HAL
open science

Association entre lymphopénie et mortalité chez les sujets âgés admis en unité de médecine aigüe gériatrique

Patrice Lombrail

To cite this version:

Patrice Lombrail. Association entre lymphopénie et mortalité chez les sujets âgés admis en unité de médecine aigüe gériatrique. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00744165

HAL Id: dumas-00744165

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00744165

Submitted on 22 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2012 N°

ASSOCIATION ENTRE LYMPHOPENIE ET MORTALITE CHEZ LES SUJETS AGES ADMIS EN UNITE DE MEDECINE AIGÜE GERIATRIQUE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

M. Patrice LOMBRAIL

Né(e) le 13 Décembre 1981 A Villeneuve Saint Georges (94)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 15 Octobre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Membres :

Monsieur le Professeur Pascal COUTURIER

Monsieur le Professeur Eric FONTAINE

Monsieur le Docteur Guillaume DESCHASSE

La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

Service du Personnel Site Santé *Mis à jour le 01 octobre 2011*

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

Service du Personnel Site Santé *Mis à jour le 01 octobre 2011*

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Service du Personnel Site Santé *Mis à jour le 01 octobre 2011*

FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

LISTE DES MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

Service du Personnel Site Santé *Mis à jour le 01 octobre 2011*

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

Service du Personnel Site Santé *Mis à jour le 01 octobre 2011*

REMERCIEMENTS

Merci au Dr Deschasse pour l'idée originale de l'étude, pour la disponibilité et la patience dont il a fait preuve pour l'encadrement de ce travail, et surtout pour sa bonne humeur,

Merci au Pr Gavazzi pour avoir accepté de présider le jury de thèse et pour tous ses conseils donnés au cours du semestre à E.Chatin,

Merci aux Pr Couturier et au Pr Fontaine pour avoir accepté de juger ce travail,

Merci aux documentalistes des bibliothèques de la Faculté de Médecine de Grenoble et de l'Hôpital de Chambéry pour leur aide,

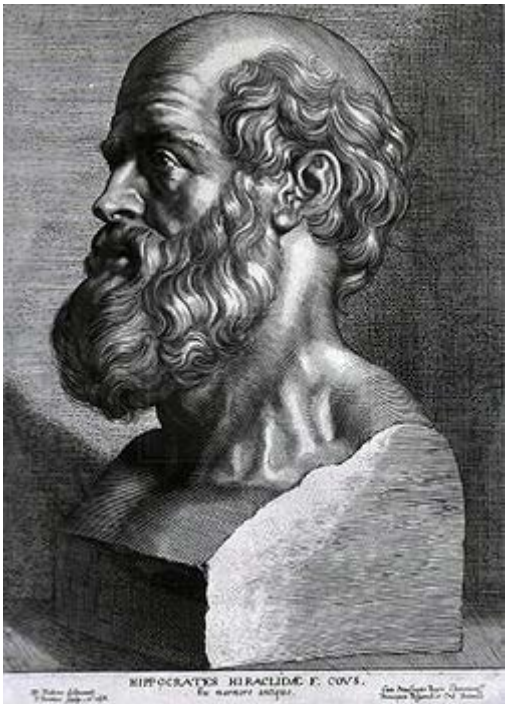
Merci à mes parents pour m'avoir soutenu et m'avoir laissé libre de mes choix pendant ces longues études, merci tout simplement,

Merci à Audrey pour toutes les aventures vécues ensemble et toutes celles à venir,

Bienvenue à Léna, que ton chemin soit rempli de bonheur, compte sur nous pour cela,

Merci aux internes de Grenoble et de Chambéry, pour tous les bons moments passés ensemble, ils se reconnaîtront...

Merci aux toulousains et aux parisiens pour leur amitié...



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, 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 donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.
Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.
Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.
Je garderai le respect absolu de la vie humaine.
Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.
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.

SOMMAIRE

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS 3
LISTE DES MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS 5
REMERCIEMENTS 7
SERMENT D'HIPPOCRATE 8
SOMMAIRE 9
GLOSSAIRE 10
RESUME 11
ABSTRACT 12
1 Introduction 13
2 Matériel et Méthodes 15
3 Résultats 17
3.1 Caractéristiques cliniques et biologiques des patients 17
3.2 Pathologie rencontrées selon les items du score de Charlson 19
3.3 Evénement Décès 19
3.4 Analyse du lien statistique entre facteurs clinico-biologiques et décès 20
3.4.1 Analyse en modèle univarié des variables (OR pour une augmentation de 1 unité) 20
3.4.2 Recherche du seuil de Youden pour chaque variable, OR calculés en fonction du seuil de Youden 21
3.4.3 Comparaison des OR de mortalité en fonction des variables biologiques selon le seuil du laboratoire et le seuil calculé de Youden 21
3.4.4 Analyse multivariée catégorielle (avec les seuils de Youden) des variables significatives en univarié par rapport au décès 22
3.4.5 Corrélation entre taux d'albumine et taux de lymphocytes 22
3.4.6 Analyse de la mortalité en fonction de la lymphopénie dans les sous groupes "infection à l'admission" et "pathologie cancéreuses" 23
4 Discussion 24
4.1 Mortalité 24
4.2 Lymphopénie et mortalité 24
4.3 Lymphopénie - Infection et mortalité 25
4.4 Lymphopénie - cancer et mortalité 26
4.5 Dénutrition et mortalité 27
4.6 Dénutrition et immunité 27
4.7 Caractéristiques des patients de médecine aigüe gériatrique, liens entre Lymphopénie, Etat nutritionnel, Etat inflammatoire, Polypathologie 29
4.8 Matériel et méthode : approche critique 30
CONCLUSION 32
BIBLIOGRAPHIE 33
ANNEXES 36

GLOSSAIRE

ADL : Activities of daily living

AUC : Area under curve, aire sous la courbe

CRP : Protéine C-Réactive

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

OR : Odds Ratio, rapport de chance

PCT: Procalcitonine

ROC (courbe) : Receiver Operating Characteristic : courbe permettant de représenter les couples sensibilité-spécificité selon chaque seuil diagnostique, de manière à trouver le meilleur seuil diagnostique (de Youden).

Youden (Seuil de) : seuil permettant d'avoir le meilleur couple spécificité et sensibilité (Indice de Youden = Sensibilité+Spécificité-1, compris entre -1 et +1)

RESUME

Introduction : La lymphopénie chez la personne âgée a été étudiée comme facteur prédictif de mortalité à long et moyen terme avec des résultats divergents, mais peu à court terme en situation aigüe hospitalière.

Méthode : Tous les patients admis dans le service de médecine aigu gériatrique de Chatin, CHU de Grenoble, France, de Mai à Octobre 2011 ont été rétrospectivement évalués de manière biologique (Taux de Lymphocytes, Albumine, CRP) et clinique (Suspicion d'infection, Score de Charlson, ADL à J-15). Les critères d'exclusion étaient une hémopathie maligne ou une hospitalisation répétée.

Résultats : Au total, 239 personnes âgées ont été évaluées. Une lymphopénie inférieure à 1.1 G/l était un facteur pronostique de mortalité hospitalière : OR = 3,44 (1,55 - 8,10), p=0.003. La prévalence de la lymphopénie était de 39% et le taux de mortalité était de 13%. La dénutrition avec un taux d'albumine inférieur à 30g/l était aussi un marqueur prédictif de mortalité : OR= 4,90 (2,17-11,86), p<0.001. La lymphopénie et l'hypoalbuminémie étaient significativement corrélées mais étaient indépendamment prédictives de mortalité dans le modèle d'analyse multivariée.

Conclusion : Le taux de lymphocytes est un marqueur de l'immunité facilement accessible en pratique clinique quotidienne et devrait donc être pris en considération dans l'évaluation gériatrique globale du sujet âgé en situation de décompensation fonctionnelle, comme marqueur de fragilité globale prédictif de mortalité, au carrefour de l'immunosénescence, de la dénutrition et de la polypathologie.

ABSTRACT

Introduction: Lymphocytopenia of elderly patients has been studied as a mortality prognostic factor with different outcomes. It has been little studied in acute geriatric care situation.

Methods : All the patients admitted in the Chatin acute geriatric unit, Grenoble Universitary Hospital, France, from May to October 2011, were retrospectively included, with a biological assessment (Lymphocytemia, Albuminemia and C-Reactive Protein) and a clinical assessment (Infection suspicion, Charlson's score, ADL Day-15). Exclusion criteria were: malignant hemopathy, repeted admission.

Results : Finally, 239 elderly patients were evaluated. Lymphocytopenia under 1.1 G/l was a prognostic factor for in-hospital mortality : OR = 3,44 (1,55 - 8,10), p=0.003. The prevalence of lymphocytopenia was 39% and the mortality rate was 13%. Denutrition with albuminemia under 30g/l was also a prognostic factor for in-hospital mortality : OR= 4,90 (2,17-11,86), p<0.001. Lymphocytopenia and hypoalbuminemia were significatively correlated but were independantly predictive of mortality with the multivariate analysis model.

Conclusion : Lymphocytemia is an easy accessible immunity factor in daily clinical practice and should be taken in account for the global geriatric assessment of elderly patients in acute situation, as a global frailty factor, predictive of mortality, and as a reflection of both immunosenescence, denutrition and polypathology.

1 Introduction

Le nombre et la proportion des personnes âgées ne cessent d'augmenter dans le monde. En Europe la part de la population âgée de plus de 65 ans en 2010 était de 17.4%, elle est susceptible d'atteindre 30% en 2060 d'après les projections actuelles, la part de la population des plus de 80 ans passerait de 4.7% à 14% (1). Le vieillissement de la population pose la question de la qualité de vie de la personne âgée et des critères du vieillissement réussi (sur les plans social, psychique et physique) (2).

La prise en charge clinique de la personne âgée passe par une évaluation gériatrique globale afin d'identifier et de hiérarchiser les différents problèmes médico-psycho-sociaux pour coordonner les actions de prévention, de diagnostic et de thérapeutique : évaluer l'autonomie, l'état psychique pour dépister une dépression, les facultés cognitives pour dépister une démence , l'état nutritionnel pour dépister la dénutrition, rechercher des troubles sensoriels, évaluer la locomotion, la fonction cardio-circulatoire et respiratoire, mais aussi prendre en compte: l'environnement physique, social et familial du patient. Ainsi la recherche biomédicale doit prendre en compte ces mêmes paramètres pour mettre en évidence de nouvelles données clinico-biologiques pragmatiques.

Le vieillissement des organes abaisse les capacités fonctionnelles, auquel peut s'ajouter une ou plusieurs maladies chroniques, jusqu'à ce qu'un événement aigu conduise à une décompensation avec perte d'autonomie ("1+2+3" du Pr Bouchon)(3). Cette situation entraine souvent une hospitalisation non programmable notamment via le recours au service des urgences. Pour pouvoir prédire l'issue de la décompensation, il faut pouvoir évaluer l'éventuel degré de fragilité ou de dépendance du patient âgé. Les marqueurs et les scores clinico-biologiques à visée pronostique font donc partie de l'évaluation gériatrique.

L' immunosénescence est reconnue comme un facteur de fragilité de la personne âgée qui l'exposerait à un risque accru d'infections (4), de pathologies cancéreuses (5) et de maladies auto-immunes, et qui diminue l'efficacité des vaccinations, notamment contre la grippe. Elle s'explique par une modification de tous les composants de l'immunité (4,6,7) : une diminution de l'immunité innée (polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques, cellules NK - Natural Killer-) mais aussi et surtout une baisse de l'immunité adaptative (humorale avec les lymphocytes B -LB- et cellulaire avec les lymphocytes T -LT-).

Dans le cas de l'immunité humorale, il y a une baisse du nombre de lymphocytes B naïfs et une augmentation du nombre de lymphocytes B mémoires, avec des anticorps de moindre affinité et de moindre diversité, l'apparition d'immunoglobulines monoclonales et d'auto-anticorps. Pour ce qui est de l'immunité cellulaire, le nombre de lymphocytes T naïfs se réduit également alors que celui des lymphocytes T mémoire augmente, le rapport LT CD4 / LT CD8 diminue, et des trous apparaissent dans le répertoire antigénique par expansion de clones dirigés contre le CMV (8). La coopération entre lymphocytes B et T diminue également. On décrit ainsi un profil immun à risque.

L'immunosénescence peut être étudiée en détail d'un point de vue cellulaire et moléculaire ou du point de vue de ses implications cliniques. Un paramètre facilement accessible de l'immunité en pratique quotidienne est le taux de lymphocyte et par extension la notion de lymphopénie. La lymphopénie se situe au carrefour de l'immunosénescence et de la polypathologie du sujet âgé. Elle ne peut être considérée uniquement comme une conséquence de l'immunosénescence, et pourrait avoir d'autres causes : dénutrition, cancer, infection, maladie d'Alzheimer, dépression (9).

Plusieurs études ont étudié le lien entre lymphopénie et mortalité dans des populations âgées, en situation hospitalière ou ambulatoire, à moyen et long terme, avec des résultats contradictoires (10–14). A notre connaissance, la lymphopénie a été peu étudiée en médecine aigüe gériatrique.

L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence que la lymphopénie du sujet âgé hospitalisé en décompensation aigüe est un marqueur de risque indépendant de mortalité intra-hospitalière. Les objectifs secondaires sont de mettre en évidence le taux de lymphocyte qui obtient la meilleure performance pronostique et de mettre en évidence une corrélation significative entre le taux de lymphocyte et le taux d'albumine.

2 Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective mono-centrique. Elle a été menée au Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, France, dans le service de médecine aigüe gériatrique de E.Chatin, de Mai à Octobre 2011.

Critères d'inclusion et d'exclusion : Tous les patients hospitalisés dans le service pendant la période de l'étude étaient éligibles. Les critères d'exclusion étaient : un patient déjà inclus lors d'un précédent séjour pendant la période de l'étude, ou une hémopathie maligne.

Recueil des données : L'étude a été menée de manière rétrospective en obtenant les données médicales des patients à partir de leur dossier informatisé, et en les compilant de manière anonyme.

Les données biologiques prises en compte étaient celles obtenues dans les 48 heures précédant ou suivant l'admission dans le service. Ont été relevés dans la formule sanguine: le taux de lymphocytes, de leucocytes, polynucléaires, et hémoglobine ; dans le bilan nutritionnel: le taux d'albumine, de préalbumine, de vitamine D et dans le bilan inflammatoire: la CRP, la PCT.

Les données cliniques ont été relevées à partir du courrier médical de sortie : sexe, âge, degré d'autonomie à partir de l'ADL estimé 15 jours avant l'entrée. Le degré de poly-pathologie a été calculé par le score de Charlson (15). La suspicion clinique d'une infection aigüe à l'admission a été notée de manière binaire (0 ou 1) sans autre précision. L'événement décès correspond à un décès au cours de l'hospitalisation.

Ethique : Les données ayant été rassemblées de manière rétrospective et anonyme, il n'y a pas eu de demande de consentement éclairé auprès des patients, ni de soumission au Comité de protection des personnes (CPP). La base de données étant unique, anonyme et limitée à un seul service hospitalier, il n'y a pas eu d'obligation de déclaration à la Commission nationale d'informatique et libertés (CNIL). Cette simplification de la procédure a été entreprise sur les conseils du président du CPP du CHU de Grenoble.

Statistiques : L'étude statistique a été menée avec le logiciel libre R 2.15., selon la séquence suivante :

1- Caractéristiques descriptives de la population. Comparaison des groupes hommes/femmes.

2- Réalisation des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) et des aires sous la courbe (AUC) pour déterminer les seuils de meilleur couple sensibilité/spécificité des facteurs étudiés comme prédictifs de mortalité (=seuils de Youden), puis calcul des Odds Ratio (OR) correspondants à ces seuils. Comparaison OR de mortalité selon les seuils de Youden (population étudiée) et les seuils de laboratoire (population générale) pour les variables biologiques.

3- Analyse en univarié et multivarié des facteurs pronostiques en terme de mortalité.

4- Recherche d'une corrélation entre lymphopénie et dénutrition.

5- Analyse de la mortalité en fonction de la lymphopénie dans les sous groupes "infection à l'admission" et "pathologie cancéreuse".

Le risque alpha était fixé à 0.05.

3 Résultats

Deux cent cinquante sept patients ont été hospitalisés et évalués dans le service de médecine aigüe gériatrique E.Chatin du CHU de Grenoble entre le 1er mai 2011 et le 31 octobre 2011. Quatorze entrées ont été exclues car elles correspondaient à des ré-hospitalisations d'un même patient, un patient est décédé avant toute prise de sang, un patient a été exclu car il avait un taux de lymphocyte élevé du fait d'une leucémie lymphoïde chronique. Au final, 239 patients ont été inclus dans l'étude.

3.1 Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

- Les patients comptaient 82 hommes (34%) et 157 femmes (66%), d'âge moyen 87 ans.
- Les données clinico-biologiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

	Moyenne	Ecart Type	Min	Max	ND
Sexe Masculin n(%)	82 (34%)				
Age	87,0	5,5	75,0	102,5	-
ADL J-15	3,9	1,9	0	6	27
Charlson Score	**3,28**	**2,14**	**0**	**9**	**-**
Infection admission N(%)	**108(45,2%)**	**-**	**-**	**-**	**-**
Lymphocytes (G/l)	**1,26**	**0,61**	**0,20**	**5,00**	**16**
Albumine (g/l)	**31,0**	**5,8**	**14**	**48**	**5**
Pré-albumine (mg/l)	165,5	67,5	30,0	496,0	9
Vitamine D (nmol/l)	50,9	33,4	7,0	216,0	22
CRP (mg/l)	69,2	80,8	0,0	498,0	1
PCT (µg/l)	3,3	12,6	0,0	106	93
Hémoglobine (g/l)	118,6	19,0	55,0	173,0	-
Plaquettes (G/l)	256,5	112,3	5,0	859,0	1
Leucocytes (G/l)	8,6	3,8	1,5	28,4	-
Neutrophyles. (G/l)	6,5	3,6	0,3	21,9	16

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients, ND=nb de données manquantes

- La comparaison des caractéristiques clinico-biologiques selon le sexe est présentée en annexe. (Tableau 7). Il y a plus d'infection à l'admission chez les hommes, et un taux de lymphocytes plus bas chez les hommes.

- Le tableau 2 résume les caractéristiques des résultats biologiques des patients selon les normes du laboratoire.

	Seuil Laboratoire	Nombre n (%)
Lymphopénie (G/l)	**<0,8**	**44 (19,7%)**
Lymphocytose (G/l)	>3,6	2(0,9%)
Albumine(g/l) ↘	**<30**	**84 (35,9%)**
Préalbumine (mg/l)↘	<225	**196 (85,2%)**
Vitamine D(nmol/l) ↘	<75	**170 (78,3%)**
CRP (mg/l) ↗	>10	**177 (74,4%)**
PCT (µg/l) ↗	>0,5	**34 (23,3%)**
Anémie (g/l)	<115(F) ou <130(H)	**121 (50,6%)**
Leucocytose (G/l)	>11	**48 (20,1%)**
Leucopénie (G/l)	<4	7 (3,0%)
Neutrocytose (G/l)	>7,7	**56(25,1%)**
Neutropénie (G/l)	<1,8	2 (0,9%)

Tableau 2 : Résultats biologiques des patients selon les normes du laboratoire

3.2 Pathologies rencontrées selon les items du score de Charlson

Item du Charlson	N(%)
Insuffisance Cardiaque	**72(30,1%)**
Démence	**103(43,1%)**
Pathologie Pulmonnaire Chronique	41(17,1%)
Pathologie Rhumatologique	**90(37,7%)**
Diabète	44(18,4%)
Hémiplégie	7(2,9%)
Pathologie Rénale	**110(46%)**
Pathologie Hépatique modérée	4(1,7%)
Pathologie Hépatique sévère	1(0,4%)
Pathologie Maligne métastasée	9(3,8%)
Toute Pathologie maligne autre	34(14,2%)

Tableau 3 : Caractéristiques du score de Charlson

La mortalité était significativement plus élevée chez les patients ayant une pathologie maligne métastasée. Les tests statistiques concernant la mortalité en fonction des pathologies composant le score de Charlson sont présentés en annexe. (Tableau 9)

3.3 Evénement Décès

Trente-et-un patients (13%) sont décédés pendant leur hospitalisation dans le service, dont 18 hommes (soit 58% des décès) et 13 femmes (soit 42% des décès). Treize patients sont décédés dans les dix premiers jours de leur hospitalisation soit 42% des décès.

3.4 Analyse du lien statistique entre facteurs clinico-biologiques et décès

3.4.1 Analyse en modèle univarié des variables (OR pour une augmentation de 1 unité)

	OR (IC 95%)	p-value
Sexe M	****3,12 (1,45-6,87)**	**0,004**
Age	0,99 (0,93-1,07)	0,87
ADL J-15	0,83(0,64-1,08)	0,15
Charlson Score	1,14(0,96-1,35)	0,14
Infection admission	1.34 (0.63-2.89)	0,442
Lymphocytes (G/l)	****0,22(0,08-0,54)**	**0,002**
Albumine (g/l)	*****0,84 (0,78-0,91)**	**<0,001**
Pré-albumine (mg/l)	*****0,98 (0,97-0,99)**	**<0,001**
Vitamine D (nmol/l)	1,00(0,99-1,01)	0,99
CRP (mg/l)	*****1.007 (1,00-1,01)**	**<0,001**
PCT (µg/l)	1,01(0,98-1,04)	0,36
Hémoglobine (g/l)	0,99 (0,97-1,01)	0,24
Neutrophyles (G/l)	****1,13 (1,03-1,24)**	**0,009**

Tableau 4 : Analyse en modèle univarié du décès en fonction des caractéristiques clinico-biologiques. *: p<0.05 ** 0.01 ***<0.001

Données cliniques : Le score clinique de Charlson et la suspicion d'infection à l'admission ne sont significativement pas prédictives de mortalité. L'âge et le degré d'autonomie estimé par l'ADL à J-15 ne sont pas significatifs. Il y a significativement plus de décès parmi les hommes.

L'état immunologique : Une augmentation du taux de lymphocytes est liée à une baisse de la mortalité. Une augmentation du nombre de neutrophiles est statistiquement liée à une augmentation de la mortalité.

L'état nutritionnel : Les taux d'albumine et de pré-albumine sont significativement prédictifs de mortalité. Le taux de vitamine D n'est pas significatif.

L'état inflammatoire : Le taux de CRP est statistiquement lié à une augmentation de la mortalité. La PCT n'est pas significative.

3.4.2 Recherche du seuil de Youden pour chaque variable, OR calculés en fonction du seuil de Youden

	Seuil Youden	Sens.	Spé.	VPP	VPN	AUC	OR(IC 95%)	p value
Age	>89,2	51,6	64,4	17,8	89,9	0,51	1,89(0,88-4,07)	0,1
ADL	<5	93,3	32	9,5	98,4	0,624	2,27(0,75-8,3)	0,17
Charlson Score	>6	25,8	86,5	22,2	88,7	0,56	2,05(0,55-6,22)	0,23
Lymphocytes	**<1,1**	**79,3**	**57,2**	**21,7**	**94,9**	**0,705**	****3,44 (1,55 - 8,10)**	**0,003**
Albumine (g/l)	**<30**	**79,3**	**62**	**22,8**	**95,5**	**0,75**	*****4,90 (2,17-11,86)**	**<0,001**
Pré-albumine (mg/l)	**<144**	**75,9**	**62,7**	**22,7**	**94,7**	**0,737**	*****4,60 (2,00-11,54)**	**<0,001**
Vitamine D (nmol/l)	<14	24	87,5	20	89,8	0,514	1,05(0,24-3,38)	0,94
CRP (mg/l)	**>98**	**54,8**	**80,7**	**29,8**	**92,3**	**0,705**	*****4,59 (2,09-10,18)**	**<0,001**
PCT (µg/l)	**>0,34**	**69,6**	**69,6**	**30,2**	**92,5**	**0,701**	****4,71 (1,88-12,65)**	**0,001**
Hémoglobine (g/l)	<119	67,7	50	16,8	91,2	0,567	1,34(0,63-2,89)	0,44
P. Neutrophyles (G/l)	**>6,8**	**65,5**	**69,1**	**24,1**	**93,1**	**0,695**	****3,84(1,73-8,88)**	**0,001**

Tableau 5 : Seuils de Youden avec OR associés pour la mortalité en fonction des variables clinico-biologiques
*: p<0.05 ** 0.01 ***<0.001

En utilisant les courbes ROC, les seuils les plus discriminant en terme de prédictibilité de la mortalité sont pour les variables significatives : Lymphocytes <1.1 G/l, Albuminémie <30g/l, Préalbuminémie <144 mg/l, CRP>98 mg/l, PCT>0.34 µg/l, Neutrophiles >6.8 G/l,

3.4.3 Comparaison des OR de mortalité en fonction des variables biologiques selon le seuil du laboratoire et le seuil calculé de Youden

	Seuil laboratoire	OR laboratoire	seuil Youden	OR Youden
Lymphocytes (G/l)	**<0,8**	*****4,27 (1,85-9,79)**	**<1,1**	****3,44 (1,55 - 8,10)**
Albumine (g/l)	**<30**	*****4,90 (2,17-11,86)**	**<30**	*****4,90 (2,17-11,86)**
Pré-albumine (mg/l)	**<225**	***5,5(1,1-99,7)**	**<144**	*****4,60 (2,00-11,54)**
Vitamine D (nmol/l)	<75	0,86 (0,34-2,48)	<14	1,05(0,24-3,38)
CRP (mg/l)	**>10**	***3,63 (1,23-15,60)**	**>98**	*****4,59 (2,09-10,18)**
PCT (µg/l)	**>0,5**	***3,17(1,22-8,1)**	**>0,34**	****4,71 (1,88-12,65)**
Hémoglobine (g/l)	<115(F) , <130(H)	1,64(0,77-3,65)	<119	1,34(0,63-2,89)
Neutrophyles (G/l)	**>7,7**	*****4,00(1,78-9,04)**	**>6,8**	****3,84(1,73-8,88)**

Tableau 6 : Comparaison des OR de mortalité en fonction des variables biologiques selon le seuil du laboratoire et le seuil calculé de Youden *: p<0.05 ** 0.01 ***<0.001

3.4.4 Analyse multivariée catégorielle (avec les seuils de Youden) des variables significatives en univarié par rapport au décès

Modèle à 4 variables : lymphopénie<1.1G/l, hypoalbuminémie <30g/l, hyperCRP>98mg/l, sexe masculin

	OR(IC 95%)	p-value
Lymphopénie <1,1 G/l	***2,51 (1,04-6,40)**	**0,049**
Hypoalbuminémie <30 g/l	***2,60 (1,03-6,83)**	**0,045**
Hyper CRP > 98mg/l	1,81 (0,70-4,56)	0,213
Sexe Masculin	2,15 (0,91-5,16)	0,081

Tableau 7 : OR du modèle multivarié : mortalité fonction de la lymphopénie, hypoalbuminémie, hyperCRP, sexe , * : p<0.05

La lymphopénie et l'hypoalbuminémie sont indépendamment et significativement prédictives de mortalité dans le modèle multivarié.

Les courbes de distribution du modèle multivarié sont présentées en annexe. (Figure 1)

3.4.5 Corrélation entre taux d'albumine et taux de lymphocytes

Les taux d'albumine et de lymphocytes sont significativement corrélés : p<0.001, coefficient de corrélation (IC 95%) : 0.247(0.118-0.368).

De même la présence d'une hypoalbuminémie<30g/l est significativement corrélée à la présence d'une lymphopénie<1.1 G/l : p<0.001, coefficient de corrélation (IC 95%) : 0.242 (0.113-0.363).

3.4.6 Analyse de la mortalité en fonction de la lymphopénie dans les sous groupes "infection à l'admission" et "pathologies cancéreuses"

Parmi les patients présentant **une infection à l'admission** (108 patients), 16 patients sont décédés (14.8%), et la lymphopénie (prévalence à 44.7% avec le seuil <1.1G/l) était prédictive de mortalité : **p= 0.022, OR=4.16 (1.31-15.99).**

Si l'on considère le groupe des patients ne présentant **pas d'infection à l'admission** (131 patients), 15 patients sont décédés (11.4%), et la lymphopénie (prévalence à 35% avec le seuil <1.1G/l) n'était pas significativement prédictive de mortalité : **p=0.07, OR=(0.91-9.19).**

Le test de student comparant les taux de lymphocytes selon la présence d'une infection (moyenne 1.17 G/l)ou non (moyenne 1.33 G/l) à l'admission donne une pvalue égale à 0.053 quasi significative.

Notre étude comptait 14.2% de patients atteints par toute **pathologie maligne** non métastasée et 3.8% de patients atteints par une pathologie maligne métastasée, soit un total de 42 patients (17.6%), parmi lesquels la prévalence de la lymphopénie (<1.1 G/l) est de 54.7 %, sans que celle-ci ne soit prédictive de mortalité : **p=0.10, OR=1.26(0.96-1.65).**

4 Discussion

4.1 Mortalité

Notre étude d'une population gériatrique en situation hospitalière aigüe a montré que les facteurs significativement prédictifs de mortalité étaient : la lymphopénie, l'état nutritionnel (albumine et préalbumine), l'inflammation (CRP), la neutrocytose, et le sexe masculin.
Les données cliniques telles que le score de Charlson, la suspicion d'infection à l'admission, l'âge, l'autonomie avec l'ADL à J-15, n'étaient pas significatives en termes de mortalité.
Il y a eu 13% de mortalité, plus importante chez les hommes (58% des décès). D'après l'étude de Quan (15), un score de Charlson adapté de 3 est prédictif d'une mortalité hospitalière de 9 à 15% selon les cohortes étudiées, ce qui est concordant avec notre étude (score adapté de Charlson moyen de 3.28). Il faut noter que si le score de Charlson constitue un marqueur intéressant de polypathologie, sa limite est cependant de ne pas intégrer de score de sévérité des pathologies prises en compte et de leur éventuelle décompensation aigüe.

4.2 Lymphopénie et mortalité

Plusieurs études ont analysé le lien entre lymphopénie et mortalité dans des populations âgées, en situation hospitalière ou ambulatoire, à moyen et long terme, avec des résultats contradictoires (10–14). A moyen terme, une étude de Dennis sur 64 patients n'avait pas retrouvé de lien entre lymphopénie à l'admission en médecine aigüe gériatrique et survie à 3 mois et 6 mois (10). A plus long terme, une étude de Bender sur 105 hommes décédés appartenant à la cohorte de Baltimore avait elle montré une diminution du taux de lymphocytes 3 ans avant le décès par rapport à celui 5 ou 10 ans avant le décès (11). Une étude de Ferguson (12) sur 102 patients ne trouve pas d'association entre taux de lymphocytes et mortalité à 2 ans, mais définit un critère combiné de paramètres immuns "à risque" (CD4 bas, CD8 haut, CD4/CD8<1, baisse de la prolifération lymphocytaire en réponse à un

mitogène) prédictif de mortalité à 2 ans. Le suivi de la même population 2 ans plus tard montre le passage de patients du groupe immun "normal" au groupe immun "à risque", avec de nouveau un plus fort taux de mortalité (13). Une étude de Izaks sur 436 patients suivis sur 10 ans ne retrouvait une association entre lymphopénie et mortalité que chez les patients exempts de toute pathologie au moment de leur inclusion dans l'étude (14). L'étude de Wayne met en évidence qu'une baisse de l'immunité cellulaire chez des patients à priori en bonne santé à l'inclusion est prédictive de mortalité toute cause à 9 ans (17).

Notre étude apporte un éclairage complémentaire sur la signification de la lymphopénie en terme de mortalité puisqu'elle porte sur une population gériatrique non sélectionnée, en situation aigüe, avec un suivi hospitalier à court terme, ce qui avait été peu étudié jusque-là. Nous retrouvons une association entre lymphopénie et mortalité intra-hospitalière chez des patients polypathologiques en situation de décompensation fonctionnelle, avec un OR à 3.44 (1.55 - 8.10), p = 0.003, en définissant le seuil de 1.1 G/l de lymphocytes. Les normes de laboratoire doivent être interprétées avec prudence chez la personne âgée (16). La prévalence de la lymphopénie en retenant le seuil de 1.1 G/l (obtenu par les courbes ROC) est de 39.5%, et de 19.7% en retenant le seuil du laboratoire de 0.8 G/l.

4.3 Lymphopénie - Infection et mortalité

La personne âgée a une susceptibilité accrue aux infections, notamment due à la dénutrition et à l'immunosénescence, ainsi qu'à des modifications physiologiques et anatomiques (18). Certaines études ont mis en évidence un lien entre lymphopénie et mortalité en situation infectieuse aigüe. Une étude de Proust sur 205 patients âgés ayant une infection bactérienne aigüe montre une prévalence élevée de lymphopénie et un pronostic vital lié au degré de cette lymphopénie (19). L'étude de Cabré (20) sur 117 patients âgés hospitalisés en service de gériatrie aigüe pour une pneumopathie retrouve comme facteurs

prédictifs de mortalité à 30 jours indépendants en analyse multivariée la lymphopénie (<0.8 G/l) et un score fonctionnel de Barthel à J-15 bas (<60); et en analyse univariée, un taux d'albumine <30 g/l était significativement associé à la mortalité, mais pas en analyse multivariée.

Notre étude ne retrouve pas de lien entre infection à l'admission et mortalité. Parmi les patients présentant une suspicion clinique d'infection à l'admission non invalidée par la suite (108 patients), 16 patients sont décédés (14.8%), et la lymphopénie (prévalence à 44.7% avec le seuil <1.1G/l) était prédictive de mortalité (p = 0.022, OR = 4.16 (1.31-15.99), ce qui est concordant avec les études précédemment citées.

Si l'on considère le groupe des patients ne présentant pas d'infection à l'admission (131 patients), 15 patients sont décédés (11.4%), et la lymphopénie (prévalence à 35% avec le seuil <1.1G/l) n'était pas significativement prédictive de mortalité : p=0.07, OR=(0.91-9.19). Ce résultat est en faveur d'une plus forte valeur prédictive de la lymphopénie en terme de mortalité dans le cas d'un patient présentant une infection à l'entrée en médecine aigüe gériatrique.

Il faut noter que notre critère "infection à l'admission" englobe toutes les catégories d'infection, sans différencier les types et degrés de sévérité des infections, ce qui constitue une limite de notre étude.

4.4 Lymphopénie - cancer et mortalité

Une lymphopénie pré-traitement a été mise en évidence comme prédictive d'une survie réduite dans le cas des sarcomes, lymphomes et cancer du sein (21), et du cancer colo-rectal (22), sans pouvoir affirmer si celle-ci est une cause ou une conséquence de l'évolution tumorale.

Notre étude comptait 14.2% de patients atteints par toute pathologie maligne non métastasée et 3.8% de patients atteints par une pathologie maligne métastasée, soit un total de 42 patients ayant une pathologie maligne, parmi lesquels la prévalence de la lymphopénie (<1.1 G/l) est de 54.7 %, sans que celle ci ne soit prédictive de mortalité : p=0.10, OR=1.26(0.96-1.65). La non significativité de la lymphopénie dans le sous groupe "pathologie maligne" de notre étude est probablement liée à la taille limitée de ce sous-groupe, et à la durée de suivi réduite.

4.5 Dénutrition et mortalité

Plusieurs études ont démontré le lien entre hypoalbuminémie et mortalité chez la personne âgée. L'étude de Corti (23) sur 3116 personnes âgées suivies pendant 3.7 ans retrouve un risque de mortalité significatif et graduel associé au niveau d'hypoalbuminémie, ce lien étant d'autant plus fort s'il existe une perte d'autonomie. Le lien entre hypoalbuminémie et mortalité hospitalière à court terme (30 jours) a été aussi mis en évidence dans l'étude de D'Erasmo (24).

Notre étude met également en évidence l'hypoalbuminémie (<30g/l) comme facteur prédictif de mortalité: $p < 0.001$, OR = 4.90 (2.17-11.86), avec une prévalence importante de l'hypoalbuminémie (35.9%) dans notre population.

4.6 Dénutrition et immunité

Notre étude montre une corrélation significative entre le taux d'albumine et le taux de lymphocytes et pourtant dans le modèle multivarié cherchant à expliquer la mortalité, hypoalbuminémie et lymphopénie sont indépendamment prédictifs de mortalité.

Le lien entre dénutrition et baisse de l'immunité a été largement étudié (25) et plusieurs études ont montré qu'une supplémentation énergétique ou en micronutriments, tel

que le Zinc (26), peut améliorer les paramètres immunitaires. La malnutrition provoque une altération de la réponse immunitaire (études sur la déficience en protéines, vit A, B9-12, C, E, Fer, Zinc) prédisposant aux infections, et un état infectieux aggrave les carences nutritionnelles (27). Fock a montré sur un modèle de souris que la malnutrition hypoprotéique entrainait une hypoplasie médullaire, une interruption des processus de maturation et une lymphopénie (28). Paradoxalement, une restriction énergétique sans malnutrition, peut améliorer les paramètres immunitaires chez la souris et la réponse vaccinale au virus influenza, mais il existe un seuil critique de perte de poids au delà duquel la mortalité due à l'influenza augmente du fait du coût énergétique de l'infection qui n'est pas rempli (29,30). La dénutrition augmente les effets de l'immunosenescence, et ce d'autant plus chez le sujet âgé polypathologique et dénutri (31). En réponse à un stress, le déséquilibre entre activité macrophagique conservée avec production de cytokines pro-inflammatoires et activité des lymphocytes T diminuée induit un état inflammatoire prolongé, qui lui même diminue les réserves nutritionnelles (protéines et micronutriments), augmentant ainsi le niveau de fragilité de l'individu. (29)

Il faut noter que notre étude n'a évalué l'état nutritionnel des patients que via leurs réserves protidiques (albumine et préalbumine) et a négligé l'étude des carences en micronutriments qui pourtant joue un rôle important dans l'activité du système immunitaire, il serait donc intéressant dans une étude ultérieure de prendre en compte l'effet des carences éventuelles en micronutriments sur le taux de lymphocytes et la mortalité en situation aigüe.

4.7 Caractéristiques des patients de médecine aigüe gériatrique, liens entre Lymphopénie, Etat nutritionnel, Etat inflammatoire, Polypathologie

Notre étude retrouve une forte prévalence de la lymphopénie (39.5% avec le seuil de 1.1 G/l), ce qui est concordant avec l'étude de Crétel (32) sur 51 patients admis en court séjour gériatrique qui retrouvait des anomalies de l'immunité cellulaire ou humorale chez 86% des patients et une lymphopénie chez 41 % des patients en retenant le seuil de 1.5 G/l. Le seuil de 1.5 G/l donnerait dans notre étude 69% de patients lymphopéniques.

Les patients de notre étude sont représentatifs de la population gériatrique en situation aigüe puisqu'il n'y a pas eu de biais de sélection de patients, on retrouve avec une forte prévalence, une perte d'autonomie (ADL moyen à J-15 à 3.9/6), un état polypathologique (score de Charlson moyen 3.28), un état infectieux (45%), une dénutrition (36% d'hypoalbuminémie<30g/l), un syndrome inflammatoire (CRP>10 à 74%), une démence (43.1%), une insuffisance cardiaque (30%) et insuffisance rénale (46%).

Il est difficile de définir des liens de causalité précis entre la lymphopénie (reflet partiel de l'état immunitaire), l'état nutritionnel, inflammatoire et la polypathologie du sujet âgé en situation aigüe de décompensation fonctionnelle, mais nous proposons d'utiliser la lymphopénie comme un marqueur de fragilité globale du sujet âgé en situation aigüe, incitant à cibler des moyens thérapeutiques adaptés. Notre étude n'ayant pris en compte que le taux de lymphocytes à l'admission, il serait intéressant dans une autre étude de suivre la cinétique du taux de lymphocytes, en posant l'hypothèse que cette cinétique aurait une valeur pronostique prédictive de l'évolution d'une décompensation fonctionnelle aigüe chez la personne âgée.

4.8 Matériel et méthodes : approche critique

L'étude est monocentrique, sur une période de temps limitée à 6 mois, avec un nombre limité de patients (239), mais permet de bien étudier la population de patients en situation de décompensation fonctionnelle admis en service de médecine gériatrique aigüe, puisque sur les 257 patients admis en 6 mois, 239 ont été inclus dans l'étude, soit 93%.

Dans les critères d'exclusion, le choix a été fait de ne retenir que le premier passage dans le service d'un même patient si celui-ci a été hospitalisé plusieurs fois dans les 6 mois de l'étude, pour ne pas fausser l'étude statistique en intégrant plusieurs fois la même évaluation. Ceci expose bien sûr au biais de perdre l'information d'un événement décès qui aurait pu survenir pendant une hospitalisation ultérieure pour une nouvelle décompensation d'une même pathologie.

Le caractère rétrospectif du recueil des données expose à un biais d'information, non pas pour les données biologiques, mais pour les données cliniques récupérées dans les courriers de sortie (ADL J-15, score de Charlson, suspicion d'infection à l'admission), qui peuvent être parfois incomplètes ou variables selon le médecin référent rédacteur du courrier, puisque l'évaluation clinique n'a pas été définie à priori avant l'étude. Cependant l'évaluation gériatrique dans notre service de médecine gériatrique aigüe est relativement bien standardisée. Il y a peu de données biologiques manquantes, hormis pour la PCT (93/239 manquants soit 39%), ce qui réduit la fiabilité des statistiques concernant la PCT.

Concernant l'analyse statistique, nous avons essentiellement cherché à expliquer la mortalité des patients par différentes variables clinico-biologiques. Les analyses uni et multivariées ont été conduites avec un seul type de fonction du logiciel R : "glm" : generalized linear model.

Le choix du modèle d'analyse multivariée doit être discuté. Les analyses univariées donnent 7 variables significativement prédictives de la mortalité : sexe, albumine,

préalbumine, lymphocytes, polynucléaires neutrophyles, CRP et PCT. Nous n'avons pas retenu la préalbumine car elle donne une information redondante par rapport à l'albumine. La PCT n'a pas été retenue du fait du nombre de données manquantes trop importantes et des différences de résultats de l'analyse statistique : la PCT est un facteur significatif de mortalité en considérant le seuil de Youden de 0.34, mais n'est pas significative en considérant l'analyse linéaire pour une augmentation d'une unité, ce qui est probablement à mettre en lien avec la sensibilité importante de la PCT dans la prédiction de sepsis sévère. Nous avons choisi arbitrairement de ne pas inclure dans le modèle le taux de polynucléaires puisque ce n'est pas la partie innée du système immunitaire qui fait l'objet de notre étude.

L'analyse de distribution du modèle multivarié montre que deux populations se distinguent par une variable pronostique inconnue puisque l'on observe deux nuages de points bien distincts . Des analyses statistiques plus approfondies pourraient permettre de résoudre cette question.

THESE SOUTENUE PAR : Patrice Lombrail

TITRE : ASSOCIATION ENTRE LYMPHOPENIE ET MORTALITE
CHEZ LES SUJETS AGES ADMIS EN UNITE DE MEDECINE AIGÜE GERIATRIQUE

CONCLUSION

La lymphopénie chez la personne âgée a été étudiée comme facteur prédictif de mortalité à long et moyen terme avec des résultats divergents, mais peu à court terme en situation aigue hospitalière.

Tous les patients admis dans le service de médecine aigue gériatrique de Chatin, CHU de Grenoble, France, de Mai à Octobre 2011 ont été rétrospectivement évalués de manière biologique (Taux de Lymphocytes, Albumine, CRP) et clinique (Suspicion d'infection, Score de Charlson, ADL à J-15). Les critères d'exclusion étaient une hémopathie maligne ou une hospitalisation répétée.

Notre étude a montré que dans une population de 239 personnes âgées admises en service de médecine aigüe gériatrique, une lymphopénie inférieure à 1.1 G/l était un facteur pronostique de mortalité hospitalière : OR = 3,44 (1,55 - 8,10), p=0.003. La prévalence de la lymphopénie était de 39% et le taux de mortalité était de 13%. La dénutrition avec un taux d'albumine inférieur à 30g/l était aussi un marqueur prédictif de mortalité : OR= 4,90 (2,17-11,86), p<0.001. La lymphopénie et l'hypoalbuminémie étaient significativement corrélées mais étaient indépendamment prédictives de mortalité dans le modèle d'analyse multivariée.

Nous concluons que le taux de lymphocytes, marqueur de l'immunité facilement accessible en pratique clinique quotidienne, devrait être pris en considération dans l'évaluation gériatrique globale du sujet âgé en situation de décompensation fonctionnelle, comme marqueur de fragilité globale prédictif de mortalité, au carrefour de l'immunosénescence, de la dénutrition et de la polypathologie.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 18.09.2012

LE DOYEN

J.P. ROMANET

FACULTE DE MEDECINE - UNIVERSITE JOSEPH-FOURIER GRENOBLE 1 - FACULTÉ DE MÉDECINE SCOLAIRE

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR G. GAVAZZI

CHU de GRENOBLE
Médecine Gériatrique
Docteur Gaétan GAVAZZI

BIBLIOGRAPHIE

1. Demography report. Eurostat, the Statistical Office of the European Union; 2010.

2. Baltes PB, Smith J. New frontiers in the future of aging: from successful aging of the young old to the dilemmas of the fourth age. Gerontology. 2003 avr;49(2):123-35.

3. Bouchon JP : 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? Rev Prat 1984 ; 34 : 888-92.

4. Crétel E, Veen I, Pierres A, Bongrand P, Gavazzi G. [Immunosenescence and infections, myth or reality?]. Med Mal Infect. 2010 juin;40(6):307-18.

5. Fulop T, Kotb R, Fortin CF, Pawelec G, de Angelis F, Larbi A. Potential role of immunosenescence in cancer development. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010 juin;1197:158-65.

6. Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal. Immun Ageing. 2010;7:7.

7. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. Immunology. 2007 avr;120(4):435-46.

8. Blackman MA, Woodland DL. The narrowing of the CD8 T cell repertoire in old age. Curr. Opin. Immunol. 2011 août;23(4):537-42.

9. Zacharski LR, Linman JW. Lymphocytopenia: its causes and significance. Mayo Clin. Proc. 1971 mars;46(3):168-73.

10. Dennis MS, Nicolson A, Lehmann AB, Junaid O, Byrne EJ, Hopkinson N. Clinical associations of lymphopenia in elderly persons admitted to acute medical and psychiatric wards. Gerontology. 1998;44(3):168-71.

11. Bender BS, Nagel JE, Adler WH, Andres R. Absolute peripheral blood lymphocyte count and subsequent mortality of elderly men. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Am Geriatr Soc. 1986 sept;34(9):649-54.

12. Ferguson FG, Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 1995 nov;50(6):B378-382.

13. Wikby A, Maxson P, Olsson J, Johansson B, Ferguson FG. Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. Mech. Ageing Dev. 1998 mai 15;102(2-3):187-98.

14. Izaks GJ, Remarque EJ, Becker SV, Westendorp RGJ. Lymphocyte count and mortality risk in older persons. The Leiden 85-Plus Study. J Am Geriatr Soc. 2003 oct;51(10):1461-5.

15. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am. J. Epidemiol. 2011 mars 15;173(6):676-82.

16. Caird FI. Problems of interpretation of laboratory findings in the old. Br Med J. 1973 nov 10;4(5888):348-51.

17. Wayne SJ, Rhyne RL, Garry PJ, Goodwin JS. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. J Gerontol. 1990 mars;45(2):M45-48.

18. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. Lancet Infect Dis. 2002 nov;2(11):659-66.

19. Proust J, Rosenzweig P, Debouzy C, Moulias R. Lymphopenia induced by acute bacterial infections in the elderly: a sign of age-related immune dysfunction of major prognostic significance. Gerontology. 1985;31(3):178-85.

20. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Palomera E, Pallarés R. Functional status as a risk factor for mortality in very elderly patients with pneumonia. Med Clin (Barc). 2008 juill 5;131(5):167-70.

21. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. Cancer Res. 2009 juill 1;69(13):5383-91.

22. Cézé N, Thibault G, Goujon G, Viguier J, Watier H, Dorval E, et al. Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. Cancer Chemother. Pharmacol. 2011 nov;68(5):1305-13.

23. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. JAMA. 1994 oct 5;272(13):1036-42.

24. D'Erasmo E, Pisani D, Ragno A, Romagnoli S, Spagna G, Acca M. Serum albumin level at admission: mortality and clinical outcome in geriatric patients. Am. J. Med. Sci. 1997 juill;314(1):17-20.

25. Chandra RK. Nutritional regulation of immunity and risk of infection in old age. Immunology. 1989 juin;67(2):141-7.

26. Haase H, Mocchegiani E, Rink L. Correlation between zinc status and immune function in the elderly. Biogerontology. 2006 déc;7(5-6):421-8.

27. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. Am. J. Clin. Nutr. 1997 août;66(2):464S-477S.

28. Fock RA, Blatt SL, Beutler B, Pereira J, Tsujita M, de Barros FEV, et al. Study of lymphocyte subpopulations in bone marrow in a model of protein-energy malnutrition. Nutrition. 2010 oct;26(10):1021-8.

29. Ritz BW, Gardner EM. Malnutrition and energy restriction differentially affect viral immunity. J. Nutr. 2006 mai;136(5):1141-4.

30. Pahlavani MA. Caloric restriction and immunosenescence: a current perspective. Front. Biosci. 2000 juin 1;5:D580-587.

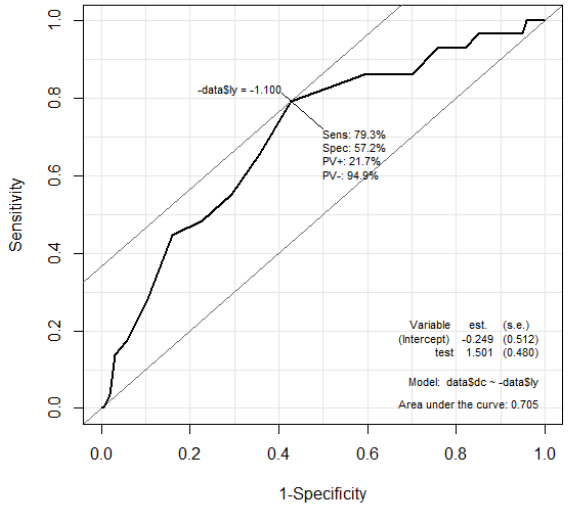
31. Lesourd B. Nutrition: a major factor influencing immunity in the elderly. J Nutr Health Aging. 2004;8(1):28-37.

32. Crétel E, Veen I, Pierres A, Binan Y, Robert P, Loundou A-D, et al. [Immune profile of elderly patients admitted in a geriatric short care unit]. Rev Med Interne. 2011 mai;32(5):275-82.

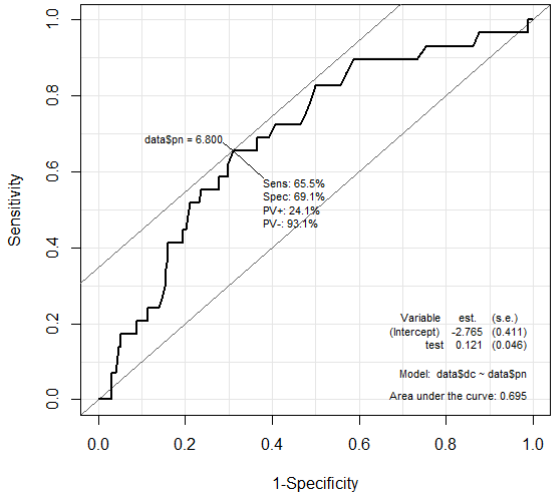
ANNEXES

- **Courbes ROC : Mortalité en fonction des variables**

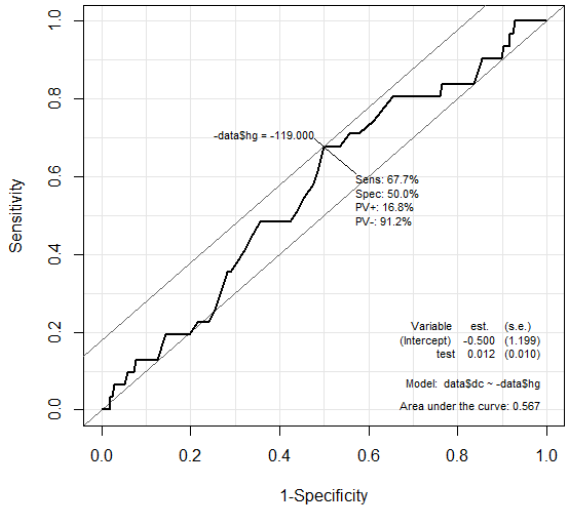
Lymphocyte



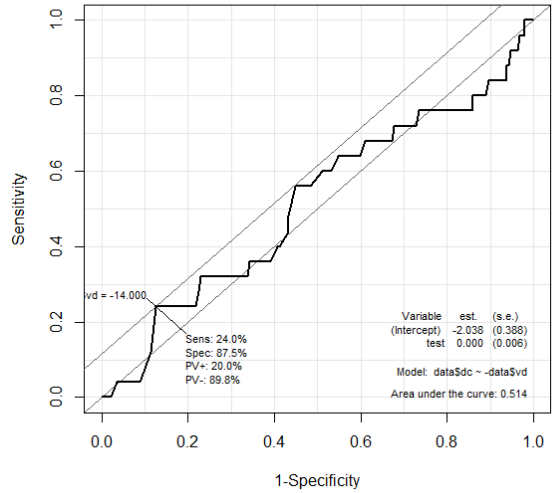
Neutrophiles



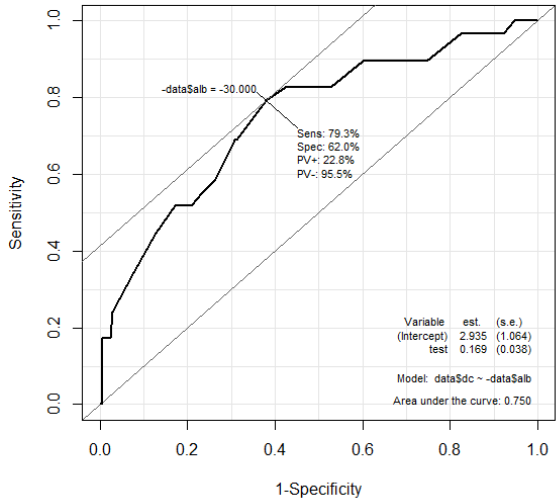
Hémoglobine



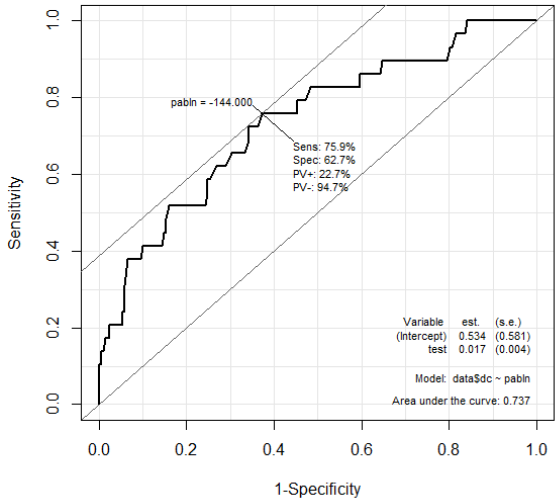
Vitamine D



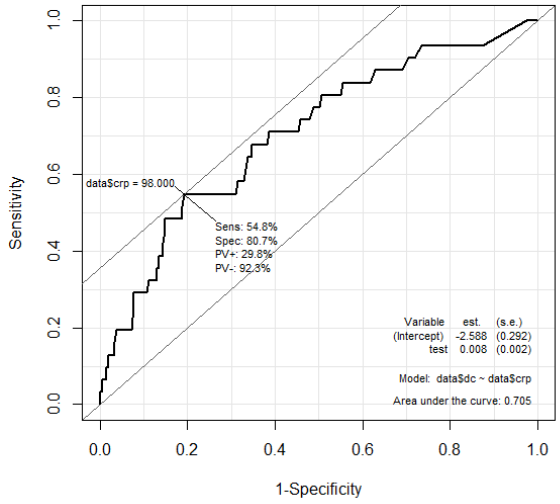
Albumine



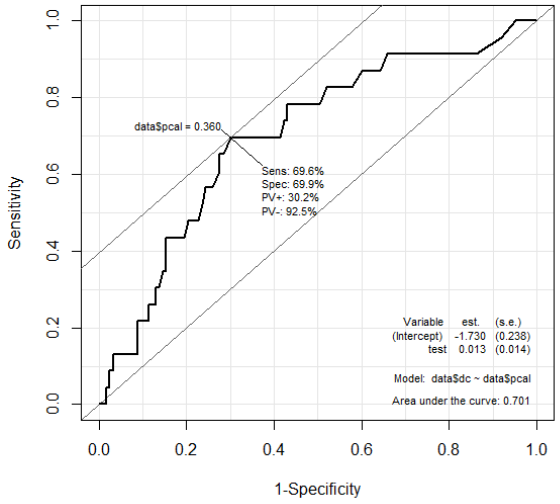
Préalbumine



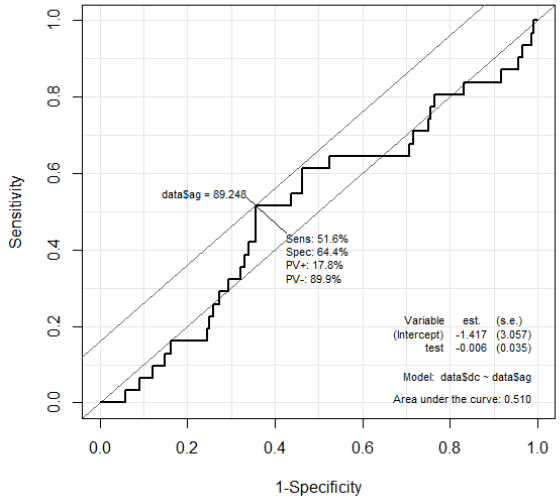
CRP



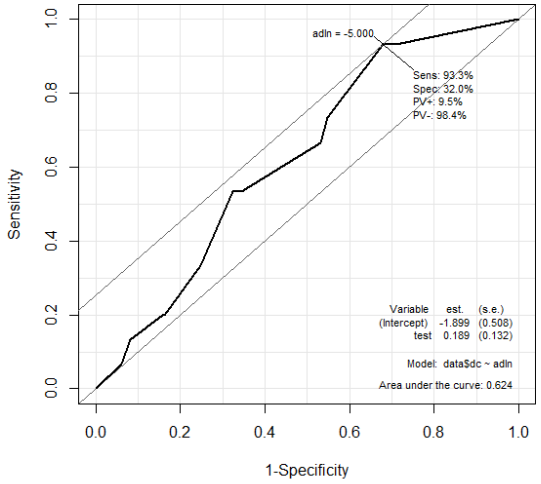
PCT



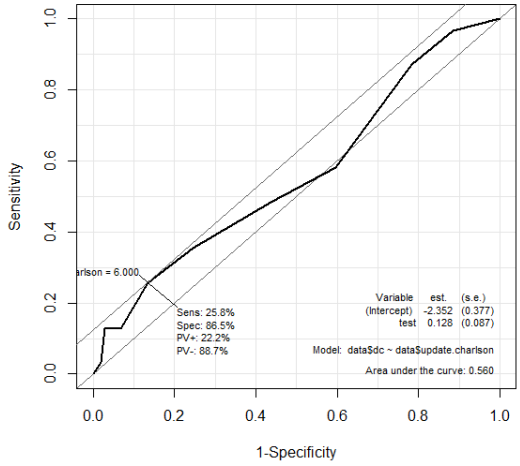
Age



ADL



Score de Charlson



	Homme	Femme	p-value
Age	86,87	87,13	0.742
ADL	4,12	3,79	0.255
Infection admission	***0,55**	***0,40**	**0.031**
Charlson Score	3,39	3,22	0.576
Lymphocytes (G/l)	***1,14**	***1,33**	**0.018**
Albumine (g/l)	**29,97**	**31,54**	**0.061**
Pré-albumine (mg/l)	163,80	166,40	0.795
Vitamine D (nmol/l)	47,37	52,75	0.25
CRP (mg/l)	**83,78**	**61,49**	**0.063**
PCT (µg/l)	4,47	2,51	0.407
Hémoglobine (g/l)	119,00	118,50	0.868
Plaquettes (G/l)	****230,6**	****270,1**	**0.008**
Leucocytes (G/l)	8,81	8,56	0.648
P. Neutro. (G/l)	6,71	6,39	0.536

Tableau 8 : Caractéristiques clinico-biologiques selon le sexe *: p<0.05 ** 0.01 ***<0.001

	%	OR	p value
Insuffisance Card.	30,1	1,56(0,69-3,37)	0,267
Démence	**43,1**	****0,22(0,07-0,54)**	**0,003**
Patho. Pulm. Chronique	17,1	1,49(0,56-3,59)	0,393
Patho. Rhumato.	**37,7**	***0,28(0,09-0,69)**	**0,012**
Diabète	18,4	1,35(0,50-3,22)	0,52
Hémiplégie	2,9	-	0,98
Patho. Rénale	46	0,82(0,38-1,76)	0,625
Patho. Hépatique modérée	1,7	7,07(0,82-60,8)	0,055
Patho. Hépatique sévère	0,4	-	0,99
Patho. Maligne métastasée	**3,8**	*****16,3(4,04-81,22)**	**<0,001**
Toute Patho maligne autre	14,2	1,54(0,53-3,89)	0,384

Tableau 9 : Mortalité en fonction des pathologies du score de Charlson *: p<0.05 ** 0.01 ***<0.001

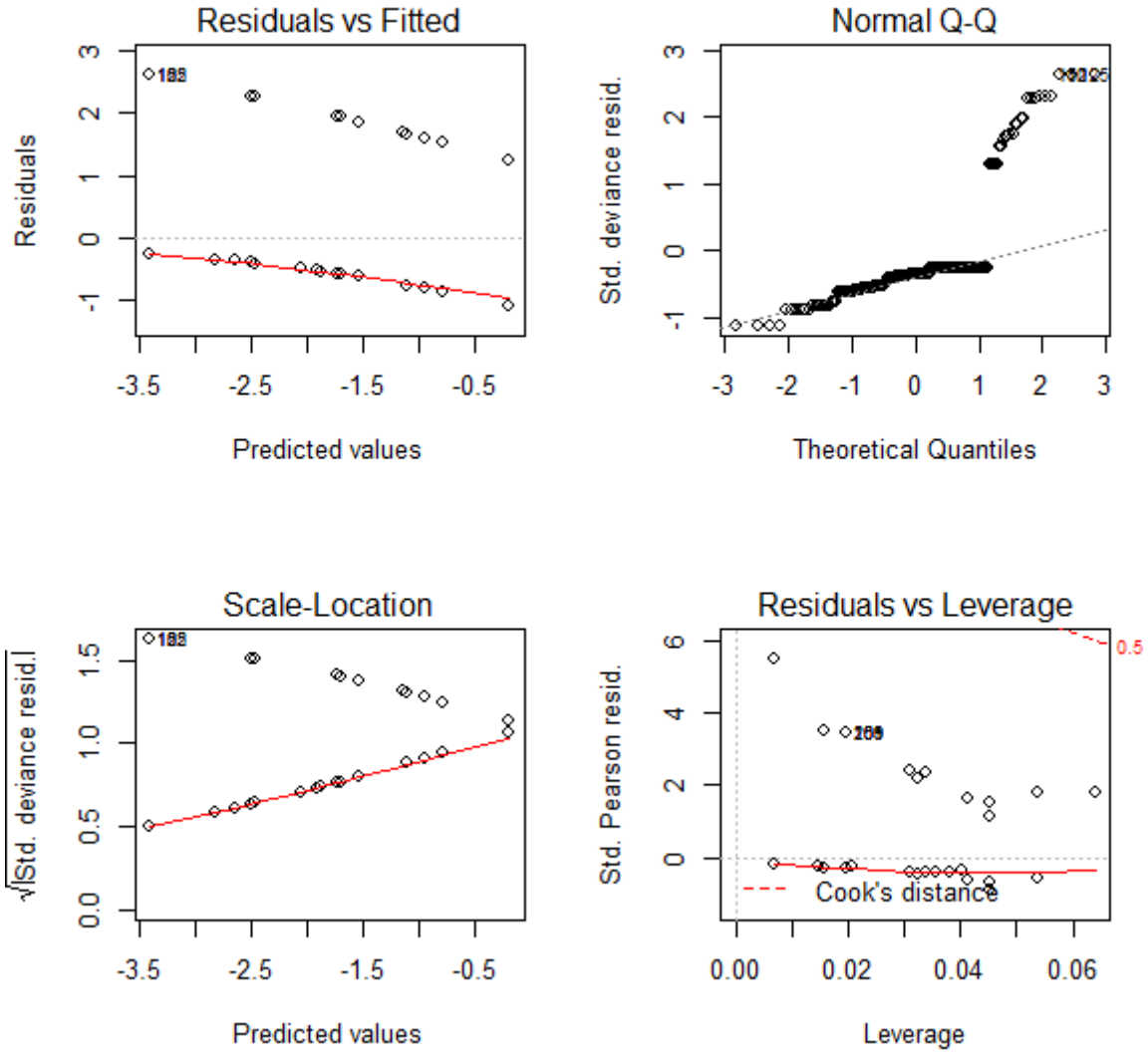


Figure 1 : Distribution du modèle multivarié : mortalité en fonction du sexe, hypoalbuminémie, lymphopénie, hyperCRP