale (11%) ou une injection intraveineuse continue de xylocaïne (26%). Les caractéristiques de la prise en charge peropératoire sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques de la prise en charge peropératoire

	CCHUP (n= 101)	CNEM (n= 674)
Voie d'abord chirurgicale ---n. (%)		
Laparotomie	59 (59)	480 (72)
Laparoscopie	41 (41)	181 (27)
Anesthésie générale ---n. (%)		
Entretien propofol IV	0	148 (22)
Entretien gaz halogénés	101 (100)	526 (78)
Anesthésie locorégionale --- n. (%)	67 (67)	337 (51)
Péridurale Thoracique	45 (54)	212 (31)
Péridurale Lombaire	4 (4)	51 (7)
Cathéter d'infiltration chirurgicale	9 (9)	1(0)
Infiltration paroi abdominale	8 (8)	64 (9)
Transverse Abdominal Plan Block	1 (1)	9 (1)
Xylocaïne intraveineuse ---n. (%)	26 (26)	323 (48)
Antibioprophylaxie --- n. (%)	101 (100)	660 (98)
Fraction inspirée en oxygène moyenne ± écart type ---%	48 ± 7	52 ± 10
Utilisation du NO2 ---n. (%)	0	35 (5)
Température moyenne en fin d'intervention --- degré °C	36,2 ± 0,5	36,3 ± 0,8
Durée médiane de la chirurgie --- minutes	170 [130-248]	253 [179-369]
Durée médiane de l'anesthésie --- minutes	223 [176-307]	330 [240-460]
Transfusion per ou post-opératoire immédiat --- n. (%)	2 (2)	80 (12)

3.2 Description des infections post-opératoires :

Lors de leur hospitalisations, 19% des patients de la cohorte EVALYMPH ayant bénéficié d'une chirurgie digestive carcinologique ont présenté un sepsis (n=148/775) soit 38% de sepsis dans la CCHUP (n=38/101) et 16% dans la CNEM (n=110/674).

La survenue du sepsis a été constatée avec un délai médian de 5 jours post-opératoire [2- 6 jours] dans la CNEM et la CCHUP (Tableau 4).

Les sepsis de la cohorte EVALYMPH ont évolué vers un choc septique dans 19% des cas (n=28/148), avec respectivement 5% (n = 2/38) d'entre eux dans la CCHUP contre 24% (n=26/110) pour CNEM. Une reprise chirurgicale a été nécessaire pour 8% (n = 8/101) des patients de la CCHUP avec un délai médian de ré-intervention à 5 jours [4 - 5 jours] contre 12% (n=81/674) pour la CNEM avec un délai médian de 7 jours [5 – 13 jours].

Tableau 4 : Complications infectieuses lors de l'hospitalisation et délai de survenue

Types de complications	CCHUP (n= 101)	CNEM (n= 674)	Délai de survenue médian CCHUP [Q1 – Q3]
SRIS ---n. (%)	61 (60)	183 (27)	2 [1 - 5]
SEPSIS ---n. (%)	38 (38)	110 (16)	5 [2 - 6]
Choc septique ---n. (%)	2 (2)	26 (4)	6 [5 - 6]
Infection du site opératoire	15 (15)	76 (11)	7 [6 - 10]
- Superficielle ---n. (%)	4 (4)	11 (1,5)	
- Profonde ---n. (%)	9 (9)	62 (9)	
Péritonite secondaire	4 (4)	39 (6)	6 [5 - 10]
- Abscesses d'organes ---n. (%)	5 (5)		
Autres infections : ---n. (%)	8 (8)	52 (8)	6 [5 - 9]
Pneumopathie ---n. (%)	4 (4)	31 (4)	7 [5-9]
Infection urinaire ---n. (%)	8 (8)	76 (11)	6 [5-9]
Hémocultures positives	3	nc	
Non documentées ---n. (%)	15 (15)	nc	

Une représentation graphique des 148 sepsis survenus chez l'ensemble des patients (CCHUP et CNEM) au cours de l'hospitalisation est représentée en fonction des différents types de chirurgie en Annexe 5.

Chez 13 patients de la CCHUP a été mis en évidence une documentation bactériologique que ce soit par hémocultures (n=3/101) ou par prélèvements sur le site infectieux, la flore retrouvée était digestive composée de *Escherichia coli* pour plus de la moitié des prélèvements ou sous forme multi-bactérienne avec (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides ovatus*, *Pseudomonas aeruginosa*).

3.3 Lymphopénie et complications infectieuses :

Au cours de l'hospitalisation, une lymphopénie a été constatée chez 60% (n=464/775) des patients et la survenue d'un sepsis chez 19% (n=147/775) des patients.

Nous avons donc réalisé une analyse de la cohorte globale (CCHUP et CNEM) entre la présence d'une lymphopénie lors des prélèvements à l'entrée et le premier jour post-opératoire (J-1 ou J0 et J1) et la constatation d'une complication infectieuse de type sepsis au cours de l'hospitalisation (Tableau 5). 11% (n=82/368) des sepsis ont été retrouvés chez des

patients lymphopéniques contre 8% (n=65/407) chez des patients non lymphopéniques de façon significative (p = 0,025) lors des bilans biologiques de J0 et J1.

Nous avons retrouvé une différence significative similaire lorsque l'on recherchait si la survenue d'une lymphopénie précoce, c'est-à-dire entre J0 et J3, pouvait être associée à la survenue d'un sepsis postopératoire déclaré lors de l'hospitalisation (Tableau 6). Ce fut le cas pour 13% des patients avec un sepsis associé à une lymphopénie *versus* 6% des patients avec un sepsis sans lymphopénie entre J0 et J3 (p = 0,004).

Tableau 5 : Proportion de sepsis lors de l'hospitalisation en fonction de la survenue d'une lymphopénie (< 1G/L) entre J0 et J1 chez 775 patients. (p = 0,025)

	AVEC SEPSIS (n=147)	SANS SEPSIS (n=628)
Avec lymphopénie (n=368)	82 (11%)	286 (37%)
Sans lymphopénie (n=407)	65 (8%)	342 (44%)

Tableau 6 : Proportion de sepsis lors de l'hospitalisation en fonction de la survenue d'une lymphopénie (< 1G/L) de J0 à J3 chez 775 patients. (p = 0,004)

	AVEC SEPSIS (n=147)	SANS SEPSIS (n=628)
Avec lymphopénie (n=429)	97 (13%)	332 (43%)
Sans lymphopénie (n=346)	50 (6%)	296 (8%)

3.4 Analyse des durées d'hospitalisation :

La durée médiane d'hospitalisation pour les patients de la CCHUP était de 8 jours [6 – 10 jours] avec 10% (n=10/101) des patients bénéficiant d'une surveillance en post-opératoire immédiat en unité de soins continus ou réanimation contre 47% (n=321/674) pour la CNEM qui avait une durée d'hospitalisation médiane de 12 jours [8 – 18 jours].

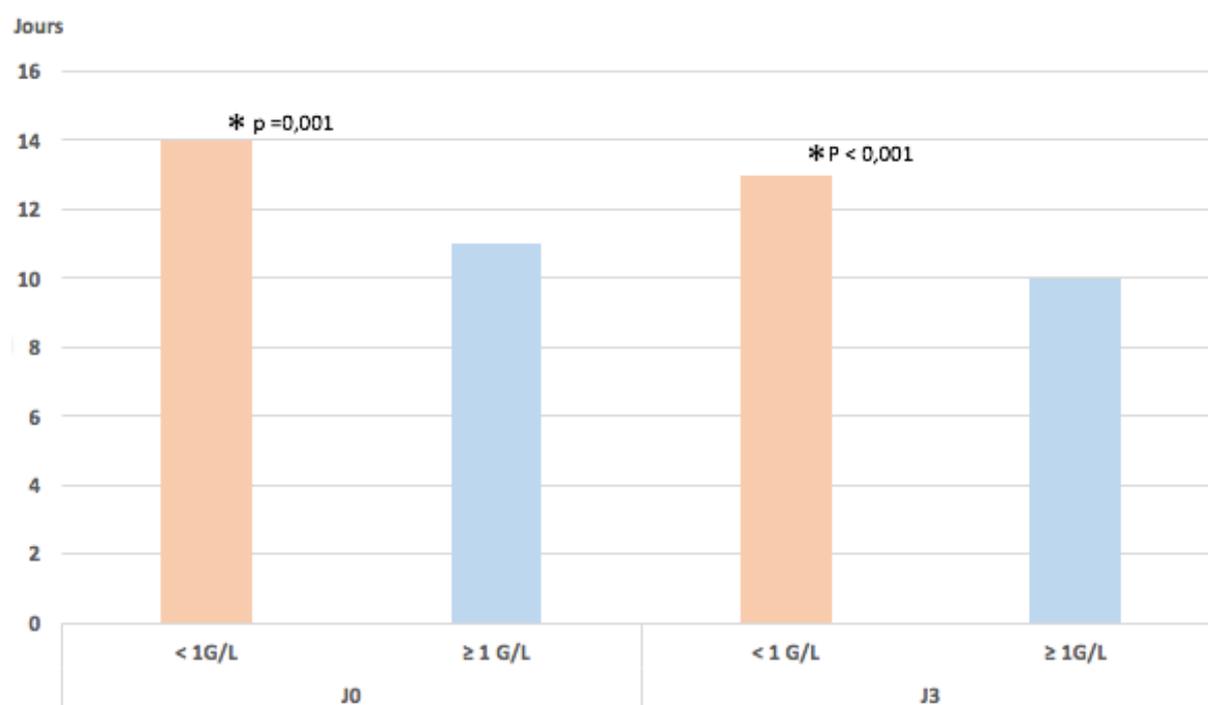
Le taux de réadmission secondaire en unité de soins continus ou réanimation était de 4% (n=4/101) pour la CCHUP contre 6% (n=38/674) pour la CNEM. (Tableau 7).

Tableau 7 : Suivi de la cohorte au cours de l'hospitalisation

	CCHUP (n= 101)	CNEM (n=674)
Nombre de séjours USC ou Réanimation en post-opératoire immédiat --- n.(%)	10 (10)	321 (47)
- Durée médiane ; [Q1 - Q3] --- jours	1 [1 - 2]	4 [2 - 6]
Nombre de séjours USC ou Réanimation après un retour dans le service --- n. (%)	4 (4)	38 (6)
- Durée médiane ; [Q1 - Q3] --- jours	8 [6 - 10]	5 [3 - 10]
Durée médiane d'hospitalisation [Q1 - Q3] --- jours	8 [6 - 14]	12 [8 - 18]
Décès intra-hospitalier --- n. (%)	1 (1)	11 (1,5)

Les patients avec une lymphopénie préopératoire (21% - n=142/677) ont eu une durée d'hospitalisation médiane de 14 jours [9 – 21 jours] plus longue par rapport aux patients sans lymphopénie (79% - n=535/677) (11 jours [7 – 17]) (p = 0,001). Il existait également une différence significative en défaveur des patients qui présentaient une lymphopénie à J3 (45% - n=284/632) (Figure 5).

Figure 5 : Durée médiane d'hospitalisation selon le taux de Lymphocytes à J0 et J3.



3.5 Etude de la lymphopénie post-opératoire :

A l'issu des différents prélèvements, le taux de lymphocytes était minimal à 24 heures de la chirurgie, avec une diminution de - 31% par rapport à la valeur de référence. Cette diminution du taux de lymphocytes qui tend à se corriger à partir de J3 perdure jusqu'à la fin de la période de surveillance correspondant à J8 avec une diminution de - 16% par rapport à la valeur de référence. (Tableau 8 et Figure 7)

Figure 7 : Variation du taux de lymphocytes chez les l'ensemble des patients (n =775) de J0 à J8 en fonction de la valeur initiale.

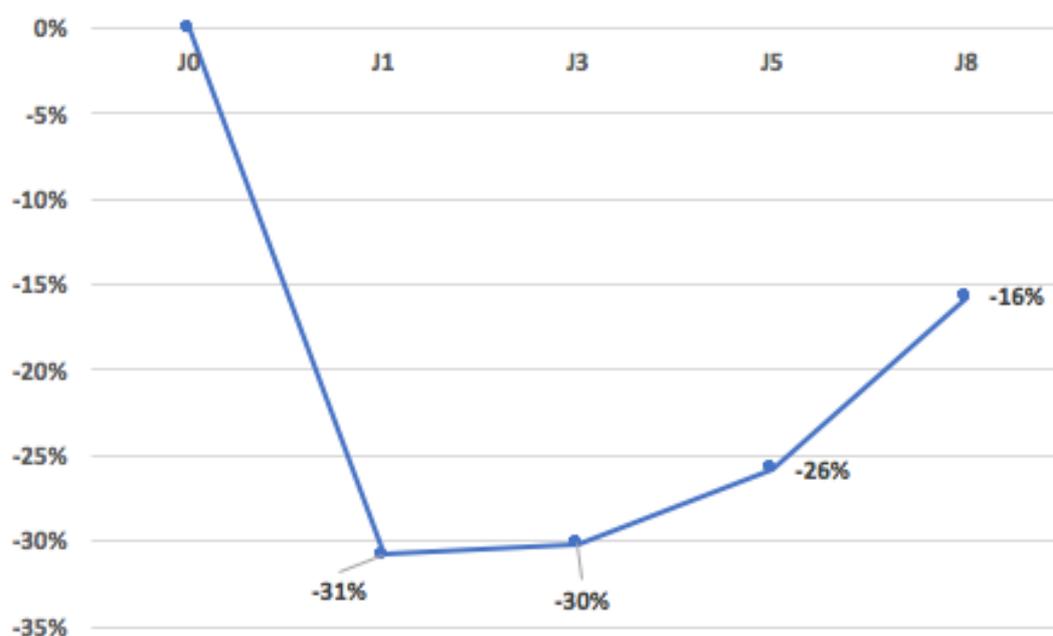


Tableau 8 : Taux de lymphocytes et pourcentage de lymphopénie de J0 à J8 chez l'ensemble des patients (n=775).

	J0	J1	J3	J5	J8
Nombre de patients avec un prélèvement	726	704	648	601	441
Pourcentage de patients lymphopéniques	20%	47%	45%	43%	33%
Taux moyen de lymphocytes (G/L)	1,59	1,10	1,11	1,18	1,34
Taux de lymphocytes (Ecart Type)	± 0,75	± 0,68	± 0,57	± 0,83	± 0,77

Le type de chirurgie réalisée ne permettait pas de mettre en avant une différence de cinétique sur le taux de lymphocytes lors des prélèvements biologiques de J-1 à J8. (Annexe 6), Il n'existait pas non plus de différence sur la survenue d'une lymphopénie à J1 et J3 en fonction de la voie d'abord chirurgicale que ce soit par laparotomie ou laparoscopie.

Les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie dans les six derniers mois avaient un taux médian de lymphocytes à J0 supérieur aux patients sans chimiothérapie de 1,60 G/L [1,10 – 2,05] contre 1,40 G/L [1,00 – 2,00] ($p=0,015$), avec une proportion de patients lymphopéniques plus importante chez les patients sans chimiothérapie à J0 (22% contre 15%, $p < 0,001$) persistant de J0 à J8.

Lorsque que les analgésies péri-opératoire ont été différentes, c'est-à-dire analgésie péri-médullaire, ou xylocaïne intraveineuse continue ou autres anesthésies loco-régionales (cathéter d'infiltration et infiltration chirurgicale) le taux de lymphocytes suivait une cinétique comparable au cours du temps. (Annexe 7).

3.6 Lymphopénie et réadmission secondaire :

Il a été constaté une réadmission en réanimation ou unité de soins continus secondaire chez 6% des patients ($n=40/673$), dont 2% d'entre eux étaient lymphopéniques à J0. Il n'a pas été retrouvé de rapport entre une lymphopénie préopératoire et une réadmission secondaire (Tableau 9).

Tableau 9 : Réadmission secondaire en USC ou réanimation fonction de la présence d'une lymphopénie à J0 ($p=0,072$)

	Lymphopénie ($n=143$)	Sans Lymphopénie ($n=530$)
Réadmission secondaire ($n=40$)	13 (2%)	27 (4%)
Poursuite hospitalisation en service de chirurgie ($n=633$)	130 (20%)	503 (74%)

4. DISCUSSION :

4.1 Restitution des principaux résultats de l'étude :

Nous avons inclus sur 5 mois au CHU de Poitiers (CCHUP) 13% (n=101) des patients appartenant à la cohorte EVALYMPH (n=775) devant bénéficier d'une chirurgie digestive carcinologique, les 87% (n=674) des patients restants étant constitués sur une année d'inclusions continus dans 18 centres (CNEM).

La CCHUP et la CNEM étaient majoritairement composées d'hommes à respectivement 60% et 55%, avec un âge moyen de 68 ans et de 65 ans, sans autres différences significatives sur les autres critères notamment concernant, l'IMC, la classification ASA, la classification OMS ou le score de Charlson.

Les chirurgies les plus fréquemment pratiquées dans la CCHUP par ordre décroissant étaient la chirurgie colorectale (54%), hépatobiliaire (33%), pancréatique (9%), gastrique (5%) et œsophagienne (1%). La Laparotomie était la voie d'abord principale dans cette analyse pour 61% des interventions chirurgicales digestives, sauf pour la chirurgie colorectale où la laparoscopie prédominait avec 63% des voies d'abord. *A contrario* dans la CNEM, la chirurgie œsophagienne était une activité huit fois plus importante, la chirurgie gastrique deux fois plus représentée, et pour la chirurgie hépatobiliaire et colorectale, l'activité était moindre, ce qui expliquait un taux de laparotomie supérieur dans la CNEM à 72%.

Les patients ont bénéficié dans 93% des cas d'une analgésie par anesthésiques locaux en plus d'une analgésie traditionnelle multimodale pour la CCHUP *versus* 98% dans la CNEM. Il existe une nette prédominance pour l'anesthésie péridurale dans la CCHUP que dans la CNEM avec respectivement 49% contre 38% et pour l'infiltration d'anesthésiques locaux avec 18% contre 10% au dépend de la xylocaïne intraveineuse, 26% contre 48%.

Nous avons retrouvé dans la cohorte globale (n=775) une association entre la présence d'une lymphopénie lors des prélèvements de J-1 et J1 et le diagnostic d'un sepsis lors de l'hospitalisation. 11% de la population lymphopénique a eu un sepsis *versus* 8% de la population non lymphopénique (p = 0,025). Une association également significative (p=0,004)

a été retrouvée lorsque nous avons l'apparition d'une lymphopénie entre J-1 et J3 et un sepsis au cours de l'hospitalisation 13% des patients lymphopéniques entre J-1 et J3 avaient un sepsis par la suite contre 6% des patients non lymphopéniques.

De plus, nous avons mis en évidence une prolongation significative de 3 jours d'hospitalisation supplémentaires sur la cohorte globale lorsque les patients présentaient une lymphopénie préopératoire ($p=0,001$) ou une lymphopénie isolée à J3 ($p < 0,001$).

Il existait une différence sur la durée médiane d'hospitalisation de 4 jours entre nos deux cohortes avec 8 jours [6–14 jours] pour la CCHUP contre 12 jours [8-18 jours] pour la CNEM ($p < 0,05$). Le recours à l'hospitalisation en unité de soins continus ou réanimation dès la sortie du bloc opératoire était de 10% dans la CCHUP *versus* 47% pour la CNEM ($p < 0,05$), sans augmenter la nécessité d'une hospitalisation secondaire après un retour en service de chirurgie traditionnelle dans le groupe CCHUP 4% *versus* 6%.

Parallèlement, nous avons observé une variation importante du taux de lymphocytes au cours de la période post-opératoire avec une décroissance maximale observée à J1 (-31%) soit une chute moyenne du taux de lymphocytes de 0,49 G/L, ce qui majore la proportion de patients lymphopéniques de 20% à J0 pour atteindre 47% à J1 toutes chirurgies confondues.

4.2 Différences retrouvées entre CCHUP et CNEM

L'une des différences entre les cohortes CCHUP et CNEM réside dans une proportion plus importante de chirurgies jugées comme lourdes dans la CNEM, la chirurgie œsophagienne et gastrique 17% contre seulement 6% dans la CCHUP. Cette différence pourrait expliquer en partie un recours à l'hospitalisation en unité de soins continus ou réanimation en postopératoire beaucoup plus fréquent dans la CNEM (47% des patients dans la CNEM contre seulement 10% pour CCHUP). Il n'y a ce jour pas de recommandations formelles sur le lieu de surveillance post-opératoire requis en fonction des différents types d'interventions, ainsi cette différence d'orientation dépend probablement plus de l'organisation de la structure hospitalière que d'une réelle différence entre nos patients.

On peut aussi suggérer que le type de chirurgie hépatique réalisé n'a pas été assez décrit car une hépatectomie partielle ne représente pas le même taux de complications et n'incite pas à la même surveillance ni au même taux de complications que la chirurgie hépatique pour radiofréquence.

Le taux d'hémorragie peropératoire était plus important dans la CNEM avec un taux de transfusion avant la sortie de salle de surveillance post-interventionnelle de 12% contre seulement 2% pour la CCHUP. Nous savons que la transfusion sanguine peut augmenter la durée d'hospitalisation et favoriser la survenue d'un événement infectieux (54) cela peut expliquer en partie la différence de durée d'hospitalisation de presque 4 jours supplémentaires pour la CNEM (12 jours) par rapport à la CCHUP (8 jours).

Nous n'avons pas non plus authentifié de différence concernant la diminution des lymphocytes en fonction de la voie d'abord chirurgicale alors que la littérature suggère une diminution de l'immunité lors des chirurgies majeures par laparotomie (55). Mais le taux de sepsis était lui significativement plus important pour les patients bénéficiant d'une laparotomie, 15% *versus* 4% par laparoscopie ($p=0,040$) ; ce qui est comparable aux connaissances actuelles (56).

Concernant la survenue d'un sepsis, il apparaît plus important dans la CCHUP 38% contre 16% dans la CNEM. En regardant de plus près lorsque l'on s'attache aux réelles infections constatées, elles ne sont pas si différentes avec respectivement pour la CCHUP et CNEM : l'infection du site opératoire (15% *versus* 11%), les pneumopathies (4% chacune), les infections urinaires (8% *versus* 11%). Nous observons une surestimation diagnostique du sepsis dans la CCHUP du fait d'un nombre d'infections avérées similaire entre les deux groupes lors de l'hospitalisation.

4.3 Comparaison des résultats par rapport à la littérature :

Comme dans l'étude de *Pessaux et al.*, réalisée quinze ans plus tôt, nous avons des taux comparables d'infections au site opératoire avec 12,3% dans notre cohorte contre 13,3% (1), en l'absence de chirurgie colorectale dans l'étude de *Pessaux et al.*

La dernière étude de pratique nationale sur les infections du site opératoire de 2014 (57), référençant uniquement la chirurgie colorectale retrouvait 6,9% de complications infectieuses contre 9,7% dans la cohorte EVALYMPH, ce qui peut s'expliquer par une population EVALYMPH constituée uniquement de patients carcinologiques contre probablement moins de néoplasie dans la chirurgie colorectale habituelle. Dans l'étude des pratiques nationales, les patients présentaient généralement un score ASA plus faible c'est-à-dire avec moins de co-morbidités que dans notre population EVALYMPH (32% des patients avec un score ASA III ou IV contre 20% dans la cohorte d'évaluation des pratiques nationales). En ce qui concerne le taux de laparoscopie, il était similaire, voir même plus important dans la cohorte poitevine avec 41%.

Par ailleurs nous avons constaté une plus grande diminution du taux de lymphocytes post-opératoire à J1 de l'ordre de - 31% alors que dans la littérature ce taux diminue habituellement de 10% (7). En revanche, nous avons trouvé une rémanence de l'effet anesthésio-chirurgical sur la population lymphocytaire, qui persistait sur l'immunité bien au-delà de la chirurgie avec un taux de lymphocytes toujours inférieur à - 16% de la valeur préopératoire à J8 ce qui confirme les données de la littérature allant jusqu'à trois semaines (8,9). Comme nous l'avons vu précédemment, la diminution du taux de lymphocytes devrait aboutir à la survenue plus fréquente d'infections. Ainsi *Gennari et al.* avaient déjà retrouvé au sein d'une petite cohorte de 33 patients, l'association d'une lymphopénie en post-opératoire et la survenue d'un sepsis avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 94% (24). C'est effectivement le cas dans notre étude sur la population ayant bénéficié d'une chirurgie digestive lourde, lorsque la lymphopénie était présente en préopératoire (J-1 ou J0 et ce jusqu'au troisième jours post-opératoire).

L'utilisation d'une analgésie par anesthésie locorégionale ou injection intraveineuse continue de xylocaïne n'a pas permis de mettre en évidence une moindre diminution du taux

de lymphocytes entre les différentes techniques de façon significative alors que l'utilisation d'opiacés est connue pour avoir une action directe sur l'immunité cellulaire (13).

La chirurgie par laparotomie ou laparoscopie n'a pas permis de souligner de différence du taux de lymphocytes, alors que la littérature prône l'utilisation de la chirurgie mini-invasive pour diminuer l'impact sur l'effet immunosuppresseur (23), ceci permettant également de diminuer les durées d'hospitalisations et donc les complications infectieuses post-opératoires. En revanche pour la cohorte avec laparoscopie, on retrouve une diminution du nombre de SRIS, de sepsis mais également une reprise de l'alimentation plus rapide et ainsi d'une hospitalisation plus brève comme le suggéraient *Vlug et al.* dans une étude sur la réhabilitation précoce (58).

Dans la période préopératoire, 49% des patients ont bénéficié d'une immunonutrition par Oral-impact® afin d'optimiser la durée de séjour (59), et ce qui a été observé dans notre étude avec une durée de séjour raccourci de une journée pour le groupe Oral-impact®. La proportion de patients connus dénutris dans les études varie de 10 à 30%, un taux comparable à notre étude avec 19% de patients ayant une hypoalbuminémie < 30g/L la veille de l'intervention. Il est peut-être intéressant de nous interroger sur la nécessité de réaliser à titre systématique un bilan biologique comprenant une albuminémie dès le diagnostic néoplasique connu afin d'optimiser la réserve protidique de nos patients et par conséquent de limiter ce facteur de risque d'infection post-opératoire comme le préconisent les recommandations de bonnes pratiques actualisées de 2010 de la SFAR (60). En effet, la prescription d'une supplémentation par oral impact®, n'est pas suffisante même si son taux de prescription dans la CCHUP (67%) est satisfaisante par rapport à la CNEM (49%).

La littérature récente est pauvre sur l'évaluation de la lymphopénie pré et post-opératoire comme facteur de la survenue de complications infectieuses. On peut s'appuyer sur l'étude de *Lodwick et al.* qui retrouve une proportion significative de complications de type abcès post-appendicectomie dans la population lymphopénique. Cette étude retrouve un risque d'abcès près de 5 fois supérieur si une lymphopénie préexiste à l'appendicectomie mais cette étude présente certaines limites : elle est monocentrique, rétrospective et réalisée en contexte d'urgence chez une population pédiatrique dont la valeur normale de lymphocytes

permettant de déterminer la lymphopénie est variable avec l'âge, rendant l'extrapolation de ses résultats difficiles à la population adulte(61).

En définitive, nous avons réussi à mettre en exergue une diminution du taux de lymphocytes au sein de notre cohorte de 775 patients mais également mis en avant une élévation du taux de sepsis chez les patients avec un taux de lymphocytes inférieur à 1G/L en pré et post-opératoire immédiat. Ceci étant en accord avec la physiopathologie, car les lymphocytes étant la pierre angulaire de l'immunité adaptative (61), leur abaissement entraîne un affaiblissement de la libération des cytokines, et par conséquent diminue le recrutement des polynucléaires neutrophiles. Dans le même temps cette diminution des polynucléaires neutrophiles oblige les lymphocytes à subir une apoptose accélérée, et conduit à une immunoparalysie aboutissant au développement d'infections. (62,63)

4.4 Limites de l'étude :

On note que lorsque l'on dissocie CCHUP (n=101) et CNEM (n=674), il y a une différence de SRIS d'un facteur deux, tout comme du sepsis qui peut s'expliquer par un manque de discernement dans l'utilisation de leurs définitions, qui est pourtant stricte et reproductible.

Il est probable que les centres CNEM ont utilisé la nouvelle définition du SRIS et du SEPSIS de 2016 (63) qui comprend moins d'items avec seulement l'obtention de 2 items ou plus pour être considéré en SRIS : une température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, une fréquence cardiaque $> 90/\text{minutes}$, une fréquence respiratoire $> 20/\text{minutes}$ ou une $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ et des Leucocytes $> 12\text{G/L}$ ou $< 4\text{G/L}$; et non celle du protocole visible en Annexe 4 datant de 2001 qui offre plus de critères avec notamment une glycémie $> 7,7\text{mmol/L}$ ou une altération des fonctions supérieures, un taux de lactate sanguin $> 2\text{mmol/L}$ ou un temps de recoloration capillaire > 2 secondes (26). Cette modification des définitions internationales entre l'écriture du protocole et la réalisation de l'étude a pu être un biais majeur quant à l'identification des sujets présentant un sepsis.

En plus d'une définition du sepsis probablement utilisée de façon hétérogène par les centres, la mise en place de l'antibiothérapie lors d'une suspicion de sepsis était laissée à l'appréciation des équipes chirurgicales au moins en ce qui concerne la CCHUP. Cependant, il y a une différence notable entre les groupes car pour la CNEM 47% des patients bénéficient d'un passage en USC ou réanimation avec une durée médiane de 4 jours [2 – 6 jours], contre seulement 10% des patients de la CCHUP avec une durée moyenne de 1 jour [1 – 2 jours].

La survenue du sepsis dans les deux cohortes a été constatée avec un délai médian de 5 jours [2 – 6 jours], il paraît possible qu'un biais lors de l'instauration d'une antibiothérapie survienne, ceci transformant le statut du patient d'un état de SRIS à un état de sepsis d'autant que 15% des infections du groupe CNEM restent non documentées.

L'antibioprophylaxie per-opératoire qui est un des facteurs majeurs dans la lutte contre les infections du site opératoire n'a été relevée que partiellement pendant l'étude ; seule son administration a été relevée et non le délai d'administration avant l'incision chirurgicale ni le délai des réinjections et ni si celles-ci étaient adaptées au type de chirurgies réalisées (1).

Nous aurions probablement dû en peropératoire comptabiliser les patients nécessitant de la noradrénaline, car nous savons qu'elle a une action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et sur le système nerveux central ; et par ce biais a une influence sur la circulation et la prolifération des lymphocytes, ainsi que sur la modulation de production de cytokines et l'activité fonctionnelle de différentes cellules lymphoïdes (11).

L'usage d'une titration morphinique en salle de surveillance post-interventionnelle aurait également dû être répertorié, car les opiacés ont une action bien connue *in vivo* pour médier les cellules de l'immunités (13), or le fait d'avoir un taux d'analgésie locorégionale élevé de l'ordre de 55%, ou une analgésie par xylocaïne intraveineuse de l'ordre de 47% a probablement permis de s'affranchir d'une titration morphinique en post-opératoire de chirurgie carcinologique (16,18).

4.5 La lymphopénie une vraie piste à suivre :

Finalement d'un point de vue physiopathologique même si les lymphocytes sont un réel chef d'orchestre pour l'organisation de la réponse immunitaire, actuellement, la lymphopénie étudiée seule ne peut probablement pas prédire une complication infectieuse. Néanmoins au vu de nos résultats, elle peut être un bon indicateur pour la surveillance des patients en post-opératoire ou la mise en place d'une stratégie diagnostique et l'introduction de thérapeutique comme l'antibiothérapie. Il semble légitime d'attendre les résultats finaux de l'analyse statistique complète de l'étude EVALYMPH regroupant la chirurgie carcinologique digestive et thoracique constituée de 1282 patients pour apporter un début de réponse fiable et solide au vu de la méthodologie utilisée afin de déterminer si oui ou non la lymphopénie peut prédire à elle seule la survenue d'un sepsis dès la phase préopératoire et post-opératoire immédiate.

Dans l'hypothèse d'une réponse négative, sans doute faudrait-il suivre le modèle de *Tanaka et al.* qui en 2016 se sont intéressés au ratio polynucléaires neutrophiles sur lymphocytes pour prédire la survenue d'une infection chez les patients en chirurgie gastrique néoplasique, vraisemblablement le fait d'avoir un ratio élevé augmenterait la probabilité de survenue d'une infection post-opératoire (64). Il semblerait donc légitime de prévoir ce type d'analyse de façon rétrospective avec la cohorte EVALYMPH dans un avenir proche afin d'obtenir peut-être une prédiction d'infection chez les patients néoplasiques.

5. CONCLUSION :

La chirurgie carcinologique digestive est une thérapeutique complexe et agressive qui implique une collaboration entre l'anesthésiste et le chirurgien tout au long de la prise en charge péri-opératoire. Les complications infectieuses sont redoutées et traquées par l'équipe médicale dès le post-opératoire immédiat, car elles sont le lit d'une morbi-mortalité importante. C'est la raison pour laquelle dépister le plus précocement possible la population la plus à risque de cette complication est un véritable enjeu de santé publique.

Nous avons constaté chez 775 patients ayant bénéficié d'une chirurgie digestive carcinologique, d'avril 2016 à avril 2017, une diminution du taux de lymphocytes dès le premier jour post-opératoire atteignant - 31% de la valeur initiale à J0 avec une persistance de cette décroissance jusqu'à J8.

Lors de cette analyse partielle de l'étude EVALYMPH (n=775/1282), il semble y avoir une surreprésentation du nombre de sepsis chez les patients présentant une lymphopénie en préopératoire et post-opératoire immédiat. Néanmoins il est raisonnable d'attendre l'analyse statistique multivariée avec l'intégralité des patients inclus soit 1282, afin d'établir un lien statistique fort entre la lymphopénie et la survenue d'une complication infectieuse ce qui permettra également d'apporter des éléments de la prise en charge chirurgicale et anesthésique qui pourraient influencer sur le taux de lymphocytes plasmatiques péri-opératoire.

6. ANNEXES :

6.1 Annexe 1 :

Centre: POITIERS

INFORMATIONS LIEES AU PATIENT

3 premières lettre du nom ...

2 premières lettre du prénom ..

Numéro OBSERVATION REDCAP (obtenu lors de la saisie informatique) :

Année de naissance :

SEXE : F M

TAILLE (cm) :

POIDS (kg) :

IMC (calcul automatique masse(Kg)/taille (m)² :

SCORE ASA: I II III IV V

Score de Charlson :

Tumeur solide métastatique	O	N
SIDA	O	N
Maladie hépatique modérée à sévère	O	N
Hémiplégie	O	N
Maladie rénale modérée à sévère	O	N
Diabète avec atteinte d'un organe cible	O	N
N'importe quelle tumeur	O	N
Leucémie	O	N
Lymphome	O	N
Infarctus du myocarde aigu	O	N
Insuffisance cardiaque congestive	O	N
Maladie vasculaire périphérique	O	N
AVC	O	N
Démence	O	N
Maladie chronique pulmonaire	O	N
Connectivite	O	N
Maladie ulcéreuse	O	N
Maladie hépatique légère	O	N
Diabète	O	N

PERFORMANCE STATUS OMS :

- **OMS 0** = personne normale – activité physique intacte- efforts possibles sans limitation.
- **OMS 1** = réduction des efforts – autonomie complète.
- **OMS 2** = personne encore autonome – se fatigue facilement – nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour.
- **OMS 3** = personne dépendante – levé possible- ne fait pas sa toilette seule.
- **OMS 4** = dépendance totale – quasi grabataire.

DIABETE TRAITE:	O	N
Insuline :	O	N
BPCO:	O	N
CIRRHOSE:	O	N
INSUFFISANCE RENALE DIALYSEE	O	N
TABAGISME ACTIF :	O	N
ALBUMINEMIE (g/l) :	O	N
PERTE de POIDS RECENTE d'au moins 10% :	O	N

ETAT IMMUNITAIRE PRE OPERATOIRE :

CHIMIOThERAPIE < 6 MOIS :	O	N
RADIOThERAPIE <6 MOIS :	O	N
IMMUNONUTRITION PRE OPERATOIRE (type Oral Impact®) :	O	N
SONDAGE A DEMEURE (préopératoire) :	O	N
Prise d'AINS dans les 7 jours précédant la chirurgie	O	N
Corticothérapie 7 jours précédant la chirurgie	O	N
Si OUI posologie :	≥ 1mg/kg	<1mg/kg
Corticothérapie per et post opératoire	O	N
Si OUI posologie :	≥ 1mg/kg	<1mg/kg
Pas d'infection pré-opératoire	O	N

CHIRURGIE

DATE DE LA CHIRURGIE : ../.. / 2016

Chirurgie digestive : O N
Oesophagienne, Gastrique, hépato-biliaire, pancréatique, duodéno-iléo-jéjunale, rectocolique (un choix à valider)

Chirurgie thoracique : O N
Pneumonectomie, bilobectomie, lobectomie, wedge resection (un choix à valider)

LAPARO-/THORACOTOMIE : O N
LAPARO-/THORACOSCOPIE : O N

DONNEES BIOLOGIQUES

NFP AUX DIFFERENTS TEMPS :	J-1/J0	J1	J3	J5	J8
LEUCOCYTES (G/l)					
MONOCYTES (G/l)					
POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES (G/l)					
POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES (G/l)					
LYMPHOCYTES (G/l)					
HEMATOCRITE					
PLAQUETTES					

COMPLICATIONS INFECTIEUSES : (pendant l'hospitalisation)

- **SRIS :** O N **date de survenue (.. / .. / 2016) :**

Au moins 2 des critères suivants :

- Température > 38,3°C OU < 36°C
- Fréquence cardiaque > 90 b/min
- Fréquence respiratoire > 20 c/min
- Glycémie > 7,7 mmol/l
- Leucocytes > 12000 /mm³ ou < 4000 /mm³ ou > 10 % de formes immatures
- Altération des fonctions supérieures
- Temps de recoloration capillaire > 2 s
- Lactatémie > 2 mmol/l

- **SEPSIS :** O N **date de survenue (.. / .. /2016) :**

- Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée

- **SEPSIS SEVERE :** O N **date de survenue (.. / .. / 2016) :**

- Sepsis + lactatémie > 4 mmol/l ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) :
 - Respiratoire PaO₂/FiO₂ < 300
 - Rénale : créatininémie > 176 micromol/l
 - Coagulation : INR > 1,5
 - Hépatique : INR > 4, bilirubine > 78 micromol/l
 - Thrombocytopenie : < 10⁵ /mm³
 - Fonctions supérieures : score de coma Glasgow < 13

- **CHOC SEPTIQUE :** O N **date de survenue (.. / .. /2016) :**

- Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire (20-40 ml/kg)

- **INFECTION DU SITE OPERATOIRE :** O N **date de survenue (.. / .. /2016)**

> **Infection superficielle de l'incision :** O N

- *Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, et affectant la peau (ou les muqueuses), les tissus sous-cutanés ou les tissus situés au dessus de l'aponévrose de revêtement, associée à au moins un des éléments suivants:*
 - *écoulement purulent de l'incision*
 - *micro-organisme associé à des polynucléaires neutrophiles à l'examen direct, isolé par culture obtenue de façon aseptique du liquide produit par une incision superficielle ou d'un prélèvement tissulaire.*
 - *ouverture de l'incision par le chirurgien et présence de l'un des signes suivants : douleur ou sensibilité à la palpation, tuméfaction localisée, rougeur, chaleur*

Une culture bactérienne négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas.

L'inflammation minime confinée aux points de pénétration des sutures ne doit pas être considérée comme une infection.

> **Infection profonde (de l'incision ou de l'organe-espace)** O N

- *Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention affectant les tissus ou organes ou espaces situés au niveau ou au dessous de l'aponévrose de revêtement, ou encore ouverts ou manipulés durant l'intervention, associée à au moins un des éléments suivants:*
 - *Ecoulement purulent provenant d'un drain sous-aponévrotique*
 - *Déhiscence spontanée de l'incision ou ouverture par le chirurgien et au moins un des signes suivants :*
 - *fièvre > 38°C*
 - *douleur localisée,*
 - *sensibilité à la palpation*

une culture négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas.

- *Abcès ou autres signes d'infection observés lors d'une réintervention chirurgicale, d'un examen histopathologique, d'un examen d'imagerie ou d'un acte de radiologie interventionnelle.*

• **PERITONITE SECONDAIRE :** O N **Date de survenue (.. / .. /2016)**

- Lâchage d'anastomose O N
- Lâchage de suture O N
- Lâchage de moignon O N
- Iatrogène : perforation per endoscopique, ou radiologie interventionnelle O N

• **AUTRE INFECTION :** O N **Date de survenue (.. / .. / 2016)**

- Abcès organe O N
- Abcès sous phrénique O N
- Pleurésie purulente O N
- Hémocultures positives O N

6.2 Annexe 2 :



Paris, le 4 Avril 2016

M. Serge MOLLIEUX

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2016 - 024

Monsieur,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé : Evaluation de la lymphopénie postopératoire comme facteur de risque d'infection postopératoire. Etude EVALYMPH.

Cette étude, prospective et observationnelle, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches biomédicales, au sens de l'Article L.1121-1-1 et l'Article R.1121-3.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Responsable du Comité d'éthique pour
la recherche en Anesthésie-Réanimation
Pr. JE. BAZIN

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JE. BAZIN', written in a cursive style.

6.3 Annexe 3 :

RÉCÉPISSÉ

**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À
UNE MÉTHODOLOGIE DE
RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration
1947388 v 0

du 11 avril 2016

Monsieur MOLLIEX Serge
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE SAINT-ETIENNE
DEPARTEMENT D'ANESTHESIE REANIMATION
DEPARTEMENT D'ANESTHESIE-REANIMATION,
HOPITAL NORD, AVENUE ALBERT RAIMOND -
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
SAINT-ETIENNE, 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX
02, FRANCE
42055 SAINT ETIENNE

À LIRE IMPÉRATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « Informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr

Organisme déclarant

Nom : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE SAINT-ETIENNE

N° SIREN ou SIRET :
264200304

Service : DEPARTEMENT D'ANESTHESIE REANIMATION

Code NAF ou APE :
8610Z

Adresse : DEPARTEMENT D'ANESTHESIE-REANIMATION, HOPITAL
NORD, AVENUE ALBERT RAIMOND - CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE SAINT-ETIENNE, 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX
02, FRANCE

Tél. : +33 4 77 12 09 22
Fax. :

Code postal : 42055

Ville : SAINT ETIENNE

Finalité : MR1 - Recherches biomédicales

Transferts d'informations hors de l'Union européenne : Non

Fait à Paris, le 11 avril 2016
Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

6.4 Annexe 4 :



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

**Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 16-118	
Intitulé de la demande :	Evaluation de la lymphopénie post opératoire comme facteur de risque d'infection post opératoire.
Responsable scientifique :	Serge MOLLIEUX CHU de Saint-Etienne, hôpital Nord Département d'Anesthésie-Réanimation Avenue Albert Raimond 42055 SAINT-ÉTIENNE Cedex 02
Demandeur :	Aurélié CHANNET CHU de Saint-Etienne Hôpital Bellevue Direction des Affaires médicales 25 Boulevard Pasteur 42100 Saint-Étienne

Dossier reçu le :	6 janvier 2016
Dossier examiné le :	11 février 2016

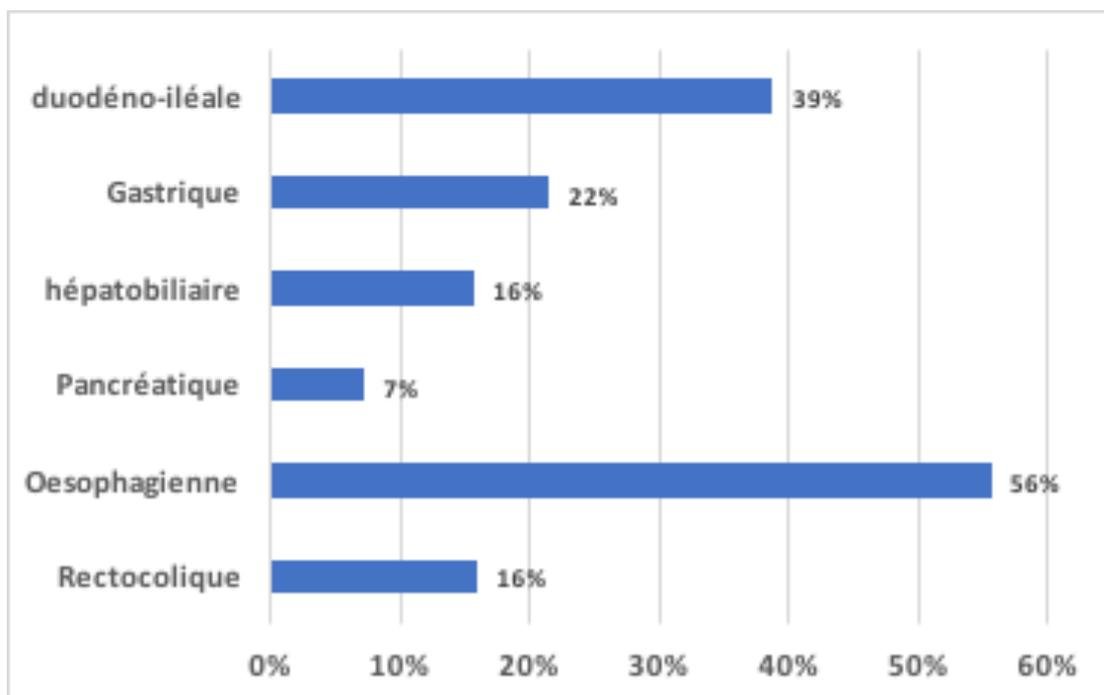
<u>Avis du Comité consultatif :</u> Avis favorable
<i>Toutefois, le comité demande de prendre en compte les remarques suivantes :</i> <ul style="list-style-type: none">- Préciser la composition du code patient.- Préciser le lieu et la durée de conservation de la table de correspondance.- La lettre d'information doit notifier le droit d'être informé des résultats globaux de l'étude.- Toujours concernant la lettre d'information, la liberté de refuser de participer à l'étude sans conséquence sur la prise en charge doit apparaître plus tôt dans le courrier.

Fait à Paris, le 17 février 2016

Jean-Louis Serre
Président du Comité consultatif

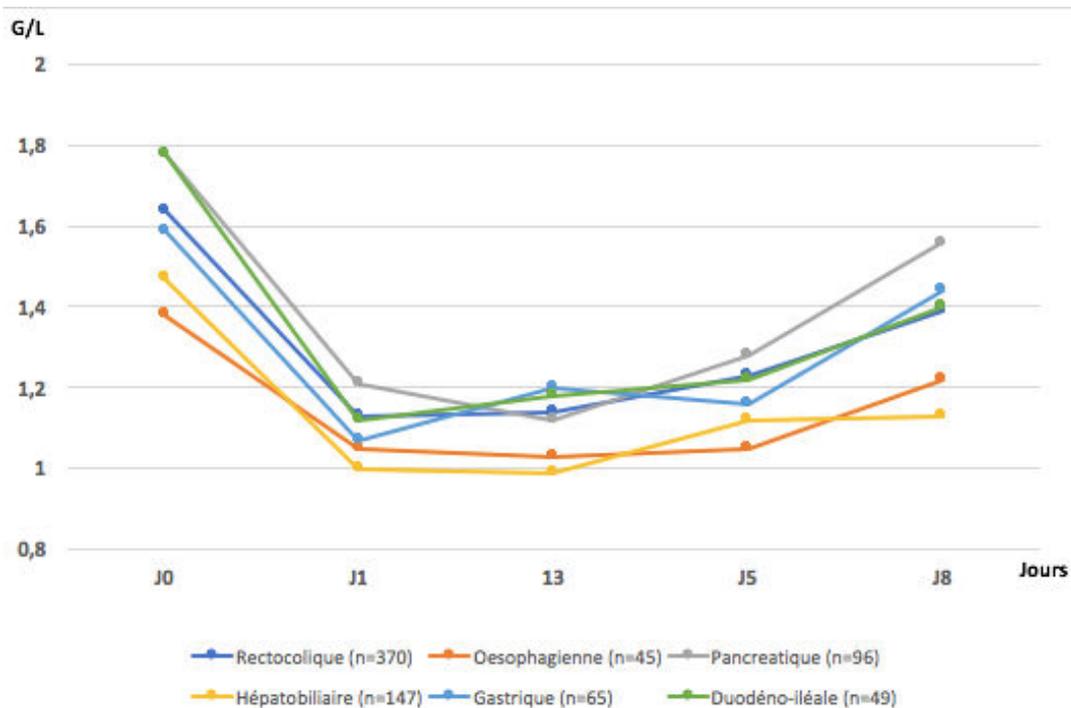
6.5 Annexe 5 :

Représentation des sepsis selon le type de chirurgie réalisée (n=148) :



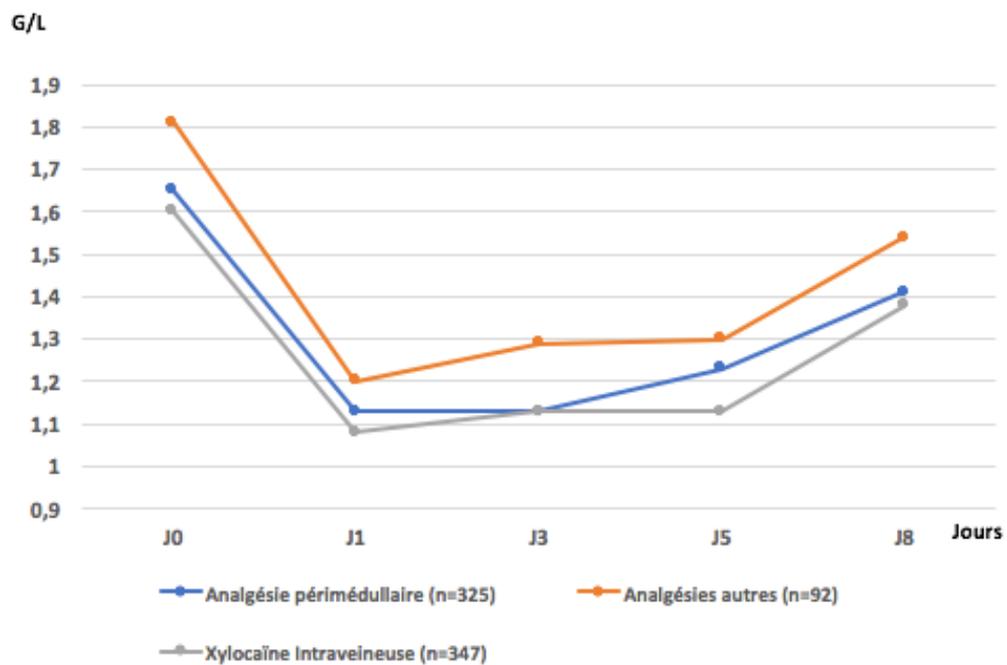
6.6 Annexe 6 :

Taux moyen de lymphocytes selon les chirurgies en fonction du temps (n=755) :



6.7 Annexe 7 :

Taux moyen de lymphocytes selon les analgésies peropératoires utilisées (n=755) :



7 . BIBLIOGRAPHIE :

1. Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay J-M, 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*. 1999 Nov;20(11):725–30.
4. Castro P de TO e, 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;11(2):89–93.
7. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2011 Feb;9(1):38–43.
8. Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T, et al. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*. 2000 Mar;127(3):329–36.
9. Takahashi J, Shono Y, Hirabayashi H, Kamimura M, Nakagawa H, Ebara S, et al. 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.
10. Kennedy BC, Hall GM. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Acta Anaesthesiol Belg*. 1999;50(4):205–9.
11. 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.
12. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008;22(3):263–77.
13. 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.

14. 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.
15. Kim WH, Jin HS, Ko JS, Hahm TS, Lee SM, Cho HS, et al. 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.
16. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg*. 2003 Sep;97(3):822–7.
17. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, et al. 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;97(5):640–6.
18. 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;98(2):196–203.
19. 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.
20. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, Morimatsu H, Takeda Y, Takahashi T, et al. 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.
21. 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):1086–1092, table of contents.
22. Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg*. 1985 Oct;72(10):771–6.
23. Griffith JP, Everitt NJ, Lancaster F, Boylston A, Richards SJ, Scott CS, et al. Influence of laparoscopic and conventional cholecystectomy upon cell-mediated immunity. *Br J Surg*. 1995 May;82(5):677–80.
24. 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.
25. Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ. Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery*. 1975 Sep;78(3):363–72.

26. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
27. 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*. 1999 Apr;20(4):250-278; quiz 279-280.
28. Wittmann DH. Intraabdominal infections--introduction. *World J Surg*. 1990 Apr;14(2):145–7.
29. McGeer A, Campbell B, Emori TG, Hierholzer WJ, Jackson MM, Nicolle LE, et al. Definitions of infection for surveillance in long-term care facilities. *Am J Infect Control*. 1991 Feb;19(1):1–7.
30. 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.
31. 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.
32. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Kikuchi A, Suzuki A, Takahashi S, et al. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1998 Nov;89(5):1125–32.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
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. Imai E, Ueda M, Kanao K, Kubota T, Hasegawa H, Omae K, et al. 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.
40. Aimaq R, Akopian G, Kaufman HS. Surgical site infection rates in laparoscopic versus open colorectal surgery. *Am Surg*. 2011 Oct;77(10):1290–4.
41. Pessaux P, Atallah D, Lermite E, Msika S, Hay J-M, Flamant Y, et al. Risk factors for prediction of surgical site infections in ‘clean surgery’. *Am J Infect Control*. 2005 Jun;33(5):292–8.
42. Chadli M, Rtabi N, Alkandry S, Koek JL, Achour A, Buisson Y, et al. [Incidence of surgical wound infections a prospective study in the Rabat Mohamed-V military hospital, Morocco]. *Med Mal Infect*. 2005 Apr;35(4):218–22.
43. Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ, et al. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J Infect Dis*. 2005 Apr 1;191(7):1056–62.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Höhne C, et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2008 Dec;101(6):781–7.
48. 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.
49. 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*. 2007 Feb;14(1):19–24.
50. 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.
51. 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.
52. 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):1014–1018; discussion 1018.

53. 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.
54. Chang C-C, Sun J-T, Chen J-Y, Chen Y-T, Li P-Y, Lee T-C, et al. Impact of Peri-Operative Anemia and Blood Transfusions in Patients with Gastric Cancer Receiving Gastrectomy. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2016;17(3):1427–31.
55. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol.* 2003 Oct;10(8):972–92.
56. Benlice C, Costedio M, Stocchi L, Abbas MA, Gorgun E. Hand-assisted laparoscopic vs open colectomy: an assessment from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program procedure-targeted cohort. *Am J Surg.* 2016 Nov;212(5):808–13.
57. doc_num.php [Internet]. [cited 2017 Jul 31]. Available from: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=10522
58. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg.* 2011 Dec;254(6):868–75.
59. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1999 Apr;134(4):428–33.
60. Chambrier C, Sztark F. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ». *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2011 Apr 1;30(4):381–9.
61. Lodwick DL, Cooper JN, Kenney B, Deans KJ, Minneci PC, Thakkar RK. Lymphocyte depression as a predictor of postoperative intraabdominal abscess after appendectomy in children. *J Pediatr Surg.* 2017 Jan;52(1):93–7.
62. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:19–48.
63. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801–10.
64. Mohri Y, Tanaka K, Toiyama Y, Ohi M, Yasuda H, Inoue Y, et al. Impact of Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Postoperative Infectious Complications on Survival After Curative Gastrectomy for Gastric Cancer: A Single Institutional Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(11):e3125.

RESUME

La chirurgie digestive à visée carcinologique est une thérapeutique agressive avec des procédures chirurgicales et anesthésiques lourdes. Elle est fréquemment grevée de complications infectieuses, ayant pour retentissement un allongement des durées d'hospitalisation ainsi qu'une augmentation de la morbi-mortalité. Les lymphocytes étant responsables de l'immunité à médiation cellulaire, nous avons étudié leurs cinétiques en pré et post-opératoire, ainsi que la survenue d'une complication infectieuse chez les patients bénéficiant d'une chirurgie digestive carcinologique.

Notre étude est observationnelle, prospective, multicentrique avec 19 centres français, incluant 775 patients extraits de la cohorte EVALYMPH (n=1282) bénéficiant de chirurgies digestives carcinologiques sur une année à partir d'avril 2016. Les patients ont bénéficié d'un prélèvement biologique avant l'intervention chirurgicale puis à J1, J3, J5, J8. Parallèlement un suivi clinique a été réalisé pour rechercher la survenue d'un sepsis et ce jusqu'à la fin d'hospitalisation.

Nous avons constaté une diminution du taux de lymphocyte dès le premier jour post-opératoire atteignant - 31% de la valeur préopératoire. Un épisode de sepsis a été constaté chez 19% des opérés avant leur sortie, le délai médian de survenue était de 5 jours [2 – 6 jours]. La lymphopénie était associée au sepsis lorsqu'elle était présente en pré et post-opératoire immédiat (p=0,025). La durée d'hospitalisation médiane était augmentée pour les patients lymphopéniques (21%) en préopératoire avec 14 jours [9 – 21 jours] *versus* 11 jours [11 – 17 jours] (p=0,001).

Cette étude nous amène à considérer la lymphopénie comme un acteur majeur de la survenue du sepsis post-opératoire et il semble nécessaire d'attendre les résultats de l'étude complète EVALYMPH pour pouvoir l'affirmer.

Mots clés : *lymphocytes, infections, chirurgie digestive, carcinologique*



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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 !

