



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Orientation diagnostique devant une lymphopénie

Alice Berezné, Wafaa Bono, Loïc Guillevin, Luc Mouthon

Service de médecine interne, Hôpital Cochin, AP-HP, université Paris-Descartes,
faculté de médecine, Paris (75)

Correspondance :

Luc Mouthon, service de médecine interne, Hôpital Cochin,
27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14
Tél.: 01 58 41 21 34
Fax : 01 58 41 14 50
luc.mouthon@cch.aphp.fr

■ Key points

Diagnosis of lymphocytopenia

Lymphopenia is defined as a peripheral lymphocyte count lower than 1500/mm³ in adults and 4500/mm³ in children younger than eight months of age.

We propose a classification of lymphopenia according to the mechanism involved:

- lymphocyte production defects, including primary immune deficiencies and immune deficiencies secondary to malnutrition or zinc deprivation
- excess catabolism, due to causes including radiotherapy, chemotherapy, immunosuppressive therapy, HIV infection, and systemic lupus erythematosus
- abnormal lymphocyte trapping, including mainly splenomegaly, certain viral infections, septic shock, extended burns, systemic granulomatosis, and corticosteroids
- other causes of lymphocytopenia, with mechanisms that remain poorly understood: ethnicity (Ethiopians), lymphoma, renal insufficiency, and idiopathic CD4 lymphocytopenia.

Berezné A, Bono W, Guillevin L, Mouthon L. Orientation diagnostique
devant une lymphopénie. Presse Med. 2006; 35: 895-902
© 2006, Masson, Paris

■ Points essentiels

Une lymphopénie est définie par un nombre de lymphocytes circulants < 1500/mm³ chez l'adulte et 4500/mm³ chez l'enfant avant 8 mois.

Nous proposons de classer les lymphopénies en fonction de leur mécanisme supposé:

- les insuffisances de production, qui regroupent les déficits immunitaires primitifs ou secondaires à une dénutrition et/ou une carence en zinc;
- les excès de catabolisme comprenant la radiothérapie, la chimiothérapie, les traitements immunosuppresseurs, l'infection VIH et le lupus érythémateux systémique;
- les modifications de la répartition des lymphocytes, qui comprennent principalement l'hypersplénisme, certaines infections virales, le choc septique, les brûlures étendues, les granulomatoses et la corticothérapie;
- les autres causes de lymphopénie, dont le mécanisme est encore mal compris: ethnique (Éthiopiens), insuffisance rénale, lymphome, tumeur solide, lymphopénie CD4 idiopathique.

Les lymphocytes sont des acteurs essentiels de la réponse immunitaire adaptative. Ils sont produits dans les organes lymphoïdes primaires à raison de $10^9/j$: le thymus pour les lymphocytes T (LT) et le foie fœtal et la moelle osseuse pour les lymphocytes B (LB). 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). Une troisième population de lymphocytes, les cellules "Natural Killer" ou cellules tueuses (NK), est dépourvue de récepteur à l'antigène.

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 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.

On peut caractériser les différentes sous-populations lymphocytaires sur la base de l'expression de certaines molécules de surface appelées "cluster de différenciation" (CD). Les LB, caractérisés par leur immunoglobuline (Ig) de surface et par l'expression des molécules CD19, CD20 et CD22, représentent 5 à 10 % du total des lymphocytes circulants. Les LT représentent jusqu'à 80-85 % des lymphocytes totaux et expriment les marqueurs CD2, CD3, CD5 et CD7. Ils se répartissent en 2 sous-

classes principales : les LT CD4⁺ qui ont une fonction d'organisation de la réponse immunitaire et les LT CD8⁺ qui ont pour majorité une fonction cytotoxique. Les lymphocytes sont éliminés par apoptose dans différents tissus (voies respiratoires, tube digestif, etc.). Par des phénomènes de diapédèse, les lymphocytes peuvent se trouver alternativement dans le sang, la circulation lymphatique ou les tissus (ganglions, rate) en reconnaissant spécifiquement les récepteurs à la surface de certaines cellules endothéliales leur permettant d'adhérer à ces cellules et de pénétrer dans les tissus.

Mécanismes à l'origine d'une lymphopénie

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.

Insuffisance de production

Les lymphopénies par insuffisance de production peuvent être constitutionnelles [1, 2] (*encadré 2*) ou acquises [3].

Glossaire

Ac	anticorps
ADA	adénosine déaminase
CD	cluster de différenciation
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
DICS	déficits immunitaires combinés sévères
Ig	immunoglobuline
IL	interleukine
LB	lymphocyte B
LT	lymphocyte T
MICI	maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales
NK	cellules tueuses (<i>natural killer</i>)
PNP	purine nucléotide phosphorylase
RAG	<i>Recombination activating genes</i>
SARS	syndrome respiratoire aigu sévère
TAP	transporteurs associés à l'apprêtement de l'antigène
TCR	récepteur à l'antigène des LT
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VRS	virus respiratoire syncytial
WASP	<i>Wiskott-Aldrich syndrom protein</i>

ENCADRÉ 1

Diagnostic étiologique des lymphopénies

1. Insuffisance de production

Constitutionnelle : déficits immunitaires T et B (*cf. encadré 2*)
Acquise : malnutrition, carences en zinc

2. Excès de catabolisme

Radiothérapie
Chimiothérapie
Traitements immunosuppresseurs
Infection VIH
Lupus érythémateux disséminé

3. Redistribution

Hypersplénisme
Infections virales (SARS : syndrome respiratoire aigu sévère, grippe)
Choc septique
Brûlures étendues
Sarcoïdose
Maladie de Crohn
Corticoides
Lymphangiectasie intestinale primitive
Chylothorax traumatique

4. Mécanisme inconnu

Insuffisance rénale
Tumeurs solides
Lymphome de Hodgkin et non-hodgkinien
Ethnie : Éthiopiens
Lymphopénie CD4⁺ idiopathique
Intoxication aiguë alcoolique
Exercice physique

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 phénotype 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 [4, 5]. Parmi les DICS avec absence de LT et de LB, on individualise l'alympocytose autosomique récessive qui regroupe plusieurs déficits liés à une mutation "non sens" des gènes appelés RAG1 et RAG2 (pour "recombination activating genes") codant pour des enzymes indispensables au réarrangement des gènes codant pour les régions variables des Ig et des récepteurs à l'antigène des LT (TCR) [6]. Il en découle une absence de recombinaison de ces gènes, donc l'absence de LT et de LB matures alors que les cellules NK sont présentes et fonctionnelles. Une autre forme de DICS avec absence de LT et de LB et présence de cellules NK a été identifiée, secondaire à une mutation sur le gène Artemis codant pour une protéine de la superfamille des métallo- β -lactamases. Cette mutation empêche les réparations de brins d'ADN nécessaires aux recombinaisons des gènes codant pour les régions variables des Ig et des TCR et est associée à une sensibilité particulière aux radiations [7].

Les déficits en adénosine déaminase (ADA) [8] représentent 15 % des DICS. Ils sont la conséquence de mutations/délétions des gènes codant pour ADA, qui sont des enzymes importantes de la voie des purines; ces déficits provoquent une accumulation de métabolites toxiques pour les précurseurs des LT, des LB et des cellules NK. Les déficits en ADA sont autosomiques récessifs. La lymphopénie est plus profonde que pour les autres DICS, souvent $< 500/\text{mm}^3$ et intéresse à la fois les LT, les LB et les cellules NK. On observe au cours de ces déficits des anomalies squelettiques "pseudorachitiques".

La dysgénésie réticulaire est une cause très rare de DICS, dont le mécanisme est inconnu, caractérisée par l'absence de précurseur lymphoïdes, myéloïdes et mégacaryocytaires. Ce déficit immunitaire est très rapidement létal [4, 9].

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 [10];
- 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 [11];
- une exceptionnelle forme autosomique avec mutation de la chaîne alpha du récepteur de l'IL-7 [5]. 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 court terme en l'absence d'allogreffe de moelle osseuse [12].

ENCADRÉ 2

Déficits immunitaires T et B**1. T-B-DICS**

Déficit en RAG
Déficit en Artémis
Déficit en ADA
Dysgénésie réticulaire

2. T-B+DICS

Déficit en chaîne γ C
Déficit en Jak3
Déficit en IL7Ra
Déficit en CD45
Déficit en CD3 δ

3. Syndrome d'Omenn (mutations non sens sur les gènes RAG1/2)**4. Déficit en ADN ligase 4****5. Syndrome hyper-IgM lié à l'X****6. Déficit en CD40****7. Déficit en PNP****8. Déficit en CMH de classe II****9. Déficit en CD3 γ et CD3 ϵ** **10. Déficit en CD8****11. Déficit en ZAP-70****12. Déficit en TAP-1 ou en TAP-2****13. Déficit en WHN**

ADA: adénosine déaminase; CMH: complexe majeur d'histocompatibilité; DICS: déficit immunitaire combiné sévère; Jak: *Janus associated kinase*; PNP: purine nucléotide phosphorylase; RAG: gènes associés à la recombinaison; T-B- DICS: DICS avec absence de lymphocytes B et de lymphocytes T; T-B+DICS: DICS avec absence de lymphocytes T et présence de lymphocytes B; TAP: transporteurs associés à l'apprêtement de l'antigène; WHN: *Winged helix nude*; ZAP: protéine associée à la chaîne zéta.

Source : Notarangelo *et al.* AIRE and immunological tolerance: insights from the study of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dystrophy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4: 491-6.

Le déficit en purine nucléotide phosphorylase (PNP) [13] se manifeste par une lymphopénie T progressive sans diminution des LB et des cellules NK. Il entraîne une accumulation cellulaire de d-GTP. Contrairement au déficit en ADA, il ne s'accompagne pas d'anomalie squelettique, mais se caractérise par des manifestations neurologiques (dystonie, cécité corticale) et de fréquents stigmates d'auto-immunité [13]. Le défaut d'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I est responsable d'un déficit en LT CD8⁺ exclusif sans que la lymphopénie T soit profonde. Ce déficit est la conséquence d'une mutation siégeant sur le gène codant pour les protéines TAP1 et TAP2 qui sont les transporteurs associés à l'apprêtement de l'antigène. En l'absence de ces protéines, l'assemblage entre les peptides antigéniques et les molécules de classe I n'est pas possible et en conséquence surviennent des infections des voies aériennes supérieures, quelquefois associées à une vascularite [14].

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*. Cette mutation entraîne un défaut de maturation des LB expliquant l'absence de LB circulants et en conséquence l'absence de développement des organes lymphoïdes secondaires. 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.

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est caractérisé par un déficit de l'immunité cellulaire associant une lymphopénie T d'aggravation progressive à un défaut de réponse proliférative en présence d'antigènes et de mitogènes [15]. On constate également un déficit en IgM alors que les concentrations d'IgA et d'IgE sériques sont normales. Cette affection liée à l'X est la conséquence d'une mutation siégeant sur un gène codant pour la protéine WASP (*Wiskott-Aldrich syndrom protein*) qui entraîne une désorganisation du cytosquelette prédominant dans les lignées lymphocytaires et mégacaryocytaires. La triade révélatrice de ce syndrome associe un eczéma, un purpura thrombopénique (avec microplaquettes) et des infections répétées à pyogènes.

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 [4]. 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.

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. Des études menées en Inde chez des enfants dénutris âgés de 1 à 3 ans ont mis en évidence que 15 % d'entre eux étaient lymphopéniques [3]. Chez ces enfants on trouve une déplétion en précurseurs des LB dans la moelle osseuse et des lésions atrophiques au niveau des ganglions lymphatiques. 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. Chez la souris, une carence en zinc s'accompagne d'une élévation du cortisol plasmatique et d'une apoptose accrue des précurseurs des LT et des LB. Ainsi, le zinc est indispensable à la synthèse des éléments cellulaires et à la stabilisation de très nombreuses enzymes nécessaires à la synthèse des protéines et des acides nucléiques. 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 [16], tandis que la vitamine C semble entraîner une lymphopénie, en particulier dans un contexte de stress chez la souris.

En plus de la malnutrition, les autres causes de carence en zinc sont l'intoxication éthylique chronique, les maladies rénales, les brûlures étendues et des pathologies gastro-intestinales [17]. Au cours de l'insuffisance rénale, le mécanisme de la lymphopénie est plurifactoriel, associé entre autres à une carence d'apport en protéines, zinc, pyridoxine. Les patients souffrant d'anorexie mentale ont volontiers une lymphopénie qui prédomine sur les LT CD4⁺. Chez les sujets âgés dénutris, l'hyperalimentation peut permettre, en plus de la correction du déficit nutritionnel, la correction de la lymphopénie.

Excès de catabolisme

Une 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).

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 [18]. La fludarabine (et les autres analogues des purines) utilisée dans le traitement des syndromes lymphoprolifératifs de bas grade induit une lymphopénie globale très profonde et de durée prolongée (plusieurs mois ou années), exposant les patients à la survenue d'infections opportunistes. 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 Ac (anticorps) 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.

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 : un effet cytopathogène du VIH avec production de syncytia expliquant la corrélation entre la virulence du virus et la progression de la lymphopénie [19] et une destruction des LT CD4⁺ en conséquence de l'action de LT CD8⁺ cytotoxiques spécifiques du VIH. Au cours de certaines autres infections virales (comme le SARS ou la grippe), un excès de catabolisme lymphocytaire pourrait jouer un rôle.

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 [20]. Les mécanismes à l'origine de cette lymphopénie sont encore mal compris : excès d'apoptose, Ac anti-lymphocytes d'isotypes IgM et IgG qui pourraient agir par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant des Ac. Ces Ac sont dirigés principalement contre les LT, mais également contre les LB et certaines de leurs cibles ont été identifiées : il s'agit des sphingolipides et des L-sélectines. Certains auteurs ont décrit une corrélation entre l'évolutivité clinique du LES, la lymphopénie et le taux des Ac anti-lymphocytes.

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.

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 [21]. Bien que l'étiologie de la maladie ne soit pas connue, il a été montré que les LT de ces patients exprimaient à leur surface de nombreux marqueurs d'activation et des molécules d'adhésion facilitant leurs interactions avec les macrophages et la formation de granulomes [22]. Ainsi, au cours d'une sarcoïdose 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 [23].

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 [24]. La lymphopénie pourrait être la conséquence d'un excès de TNF(*Tumor necrosis factor*) α et d'endotoxines et/ou pertes digestives.

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

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 [26]. Une lympho-

ménie peut également être observée au cours des infections à virus respiratoire syncytial (VRS), à virus West-Nile ou à coronavirus, responsable du SARS [27]. La lymphopénie pourrait être la conséquence d'un excès d'apoptose lymphocytaire et/ou d'une élévation du cortisol plasmatique. La rougeole est associée à une immunodépression marquée et à une susceptibilité accrue à la survenue d'infections secondaires dans les pays en voie de développement. Au cours de cette maladie, la lymphopénie est la conséquence de phénomènes de redistribution, d'activation lymphocytaire et d'un excès d'apoptose.

Lors des infections bactériennes sévères, en particulier à mycobactérie, on peut observer une lymphopénie, parfois profonde, par redistribution [28]. 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 [29]. Le mécanisme de la lymphopénie semble être une redistribution du sang périphérique et de la rate vers les tissus lymphatiques.

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 [30]. Cette lymphopénie, si elle intéresse également les LB, prédomine sur les LT et plus particulièrement les lymphocytes T CD4⁺.

Mécanisme non identifié

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

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 [31] et/ou par excès d'expression de la molécule Fas [32]. De plus, une famille de lipoprotéines immunorégulatrices (et peut-être d'autres toxines endogènes) est impliquée dans la dysfonction

immunitaire au cours de l'insuffisance rénale. Au cours des glomérulonéphrites, un déficit dans d'autres constituants comme les acides gras, les phosphates pourrait perturber la réponse immune.

Ethnie

Des facteurs génétiques pourraient également jouer un rôle dans la survenue d'une lymphopénie. Ainsi, les Éthiopiens séro-négatifs pour le VIH auraient-ils plus fréquemment que les autres ethnies une lymphopénie T CD4⁺ en l'absence de toute symptomatologie clinique [33].

Tumeurs malignes

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

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 [35]. De plus l'identification d'une lymphopénie < 700/mm³ 5 jours après le début de la chimiothérapie est un facteur de risque de survenue d'une neutropénie fébrile [18].

Lymphopénie CD4⁺ idiopathique

La lymphopénie CD4 idiopathique est définie par une lymphopénie T CD4⁺ < 300/mm³ ou < 20 % du total des lymphocytes à plus d'une occasion en l'absence d'infection VIH-1 ou 2, HTLV-1 (*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.

La lymphopénie CD4 idiopathique a été décrite en 1993 [36], époque à laquelle le "Center for Disease Control" (CDC) d'Atlanta a répertorié 47 patients parmi 230 179 (0,02 %) répondant à ces critères [37]. Quarante pour cent des patients avaient au moins un facteur de risque d'infection par le VIH, 40 % avaient des signes cliniques permettant de définir un sida, le plus souvent du fait d'infections opportunistes, 53 % avaient d'autres manifestations cliniques et/ou biologiques, tandis que d'autres étaient asymptomatiques. Les conjoints de 23 de ces malades, évalués sur le plan clinique et immunologique et étaient strictement normaux. Ces malades se caractérisaient sur le plan immunologique par une lymphopénie T CD4⁺ et également T CD8⁺, un nombre de LB et de cellules NK normal ou diminué, une stabilité du taux des LT CD4⁺ avec le temps, contrastant avec la déplétion progressive des LT CD4⁺ observée au cours de l'infection par le VIH, et une absence d'hypergamaglobulinémie. À l'époque, l'hypothèse d'un nouvel agent infectieux à l'origine de cette immunodépression est soulevée,

ENCADRÉ 3

Examens complémentaires à pratiquer dans un premier temps dans le bilan étiologique d'une lymphopénie

Numération formule sanguine
 Créatininémie, clairance de la créatinine
 Protéine C-réactive
 Électrophorèse des protides (albuminémie, gammaglobulines)
 Anticorps anti-nucléaires, anti-ADN natif
 Lactico-déshydrogénases
 Enzyme de conversion de l'angiotensine
 Calcémie, calciurie
 Phénotypage lymphocytaire T et B
 Sérologies VIH-1 et -2, HTLV-1 et -2

malgré l'absence d'anomalie immunologique identifiée chez les conjoints des patients. Cette hypothèse n'a toujours pas été confirmée aujourd'hui.

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 soit retrouvée. On peut évoquer des fluctuations interindividuelles du sujet sain.

Démarche diagnostique

Une lymphopénie peut être découverte fortuitement ou de façon orientée par un contexte clinique. Lorsqu'elle est de découverte fortuite, c'est la profondeur de la lymphopénie qui va permettre d'envisager soit un simple contrôle à distance, en règle schématiquement entre 1200 et 1500/mm³ chez l'adulte, soit des explorations à visée diagnostique si elle est < 1200/mm³.

Si la lymphopénie est profonde ou s'intègre dans un contexte clinique particulier, certaines circonstances favorisant vont permettre d'orienter le diagnostic.

Un syndrome fébrile aigu oriente vers une infection virale ou bactérienne, alors qu'une fièvre prolongée doit vous conduire à rechercher une infection VIH, une tuberculose ou une hémopathie lymphoïde. L'état nutritionnel doit être évalué, à la

recherche d'un syndrome carenciel. La présence d'une splénomégalie et/ou d'une hépatomégalie et/ou d'adénopathies permet d'orienter les investigations vers un hypersplénisme ou une hémopathie lymphoïde. Des signes en faveur d'un LES sont recherchés. Enfin, chez l'enfant, un syndrome polymalformatif oriente vers un déficit immunitaire constitutionnel.

Le recours à certains examens complémentaires simples et de réalisation courante permet de progresser rapidement dans le diagnostic étiologique de la lymphopénie (encadré 3). L'analyse du reste de l'hémogramme permet de différencier les lymphopénies isolées des bicytopénies ou des pancytopenies. La créatinine est dosée pour rechercher une insuffisance rénale, la protéine C-réactive pour rechercher un syndrome inflammatoire. Une électrophorèse des protides sériques recherche une hypoalbuminémie (syndrome inflammatoire ou dénutrition), une hypogammaglobulinémie évocatrice d'un syndrome lymphoprolifératif ou d'un déficit immunitaire constitutionnel ou une hypergammaglobulinémie qui orienterait vers une infection VIH, un LES, une sarcoïdose ou certains lymphomes comme la lymphadénopathie angio-immunoblastique. Une augmentation des LDH (lactate déshydrogénase), oriente vers un lymphome; une augmentation de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une élévation de la calcémie orientent plutôt vers le diagnostic de sarcoïdose, même si ces anomalies ne sont pas spécifiques. Des Ac anti-nucléaires et éventuellement anti-ADN sont demandés en cas de suspicion de LES.

Un phénotypage lymphocytaire T, B et NK permet de préciser le caractère global ou sélectif de la lymphopénie et d'orienter vers un déficit de l'immunité cellulaire, de l'immunité humorale ou les 2 le cas échéant. Enfin, une infection virale chronique, en particulier HIV1-2 et HTLV1-2 doit être recherchée par la pratique de sérologies. Ensuite seulement viennent les examens plus complexes ou plus invasifs visant à confirmer un diagnostic.

Conclusion

Les mécanismes et les étiologies pouvant être à l'origine d'une lymphopénie sont multiples et intriqués. Plutôt que de se précipiter sur des examens complémentaires complexes et coûteux, il faut intégrer la lymphopénie dans le contexte clinique et biologique qui à lui seul fournit le plus souvent l'explication. C'est seulement ensuite, en l'absence d'étiologie évidente, qu'une sérologie VIH, un phénotypage lymphocytaire et des examens immunologiques orientés permettent de faire un diagnostic étiologique.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

- 1 Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1313-24.
- 2 Notarangelo LD, Mazza C, Forino C, Mazzolari E, Buzi F. AIRE and immunological tolerance: insights from the study of autoimmune poly-endocrinopathy candidiasis and ectodermal dystrophy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4: 491-6.
- 3 Chandra RK. Immunocompetence in undernutrition. *J Pediatr.* 1972; 81: 1194-200.
- 4 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.
- 5 Puel A, Ziegler SF, Buckley RH, Leonard WJ. Defective IL7R expression in T(-)B(+)-NK(+) severe combined immunodeficiency. *Nat Genet.* 1998; 20: 394-7.
- 6 Oettinger MA. Activation of V(D)J recombination by RAG1 and RAG2. *Trends Genet.* 1992; 8: 413-6.
- 7 Nicolas N, Moshous D, Cavazzana-Calvo M, Papadopoulo D, de Chasseval R, Le Deist F *et al.* A human severe combined immunodeficiency (SCID) condition with increased sensitivity to ionizing radiations and impaired V(D)J rearrangements defines a new DNA recombination/repair deficiency. *J Exp Med.* 1998; 188: 627-34.
- 8 Parkman R, Gelfand EW, Rosen FS, Sanderson A, Hirschhorn R. Severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med.* 1975; 292: 714-9.
- 9 Group. WHOS. Primary Immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol.* 1997; 109: 1-28.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Stephan V, Wahn V, Le Deist F, Dirksen U, Broker B, Muller-Fleckenstein I *et al.* Atypical X-linked severe combined immunodeficiency due to possible spontaneous reversion of the genetic defect in T cells. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1563-7.
- 13 Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef Rev.* 1991; 3: 45-81.
- 14 de la Salle H, Hanau D, Fricker D, Urlacher A, Kelly A, Salameo J *et al.* Homozygous human TAP peptide transporter mutation in HLA class I deficiency. *Science.* 1994; 265: 237-41.
- 15 Molina IJ, Sancho J, Terhorst C, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. T cells of patients with the Wiskott-Aldrich syndrome have a restricted defect in proliferative responses. *J Immunol.* 1993; 151: 4383-90.
- 16 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.
- 17 Fraker PJ, Jardieu P, Cook J. Zinc deficiency and immune function. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 1699-701.
- 18 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.
- 19 Levy JA. Infection by human immunodeficiency virus--CD4 is not enough. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1528-30.
- 20 Rivero SJ, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum.* 1978; 21: 295-305.
- 21 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.
- 22 Wahlstrom J, Berlin M, Skold CM, Wigzell H, Eklund A, Grunewald J. Phenotypic analysis of lymphocytes and monocytes/macrophages in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary sarcoidosis. *Thorax.* 1999; 54: 339-46.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Wasmuth-Pietzuch A, Hansmann M, Bartmann P, Heep A. Congenital chylothorax: lymphopenia and high risk of neonatal infections. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 220-4.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Grossbard LJ, Desai MH, Lemeshow S, Teres D. Lymphocytopenia in the surgical intensive care unit patient. *Am Surg.* 1984; 50: 209-12.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 Wolday D, Tsegaye A, Messele T. Low absolute CD4 counts in Ethiopians. *Ethiop Med J.* 2002; 40: 11-6.
- 34 Specht L, Nissen NI. Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV. *Eur J Haematol.* 1988; 41: 359-67.
- 35 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.
- 36 Duncan RA, von Reyn CF, Alliegro GM, Toossi Z, Sugar AM, Levitz SM. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia--four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection. *N Engl J Med.* 1993; 328: 393-8.
- 37 Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med.* 1993; 328: 373-9.