

MISE AU POINT SPECIALISEE

Les lymphopénies

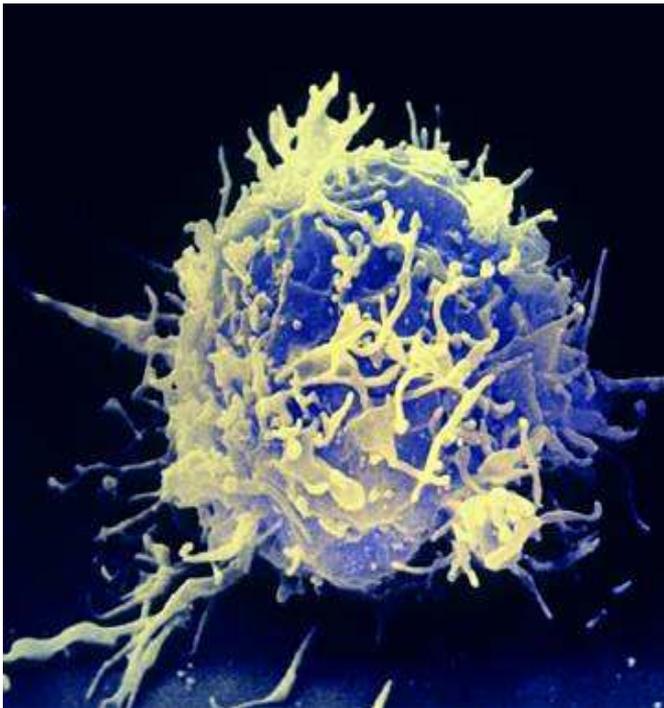
L. LAMCHACTI¹, R. BERRADY¹, M. EL AZAMI EL IDRISSE²,
M. OUAZZANI¹, S. RABHI¹, W. BONO¹

1- Service de médecine interne, CHU Hassan II, Fès
2- Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Médecine de Fès

PLAN

- Introduction
- Définition
- Rappel sur la lignée lymphocytaire
 - Origine, circulation et recirculation
 - Lymphopoïèse
 - Les lymphocytes T
 - Les lymphocytes B
 - Les cellules NK
 - Coopération cellulaire
- Mécanismes et étiologies de la lymphopénie
- Conclusion

Correspondance à : a_lamiae1@yahoo.fr



6000/mm³ chez l'enfant et 11000/mm³ chez le nouveau-né. Une lymphopénie est définie par un nombre de lymphocytes sanguins < 1500/mm³ chez l'adulte et 4500/mm³ chez l'enfant avant 8 mois [1].

RAPPEL SUR LA LIGNEE LYMPHOCYTAIRE :

1. Origine et circulation des lymphocytes : (fig.1)

a. Origine :

Les lymphocytes dérivent de cellules souches hématopoïétiques. Les Lymphocytes T et B se différencient en deux étapes :

- Une première : au niveau des organes lymphoïdes centraux (MO et thymus). C'est une étape de multiplication, de différenciation et d'éducation des lymphocytes, sans intervention antigénique.
- La deuxième : au niveau des organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions, MALT): en réponse à une stimulation antigénique.

INTRODUCTION :

Les lymphocytes sont les principaux acteurs de la défense immunitaire spécifique. Ils sont présents dans le sang, la lymphe et les organes lymphoïdes. L'ensemble des lymphocytes représente 25 à 40% des globules blancs du sang périphérique. Une partie des lymphocytes circule dans le sang, tandis que l'autre migre vers les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques, amygdales, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses). On distingue 3 populations:

- Le lymphocyte T: effecteur de l'immunité à médiation cellulaire, thymo-dépendant
- Le lymphocyte B: effecteur de l'immunité humorale, produit dans la moelle osseuse.
- Les lymphocytes nuls, non T, non B: lymphocytes naturel Killer, lymphocytes Killer, et les LAK (activated killer).

Ces lymphocytes ont une morphologie relativement homogène, mais sont très hétérogènes sur le plan fonctionnel.

L'identification des différents marqueurs et molécules de surface devient la clé du diagnostic de plusieurs pathologies.

DEFINITION :

La quantité de lymphocytes circulants doit être interprétée en fonction de l'âge: ils sont compris entre 1500 et 4000/mm³ chez l'adulte alors qu'ils peuvent atteindre

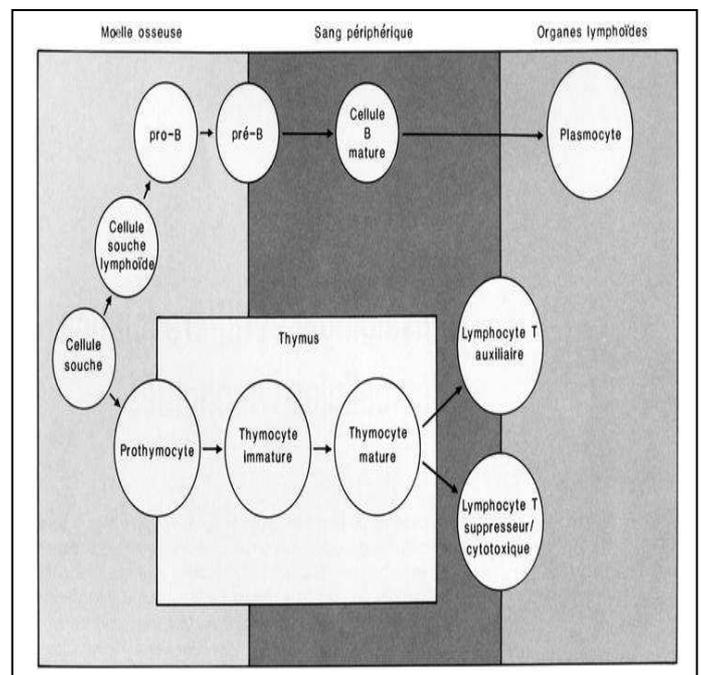


Figure 1 : origine et circulation lymphocytaire. [2]

On retrouve les lymphocytes dans la moelle osseuse, le sang, les organes lymphoïdes (rate, ganglion, thymus, organe lymphoïde tissulaire).

b. Circulation et recirculation des cellules lymphoïdes :

Les lymphocytes B matures et les thymocytes matures migrent vers les zones T dépendantes des organes lymphoïdes périphériques (ganglion, rate et les différentes formations lymphoïdes des muqueuses digestives et respiratoires) où ils achèvent leur maturation suite à un contact avec un antigène: c'est le développement de la réponse immune.

Ces LB et LT nés dans les ganglions vont passer dans le canal thoracique pour rejoindre la circulation générale, leur permettant ainsi d'atteindre les organes lymphoïdes périphériques très éloignés de leur lieu de naissance, mais aussi de rencontrer à nouveau un antigène avec activation et apparition d'un clone identique.

Cette recirculation est permanente, elle favorise la dispersion dans tout l'organisme des lymphocytes éduqués, aptes à reconnaître les différents antigènes [3].

2. Lymphopoïèse :

a. Les lymphocytes B :

Les lymphocytes B constituent 10 à 20% des lymphocytes du sang circulant. Ils sont facilement identifiables grâce à la présence sur leur membrane de molécules d'immunoglobulines (Ig) qu'ils synthétisent et expriment dès le début de leur différenciation. Celle-ci est en effet associée à l'expression de différents récepteurs de surface. Le lymphocyte B évolue par 2 étapes : (Fig.2)

- La première : est une étape de différenciation qui se situe dans la moelle osseuse en dehors de tout contact antigénique : elle concerne le passage de la cellule souche lymphoïde au lymphocyte B immature (passant par le lymphoblaste, le pro B, et le pré B). Elle permet l'expression membranaire du récepteur pour l'antigène (BCR pour « B-cell receptor »), récepteurs de type IgM et IgD de membrane qui peut alors migrer vers les organes lymphoïdes périphériques.

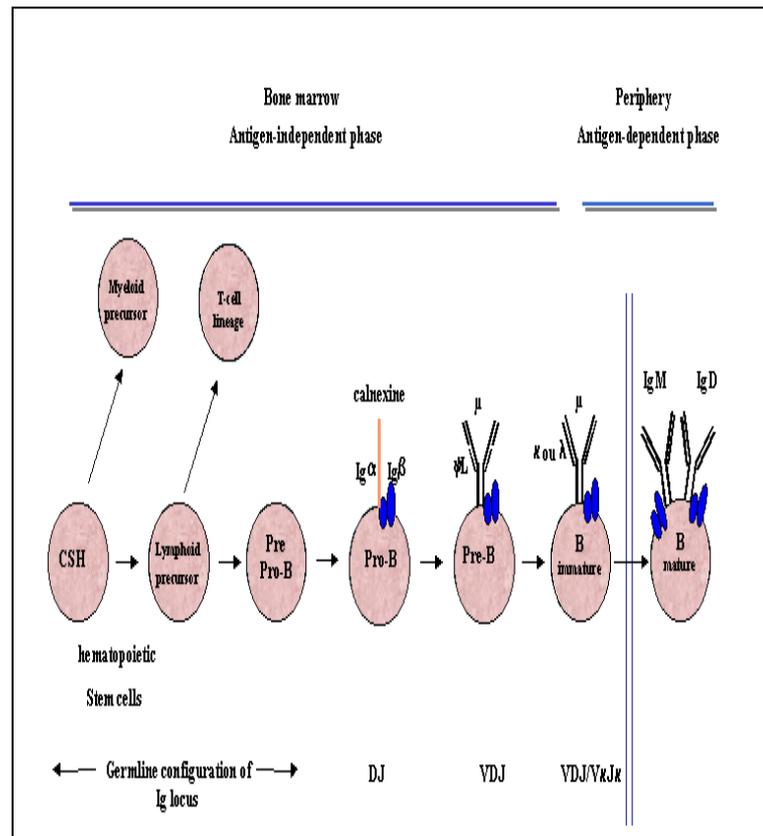


Tableau 1 : stades de différenciation lymphocytaire T. [3]

- La seconde étape est une étape de maturation dans les organes lymphoïdes périphériques et dépend de l'activation par un antigène reconnu. Les lymphocytes B sont responsables de la formation de follicules lymphoïdes où ils sont en contact avec les cellules dendritiques folliculaires, cellules professionnelles de la présentation de l'antigène. Un lymphocyte B sélectionné pour son affinité pour l'antigène migrera dans le centre germinatif du follicule où il subira une prolifération et une nouvelle sélection. Les lymphocytes B non sélectionnés se mettent en apoptose et sont phagocytés par des macrophages (ils deviennent des macrophages à corps tingibles). La maturation du lymphocyte B sous l'induction de l'antigène aboutit à la sélection du lymphocyte B qui a la meilleure affinité pour l'antigène puis la maturation en plasmocyte sécréteur de l'Ig (phénomène de commutation isotypique) et la formation de lymphocytes B mémoire.

Les principaux marqueurs phénotypiques des lymphocytes B sont :

- o BCR (superfamille des Ig)
- o CD 79 (79a, 79b); transduction du signal BCR-Ag
- o Molécule CMH II
- o CD 20, 21, 19: activation du LyB
- o CD 22: interaction Ly B-Ly T
- o CD 5: sous population Ly B minoritaire
- o CD 25, 23, 38: marqueurs d'activation.

Stade de différenciation	Antigènes exprimés
Stade 1 triple négatif	CD44+, CD25+, CD3-, CD4-, CD8-
Stade 2 double positif	CD44+, CD25-, CD1+, CD3+, CD4+, CD8+
Stade 3 simple positif	CD3+, CD4+ ou CD8+

b. Les lymphocytes T :

Les lymphocytes T présentent une différenciation contrôlée par le thymus (lymphocytes thymo-dépendants ou T). La différenciation thymique est marquée par le réarrangement des gènes codant pour les chaînes des récepteurs T et l'expression membranaire d'un récepteur de membrane à l'antigène, le TCR (pour « T-cell receptor ») composé d'un hétérodimère et du CD3. Les 3 stades de différenciation sont donnés dans le tableau 1. Il existe dans le thymus une sélection positive (seuls survivent les thymocytes dont le récepteur T peut reconnaître les peptides présentés par les molécules du CMH du soi) et une sélection négative (les thymocytes dont le récepteur est de forte affinité pour les molécules du soi sont éliminés par apoptose, de même que les thymocytes qui produisant un récepteur T non fonctionnel).

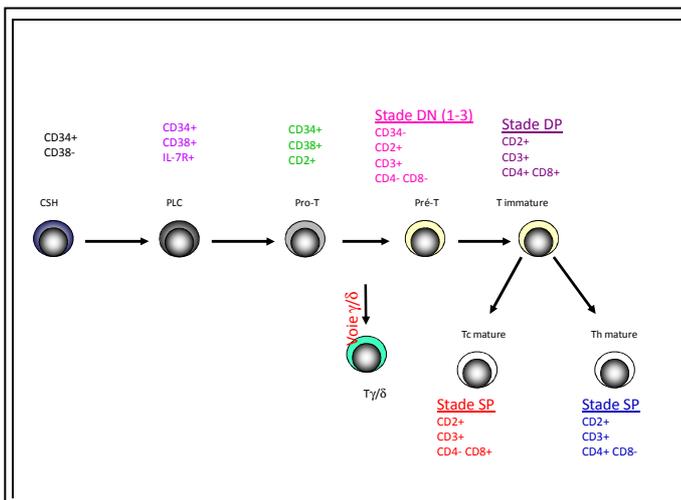


Figure 3 : Evolution des CD au cours de la maturation lymphocytaire T. [2]

Les LT acquièrent les CD 7, CD 1, et les CD 2 dans la zone corticale thymique avec apparition simultanée du CD 4 et CD 8. Dans la zone médullaire apparaissent les autres marqueurs : le TCR, disparition du CD 1 avec apparition du CD 4 ou CD 8, apparition du CD 3 (fin de maturation thymique), et ensuite le récepteur pour le Fc des Ig et apparition des marqueurs du système HLA classe I.

La molécule CD4 est exprimée sur les lymphocytes T dits Helper, la molécule CD8 sur les lymphocytes T cytotoxiques et supresseurs (fig.3).

c. Les lymphocytes NK :

Les lymphocytes NK sont des lymphocytes ni B ni T qui représentent 5-15% des lymphocytes

du sang périphérique. Ce sont des lymphocytes de grande taille qui expriment des granules intracytoplasmiques et sont ainsi souvent appelés des grands lymphocytes granuleux. Ils dérivent d'un précurseur médullaire CD34+ commun avec les lymphocytes T. Ils ne connaissent pas de maturation thymique, ils n'expriment pas les récepteurs membranaires pour l'antigène. Par contre, ils expriment des récepteurs de faible affinité pour le fragment Fc des Ig, la molécule CD16 et la molécule NCAM (CD56). Ils sont donc CD3-, sIg-, CD16+, CD56+.

3. Rôle et coopération lymphocytaire :

Le lymphocyte B est responsable d'une réponse humorale B de deux types :

- antigène T indépendant (antigènes polysaccharidiques ou lipopolysaccharidiques);
- antigène T dépendant où existe une coopération entre les lymphocytes B, les macrophages et les lymphocytes T CD4+, en présence d'une histocompatibilité HLA de classe II. La réponse primaire est de type IgM, la réponse secondaire de type IgG.

Les lymphocytes CD4 interviennent dans la régulation de l'immunité humorale où ils sont indispensables dans la réponse B vis-à-vis d'antigènes T dépendants, et dans la réponse cellulaire par la sécrétion de cytokines (lymphocytes CD4+ Th1 et sécrétion de l'IL-2 et l'IFN- γ ; lymphocytes CD4+ Th2 et sécrétion d'IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 et IL-15). Les lymphocytes cytotoxiques T CD8+ sont restreints par le CMH, l'action du lymphocyte T CD8+ ne pouvant se faire que lorsqu'un antigène est présenté par les molécules de classe I. Les lymphocytes T jouent un rôle dans la défense anti-infectieuse et les rejets de greffe par coopération avec les lymphocytes B, par sécrétion de lymphokines et par action cytotoxique (fig.4 et 5).

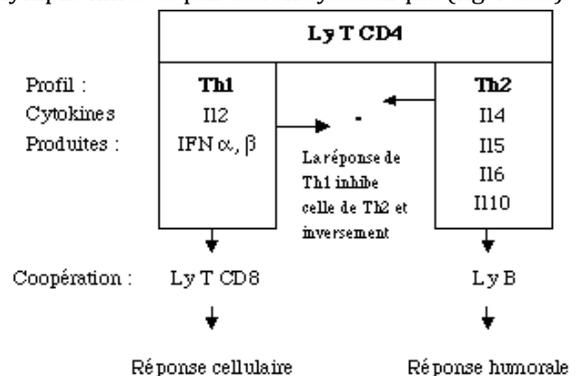


Figure 4 : coopération lymphocytaire B/T. [2]

Les lymphocytes NK présentent des propriétés cytotoxiques caractéristiques grâce à deux molécules de lyse cellulaire contenues dans les granules intracytoplasmiques (la perforine et le granzyme B). Les lymphocytes NK sont doués de cytotoxicité de deux types :

- l'ADCC («antibody-dependent-cytotoxicity»), réponse anticorps-dépendante. Elle permet aux lymphocytes NK de lyser des cibles recouvertes d'anticorps. Le récepteur activateur est la molécule CD16.

- Une cytotoxicité directe naturelle lui permettant de lyser sans immunisation préalable des cellules tumorales, des cellules infectées par des virus ou des cellules allogéniques. La reconnaissance par les cellules NK de molécules du CMH de classe I exprimées par les cellules potentiellement cibles confère une protection contre la lyse NK, via l'activation de récepteurs inhibiteurs sur la cellule NK.

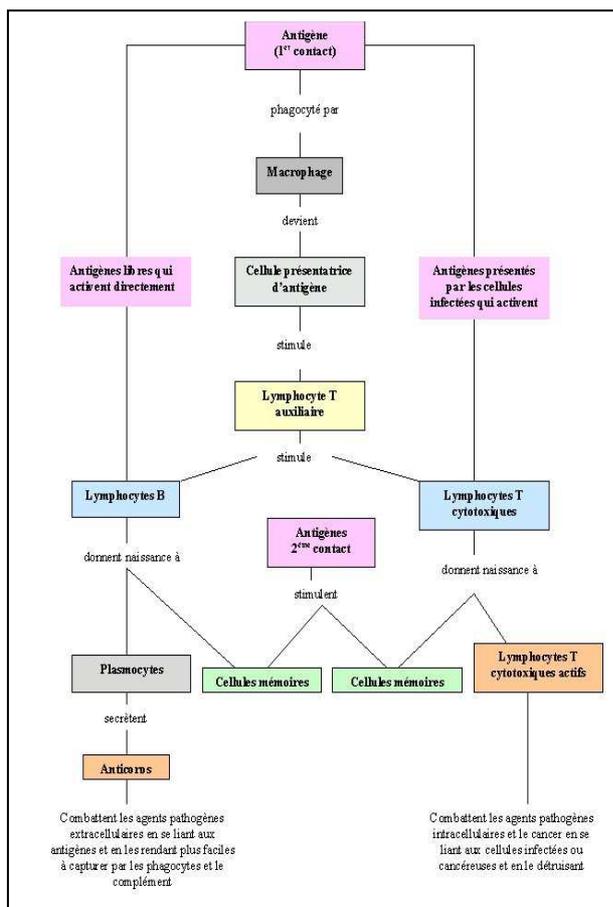


Figure 5 : Coopération lymphocytaire dans la génération de la réponse immunitaire. [2]

MECANISMES ET ETIOLOGIES A L'ORIGINE D'UNE LYMPHOPENIE

Nous avons choisi de classer les différentes causes de lymphopénie en fonction du mécanisme dominant: diminution de production, excès de catabolisme, ou modifications de la recirculation (encadré 1). Cependant, les mécanismes aboutissant à une lymphopénie sont multiples et souvent intriqués.

1. Insuffisance de production

Les lymphopénies par insuffisance de production peuvent être constitutionnelles [4, 5] (encadré 2) ou acquises [6].

a. Causes constitutionnelles :

- Déficits immunitaires primitifs :

Parmi les déficits immunitaires primitifs, les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont ceux qui sont à l'origine des lymphopénies les plus profondes. Les DICS sont définis par une absence complète de LT associée à un déficit en LB d'importance variable et parfois un déficit en cellules NK. Le diagnostic est fait le plus souvent dans les premiers jours de vie avec la mise en évidence d'une lymphopénie profonde responsable de la survenue d'infections multiples bactériennes, virales, fongiques et parasitaires. Il n'y a pas de développement des organes lymphoïdes secondaires, le thymus est hypoplasique et les tests de prolifération lymphocytaire *in vitro* sont négatifs. La classification des DICS repose sur le phénotypage lymphocytaire. On distingue ainsi schématiquement les DICS caractérisés par l'absence de LT et de LB et les DICS avec absence de LT et avec des LB normaux ou augmentés [7, 8].

On individualise ensuite les DICS par défaut de différenciation, les LT et éventuellement des cellules NK. Les lymphocytes B y sont normaux ou augmentés. Ce sont les formes les plus fréquentes représentant 50 % de l'ensemble des DICS.

On distingue 3 formes:

les formes liées à l'X, caractérisées par des mutations du gène codant pour la chaîne gamma commune (γ c) aux récepteurs des interleukines (IL)-2, -4, -7, -9, -15 [9].

Les formes autosomiques récessives liées à des mutations du gène codant pour la tyrosine kinase JAK 3 (Janus kinase 3) associée à la chaîne γ c des récepteurs aux IL-2, -4, -7, -9, -15 [10].

Une exceptionnelle forme autosomique avec mutation de la chaîne alpha du récepteur de l'IL-7 [8]. Dans les 2 premières formes, il existe un déficit en cellules NK, tandis que dans la troisième forme, les cellules NK sont normales. Ces 3 formes de DICS sont létales à très courts terme en l'absence d'allogreffe de moelle osseuse [11].

Une lymphopénie peut, plus rarement, révéler un déficit isolé de l'immunité humorale, les LB étant minoritaires dans le sang périphérique. Une hypogammaglobulinémie doit alors être recherchée. Il s'agit le plus souvent d'une agammaglobulinémie liée à l'X, encore appelée maladie de Bruton, conséquence d'une mutation située sur le gène de la *Bruton tyrosine kinase*.

Enfin, dans certains cas, une lymphopénie peut être observée au cours du déficit immunitaire commun variable. Ce déficit immunitaire humoral est le plus souvent diagnostiqué au cours de la deuxième ou de la troisième décennie, correspond à un groupe hétérogène de déficits dont les mécanismes sont en cours d'identification.

<p>Déficits de l'immunité humorale : 70% des DIP</p>	<p>Déficits de l'immunité cellulaire : 15 % des DIP</p>
<p><u>D. Globaux en Ig :</u> AG liée à l'X (Bruton). AG AR. HG à expression variable. HG transitoire.</p>	<p><u>DIC Sévères :</u> DICS T-B+ : DICS lié à l'X, D. jak3. DICS T-B- : D. en ADA, D. en Rag. DICS T+B- : Sd d'Ommenn, D.IL-2Ra.</p>
<p><u>D. sélectif en Ig :</u> D. en IgA. D. sous-classes d'IgG. Sd Hyper-IgM AR.</p>	<p><u>DIC avec lymphocytes T :</u> D.expression des Ag HLA-II. D. en PNP, D. en ZAP70, D. en TAP. Sd HyperIgM lié à l'X, D. en CD3.</p> <p><u>DIC complexes :</u> Sd Wisckott-Aldrich. Ataxie-télangiectasie, Nijmegen. Sd de Di George, Sd de Griscelli. Sd de Chediak – Higashi. Sd lymphoprolifératif lié à l'X.</p>

D : Déficit. Sd: syndrome. AR: autosomique récessive.Ig : immunoglobulines.
AG : agammaglobulinémie.
HG : hypogammaglobulinémie.
DICS : Déficits immunitaires combinés sévères.
DIC : Déficits immunitaires combinés.
jak3 : kinase intracellulaire.
ADA : adénosine désaminase.
Rag : gènes codants pour protéines des récepteurs T pour l'antigène et des immunoglobulines.
PNP : phosphorylase des nucléosides puriniques.
TAP-2 : transporteur intracytoplasmique de peptides.

- **Syndromes polymalformatifs avec défaut de production de lymphocytes :**

Le syndrome de DiGeorge est la conséquence d'une anomalie de développement des troisième et quatrième arcs branchiaux et associe des anomalies cardiaques et une absence congénitale de thymus et de glandes parathyroïdes [7]. Au cours de cette affection, on constate une lymphopénie profonde (500 à 1000 lymphocytes/mm³) dans les formes complètes correspondant à une quasi-absence de LT et une augmentation relative des LB à l'origine d'un déficit profond de l'immunité cellulaire.

Les dyskératoses congénitales qui regroupent la dyskératose liée à l'X (mutation du gène de la dyskérine) et la dyskératose congénitale autosomique dominante (mutation-délétion du gène d'ARN-télomérase) entraînent une dyskératose associée à une aplasie médullaire ou une dysmyélopoïèse qui peuvent être révélatrices. Les patients ont un déficit de l'immunité humorale. Une lymphopénie peut également être identifiée dans d'autres syndromes polymalformatifs comme le "cartilage-hair hypoplasia" ou l'ataxie-télangiectasie. L'ensemble des étiologies constitutionnelles des lymphopénies est résumé dans le tableau ci-dessous.

b. Causes acquises :

Les causes acquises de lymphopénie par insuffisance de production sont plus fréquentes que les causes constitutionnelles. La première cause est la malnutrition qui entraîne une lymphopénie principalement par le biais d'une carence de zinc. En fonction de la profondeur du déficit en zinc, les symptômes varient, allant d'une lymphopénie associée à des anomalies des tests de prolifération lymphocytaire dans les carences modérées à des lésions cutanées et un retard à la cicatrisation qui

peuvent être au premier plan dans les formes sévères.

En plus de la malnutrition, les autres causes de carence en zinc sont l'intoxication éthylique chronique, les maladies rénales, les brûlures étendues et des pathologies gastro-intestinales [12].

Au cours de l'insuffisance rénale, le mécanisme de la lymphopénie est plurifactoriel, associé entre autres à une carence d'apport en protéines, zinc, pyridoxine. Les patients souffrant d'anorexie mentale ont volontiers une lymphopénie qui prédomine sur les LT CD4+. Chez les sujets âgés dénutris, l'hyperlimentation peut permettre, en plus de la correction du déficit nutritionnel, la correction de la lymphopénie.

Certaines vitamines pourraient moduler la lymphopoïèse, une carence en vitamine A pouvant entraîner la survenue d'une atrophie thymique, d'une lymphopénie et une diminution des fonctions phagocytaires des macrophages péritonéaux [13], tandis que la vitamine C semble entraîner une lymphopénie, en particulier dans un contexte de stress chez la souris.

2. Excès de catabolisme

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

a. Médicaments:

Les lymphopénies constituent un effet secondaire fréquent des traitements médicamenteux, en particulier des traitements anticancéreux alkylants et des immunosuppresseurs. La toxicité de ces traitements prédomine le plus souvent sur les lymphocytes T CD4+, probablement du fait des capacités régénératives plus faibles des LT CD4+ que des LT CD8+. La lymphopénie survient précocement et la numération des lymphocytes au cinquième jour après une cure de chimiothérapie semble être un facteur prédictif de la survenue d'une neutropénie fébrile [14]. La radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie entraîne une lymphopénie qui peut persister plusieurs mois après la fin du traitement et une fois encore s'exercer majoritairement sur les LT CD4+. Les Anticorps (Ac) monoclonaux entraînent des lymphopénies sélectives: lymphopénie B pour le

rituximab (anti- CD20 chimérique), lymphopénie T pour les Ac anti-CD3 et le sérum anti-lymphocytaire, tandis que l'alemtuzumab (Ac anti- CD52) entraîne une lymphopénie globale.

b. Infections par le VIH:

L'infection par le VIH se caractérise par une lymphopénie liée à une déplétion sélective en LT CD4+ dans le sang périphérique. Le VIH pénètre dans les LT CD4+ grâce à l'interaction hautement spécifique entre sa protéine de membrane gp120 et la molécule CD4. Plusieurs mécanismes sont à l'origine de cette lymphopénie.

Au cours de certaines autres infections virales (comme le SARS ou la grippe), un excès de catabolisme lymphocytaire pourrait jouer un rôle.

c. Lupus érythémateux systémique:

La lymphopénie, qui est un des critères de classification du LES, est l'anomalie de l'hémogramme la plus fréquemment identifiée au cours de cette maladie, présente dans 75 % des cas [15]. Les mécanismes à l'origine de cette lymphopénie sont encore mal compris Certains auteurs ont décrit une corrélation entre l'évolutivité clinique du LES, la lymphopénie et le taux des Ac anti-lymphocytes.

3. Redistribution:

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

a. Granulomatoses:

Au cours de la sarcoïdose, qui est une granulomatose systémique, la lymphopénie constitue un marqueur d'activité de la maladie, au même titre que l'enzyme de conversion de l'angiotensine et l'hypersensibilité cutanée retardée [16]. Ainsi, on observe une grande quantité de LT CD4+ dans les tissus, contrastant avec la lymphopénie CD4+ sanguine. De façon notable, la lymphopénie CD4+, même si elle peut être profonde, n'entraîne qu'exceptionnellement la survenue d'infections opportunistes.

Une lymphopénie peut également être observée au cours d'une vascularite systémique, la granulomatose de Wegener. Cette lymphopénie, qui peut être présente avant tout traitement, pourrait

constituer un marqueur d'activité de la maladie. À la différence de ce qui est observé dans la sarcoïdose, elle se complique de façon non exceptionnelle d'infections opportunistes, en particulier de pneumocystoses pulmonaires [17].

Les maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales (MICI), lorsqu'elles sont sévères, peuvent s'accompagner d'une lymphopénie. Ainsi, dans la maladie de Crohn, près d'un tiers des patients qui subissent une intervention chirurgicale sont lymphopéniques avant l'intervention, et une lymphopénie profonde est corrélée à un mauvais pronostic [18]. La lymphopénie pourrait être la conséquence d'un excès de TNF (*Tumor necrosis factor*) α et d'endotoxines et/ou pertes digestives.

b. Pertes digestives ou séreuses :

En dehors du cadre des MICI, une lymphopénie peut être la conséquence de pertes au niveau du tube digestif ou des séreuses, comme dans les chylothorax traumatiques ou les lymphangiectasies intestinales primitives [19]. Au cours des entéropathies exsudatives, une lymphopénie est fréquemment observée, dont le mécanisme est probablement multifactoriel, pour partie secondaire à une dénutrition.

c. Infections :

Une lymphopénie parfois profonde peut être observée dans un grand nombre d'infections virales ou bactériennes. Au cours des infections à paramyxovirus comme la rougeole et au cours des infections à cytomégalovirus (CMV), une lymphopénie est en règle associée à un plus mauvais pronostic [20]. Une lymphopénie peut également être observée au cours des infections à virus respiratoire syncytial (VRS), à virus West-Nile ou à coronavirus, responsable du SARS [21]. La lymphopénie pourrait être la conséquence d'un excès d'apoptose lymphocytaire et/ou d'une élévation du cortisol plasmatique.

Lors des infections bactériennes sévères, en particulier à mycobactérie, on peut observer une lymphopénie, parfois profonde, par redistribution [22]. En situation d'infection, la réponse au stress est associée à une production accrue de cortisol qui entraîne une démargination des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes circulants par augmentation de leur diapédèse. Dans les chocs toxi-infectieux, des lymphopénies profondes sont décrites et leur profondeur semble

corrélée avec le taux de cortisol circulant. Dans cette situation, la profondeur de la lymphopénie à l'admission est corrélée positivement avec le taux de mortalité [23]. Le mécanisme de la lymphopénie semble être une redistribution du sang périphérique et de la rate vers les tissus lymphatiques.

d. Corticothérapie :

L'apparition d'une lymphopénie après l'administration de corticoïdes survient très précocement et est maximale dans les 4 heures suivant la prise, pour se corriger dans les 24 heures. Les mécanismes mis en jeu sont complexes et comportent notamment des phénomènes de redistribution des lymphocytes du secteur intravasculaire vers le secteur extravasculaire, en particulier vers les organes lymphoïdes [24]. Cette lymphopénie, si elle intéresse également les LB, prédomine sur les LT et plus particulièrement les lymphocytes T CD4+.

4. Mécanisme non identifié :

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

a. Insuffisance rénale chronique :

Les patients insuffisants rénaux chroniques, en particulier dialysés, ont fréquemment une lymphopénie. Cette lymphopénie s'inscrit dans un contexte plus large d'anergie tuberculique et des réponses vaccinales médiocres. Chez ces patients, les altérations importantes de l'immunité à médiation cellulaire contrastent avec une activation importante des LT. La lymphopénie est probablement la conséquence d'un excès d'apoptose des LT et des LB par diminution d'expression de la molécule Bcl2 [25] et/ou par excès d'expression de la molécule Fas [26].

b. Ethnie :

Des facteurs génétiques pourraient également jouer un rôle dans la survenue d'une lymphopénie. Ainsi, les Éthiopiens séronégatifs pour le VIH auraient-ils plus fréquemment que les autres ethnies une lymphopénie T CD4+ en l'absence de toute symptomatologie clinique [27].

c. Tumeurs malignes :

Les lymphopénies survenant au cours des lymphomes ne sont pas de mécanisme clair.

Une lymphopénie est un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic au même titre que l'existence d'un envahissement médullaire au cours du lymphome de Hodgkin [28].

La mise en évidence d'une lymphopénie avant l'instauration de la chimiothérapie est un critère de mauvais pronostic dans le cancer du sein ou dans des cancers métastatiques [29]. De plus l'identification d'une lymphopénie $< 700/\text{mm}^3$ 5 jours après le début de la chimiothérapie est un facteur de risque de survenue d'une neutropénie fébrile [14].

d. Lymphopénie CD4+ idiopathique :

La lymphopénie CD4 idiopathique est définie par une lymphopénie T CD4+ $< 300/\text{mm}^3$ ou $< 20\%$ du total des lymphocytes à plus d'une occasion en l'absence d'infection VIH-1 ou 2, HTLV-1 (*Human T-cell leukemia virus*) ou -2, de déficit immunitaire constitutionnel ou de traitement pouvant être à l'origine d'une baisse des LT CD4+. C'est après avoir éliminé l'ensemble des autres causes de lymphopénie CD4+ que l'on évoque le diagnostic de lymphopénie CD4 idiopathique.

e. Autres :

D'autres facteurs comme l'intoxication éthylique aiguë (en l'absence de splénomégalie, de cirrhose, d'infection ou de carence en folates) ou l'exercice peuvent entraîner une lymphopénie. Enfin, on peut observer la normalisation de la lymphopénie après plusieurs semaines sans qu'aucune cause ne soit retrouvée. On peut évoquer des fluctuations interindividuelles du sujet sain.

CONCLUSION

La lymphopénie est une anomalie fréquente le plus souvent transitoire. La démarche diagnostique se fait en fonction du contexte, et les étiologies sont différentes en fonction des zones géographiques. Elle constitue aussi un élément pronostique important (infection VIH, sepsis, tumeur solide).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Alice Berezné, Wafaa Bono, Loïc Guillevin, Luc Mouthon. Orientation diagnostique devant une lymphopénie. *Presse Med.* 2006; 35: 895-902.
2. C. Ménard. Le développement lymphocytaire T. Master 1 UE9, Université de rennes; 2008-2009.
3. C. Berthou. Conduite à tenir devant une hyperlymphocytose. Cours 2006; 1-11. www.leucemie-espoir.org
4. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1313-24.
5. Notarangelo LD, Mazza C, Forino C, Mazzolari E, Buzi F. AIRE and immunological tolerance: insights from the study of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dystrophy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4: 491-6.
6. Chandra RK. Immunocompetence in undernutrition. *J Pediatr.* 1972; 81: 1194-200.
7. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Markert ML, Williams LW, Harville TO et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr.* 1997; 130: 378-87.
8. Puel A, Ziegler SF, Buckley RH, Leonard WJ. Defective IL7R expression in T (-) B (+) NK (+) severe combined immunodeficiency. *Nat Genet.* 1998; 20: 394-7.
9. Leonard WJ, Noguchi M, Russell SM, McBride OW. The molecular basis of X-linked severe combined immunodeficiency: the role of the interleukin-2 receptor gamma chain as a common gamma chain, gamma c. *Immunol Rev.* 1994; 138: 61-86.
10. Candotti F, Oakes SA, Johnston JA, Giliani S, Schumacher RF, Mella P et al. Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood.* 1997; 90: 3996-4003.
11. Stephan V, Wahn V, Le Deist F, Dirksen U, Broker B, Muller-Fleckenstein I et al. Xlinked severe combined

- immunodeficiency due to possible spontaneous reversion of the genetic defect in T cells. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1563-7.
12. Fraker PJ, Jardieu P, Cook J. Zinc deficiency and immune function. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 1699-701.
 13. Levenson SM, Gruber CA, Rettura G, Gruber DK, Demetriou AA, Seifter E. Supplemental vitamin A prevents the acute radiation-induced defect in wound healing. *Ann Surg.* 1984; 200: 494-512.
 14. Choi CW, Sung HJ, Park KH, Yoon SY, Kim SJ, Oh SC et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Hematol.* 2003; 73: 263-6.
 15. Rivero SJ, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum.* 1978; 21: 295-305.
 16. Morell F, Levy G, Orriols R, Ferrer J, De Gracia J, Sampol G. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest.* 2002; 121: 1239-44.
 17. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, Hachulla E, Guillevin L, Huong Du LT et al. Factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54: 991-4.
 18. Heimann TM, Bolnick K, Aufses AH, Jr. Prognostic significance of severe preoperative lymphopenia in patients with Crohn's disease. *Ann Surg.* 1986; 203: 132-5.
 19. Wasmuth-Pietzuch A, Hansmann M, Bartmann P, Heep A. Congenital chylothorax: lymphopenia and high risk of neonatal infections. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 220-4.
 20. Fries BC, Khaira D, Pepe MS, Torok-Storb B. Declining lymphocyte counts following cytomegalovirus (CMV) infection are associated with fatal CMV disease in bone marrow transplant patients. *Exp Hematol.* 1993; 21: 1387-92.
 21. Liu CL, Lu YT, Peng MJ, Chen PJ, Lin RL, Wu CL et al. Clinical and laboratory features of severe acute respiratory syndrome vis-a-vis onset of fever. *Chest.* 2004; 126: 509-17.
 22. Uppal SS, Tewari SC, Verma S, Dhot PS. Comparison of CD4 and CD8 lymphocyte counts in HIV-negative pulmonary TB patients with those in normal blood donors and the effect of antitubercular treatment: hospital-based flow cytometric study. *Cytometry B Clin Cytom.* 2004; 61: 20-6.
 23. Grossbard LJ, Desai MH, Lemeshow S, Teres D. Lymphocytopenia in the surgical intensive care unit patient. *Am Surg.* 1984; 50: 209-12.
 24. Bloemena E, Weinreich S, Schellekens PT. The influence of prednisolone on the recirculation of peripheral blood lymphocytes in vivo. *Clin Exp Immunol.* 1990; 80: 460-6.
 25. Fernandez-Fresnedo G, Ramos MA, Gonzalez-Pardo MC, de Francisco AL, Lopez-Hoyos M, Arias M. B lymphopenia in uremia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 502-10.
 26. Matsumoto Y, Shinzato T, Amano I, Takai I, Kimura Y, Morita H et al. Relationship between susceptibility to apoptosis and Fas expression in peripheral blood T cells from uremic patients: a possible mechanism for lymphopenia in chronic renal failure. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 215: 98-105.
 27. Wolday D, Tsegaye A, Messele T. Low absolute CD4 counts in Ethiopians. *Ethiopi Med J.* 2002; 40: 11-6.
 28. Specht L, Nissen NI. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur J Haematol.* 1988; 41: 359-67.
 29. Claude L, Perol D, Ray-Coquard I, Petit T, Blay JY, Carrie C et al. Lymphopenia: A new independent prognostic factor for survival in patients treated with whole brain radiotherapy for brain metastases from breast carcinoma. *Radiother Oncol.* 2005.