

## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 13 juin 2024

Par Léa JUAN, née le 27/10/1996 à Toulouse (31)

### **Performance diagnostique des éosinophiles et des lymphocytes dans le diagnostic précoce de l'infection**

Thèse dirigée par le Docteur Alexandre ORGANISTA

Examineurs :

M. le Professeur Hani KARAM, Professeur Associé ; Urgences, Président du Jury

M. le Professeur Kim LY, PU-PH ; Médecine interne, Juge

M. le Docteur Thomas LAFON, PHU ; Urgences, Juge

M. le Docteur Alexandre ORGANISTA, PH ; Urgences, Directeur de thèse





## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 juin 2024

Par Léa JUAN, née le 27/10/1996 à Toulouse (31)

### **Performance diagnostique des éosinophiles et des lymphocytes dans le diagnostic précoce de l'infection**

Thèse dirigée par le Docteur Alexandre ORGANISTA et le Docteur Thomas LAFON

Examineurs :

M. le Professeur Hani KARAM, Professeur Associé ; Urgences, Président du Jury

M. le Professeur Kim LY, PU-PH ; Médecine interne, Juge

M. le Docteur Thomas LAFON, PHU ; Urgences, Juge

M. le Docteur Alexandre ORGANISTA, PH ; Urgences, Directeur de thèse





**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE

<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

### **Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

### **Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SALLE</b> Laurence	ENDOCRINOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>YERA</b> Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE (mission temporaire)

### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

### **Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps**

<b>BELONI</b> Pascale	SCIENCES INFIRMIERES
-----------------------	----------------------

### **Professeur des Universités de Médecine Générale**

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

### **Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2025)
-----------------------	-------------------------------

### **Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale**

<b>BUREAU-YNIESTA</b> Coralie	(du 01-09-2022 au 31-08-2025)
-------------------------------	-------------------------------

<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
-----------------------	-------------------------------



**SEVE Léa** (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

**Professeurs Emérites**

**ADENIS Jean-Paul** du 01-09-2017 au 31-08-2021

**ALDIGIER Jean-Claude** du 01-09-2018 au 31-08-2022

**BESSEDE Jean-Pierre** du 01-09-2018 au 31-08-2022

**BUCHON Daniel** du 01-09-2019 au 31-08-2022

**DARDE Marie-Laure** du 01-09-2021 au 31-08-2023

**DESSPORT Jean-Claude** du 01-09-2020 au 31-08-2022

**MABIT Christian** du 01-09-2022 au 31-08-2024

**MERLE Louis** du 01-09-2017 au 31-08-2022

**MOREAU Jean-Jacques** du 01-09-2019 au 31-08-2023

**NATHAN-DENIZOT Nathalie** du 01-09-2022 au 31-08-2024

**TREVES Richard** du 01-09-2021 au 31-08-2023

**TUBIANA-MATHIEU Nicole** du 01-09-2018 au 31-08-2021

**VALLAT Jean-Michel** du 01-09-2019 au 31.08.2023

**VIROT Patrice** du 01-09-2021 au 31-08-2023

**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>ABDALLAH</b> Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>SERVASIER</b> Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ABDELKAFI</b> Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>AGUADO</b> Benoît	PNEUMOLOGIE
<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>BAUDOUIIN</b> Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BLANCHET</b> Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE
<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE
<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

<b>BURGUIERE</b> Loïc	SOINS PALLIATIFS
<b>CHASTAINGT</b> Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COLLIN</b> Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>COUMES-SALOMON</b> Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
<b>CURUMTHAULEE</b> Faiz	OPHTALMOLOGIE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DU FAYET DE LA TOUR</b> Anaïs	MEDECINE LEGALE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>FRACHET</b> Simon	NEUROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>LADRAT</b> Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAPLACE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE
<b>LEMACON</b> Camille	RHUMATOLOGIE
<b>MEYNARD</b> Alexandre	NEUROCHIRURGIE
<b>MOI BERTOLO</b> Emilie	DERMATOLOGIE
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>NASSER</b> Yara	ENDOCRINOLOGIE
<b>PAGES</b> Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE
<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE

**THEVENOT** Bertrand

PEDOPSYCHIATRIE

**TORDJMAN** Alix

GYNECOLOGIE MEDICALE

**TRAN** Gia Van

NEUROCHIRURGIE

**VERNAT-TABARLY** Odile

OPHTALMOLOGIE

**Chefs de Clinique – Médecine Générale**

**BOURGAIN** Clément

**HERAULT** Kévin

**RUDELLE** Karen

**Praticiens Hospitaliers Universitaires**

**HARDY** Jérémie

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

**LAFON** Thomas

MEDECINE D'URGENCE

**TRICARD** Jérémy

CHIRURGIE THORACIQUE ET  
CARDIOVASCULAIRE  
MEDECINE VASCULAIRE

## Remerciements

---

**Aux membres du Jury,**

**A Monsieur le professeur Hani Henri KARAM,**

Vous me faites l'honneur d'être président de ce jury et je vous en remercie. Je ne cesserai d'être admirative de votre implication au sein de notre formation, de notre accompagnement et de la qualité de l'enseignement que vous nous fournissez chaque année. C'est avec reconnaissance que je vous exprime mon plus grand respect pour la figure paternelle que vous êtes pour nous.

**A Monsieur le Professeur Kim LY,**

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury. C'est avec émotion que je me remémore aujourd'hui le premier jour de mon internat dans le service de polyclinique, dans lequel j'ai pu exercer à vos côtés mes premiers pas en tant qu'interne lors des weekends d'astreinte. Je tenais à vous exprimer mon plus grand respect, et c'est émue que je vous retrouve pour clôturer ces années d'internat par ce travail.

**A Monsieur le Docteur Thomas LAFON,**

Je te remercie de faire partie de mon jury et d'avoir chapoté mon travail. Merci d'avoir cru en moi, y compris durant ces après-midis à t'écouter religieusement me parler de statistiques alors que je ne comprenais pas un traitre mot de ce que tu m'expliquais. J'ai seulement retenu que « les statistiques c'est magique », et que le football est apparemment un sport rigolo te passionnant, bien que chaque lundi tu réembauches en boitant. Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans tes idées, ton implication, et ta capacité à motiver chacun d'entre nous pour se lancer dans tes autres grandes passions : le sepsis et la recherche.

**A Monsieur le Docteur Alexandre ORGANISTA,**

Je te remercie pour TOUT. Ton implication dans l'accompagnement de chacun de mes pas dans cet internat a été remarquable. C'est avec une main de maître que tu as su gérer chacune de mes crises existentielles quand le stress prenait le dessus sur ma raison, et je ne remercierai jamais assez de ces heures de renforcement positif à me prêter la confiance que tu avais en moi jusqu'à ce que je trouve la mienne. Ton compagnonnage était sans faille, malgré mon harcèlement par messages pour relire mon travail 3 fois par jour par peur de ne pas réussir à être satisfaite, et mes problèmes informatiques tout au long de l'écriture de ma thèse. Tu as été mon second père durant tout mon internat, disponible à chaque instant pour répondre à mes questions (parfois ridicules) sur la médecine et pour m'accompagner et me tenir la main durant mon apprentissage. Saches que j'admire la personne que tu es (bien que parfois ton humour noir exaspère la jeune femme que je suis).

## **A ma famille,**

**Papa, Maman**, je n'aurai pas assez de lignes sur quelque ouvrage pour écrire à quel point vous êtes un modèle à chaque instant pour moi. Je n'aurai de la même manière jamais assez de temps pour vous dire combien je vous suis reconnaissante pour l'éducation que vous m'avez donné, et pour la personne que vous avez fait de moi. Je vous dois absolument tout, et surtout ma réussite. Je n'oublierai jamais ces longues heures avec papa à essayer de préparer les épreuves importantes notamment les mathématiques, et ta patience papa lorsque je me mettais à pleurer parce que je ne comprenais pas ces équations qui te paraissaient pourtant à toi si logiques. Mais je n'oublierai pas non plus les moments où toi Maman tu me laissais quitter les repas interminables pour travailler en paix, acharnée pour préparer ces années d'études de médecine, sans pour autant manquer de m'apporter un petit dessert pour « me donner du courage ». Bien sûr, comment ne pas citer ce fameux weekend en PACES où je suis rentrée à la maison, extrêmement déçue des premiers résultats de partiels pleurant toutes les larmes de mon corps devant ce mur du garage que je m'efforçais de peindre (et mal en plus dirait FREEMAN). Mais vous m'avez inculqué le courage d'essayer et non la peur d'échouer. La prime à l'audace, et que sans effort, il n'y avait bien sûr pas de gloire. C'est grâce à vous que je sais que là où sont mes pieds, je suis à ma place. Sachez que pour moi, et depuis toujours, la seule chose qui vaille est celle de poursuivre mes efforts sans relâche dans le but de voir vos yeux s'allumer d'un éclat de fierté. Je vous aime, et vous aimerai toujours.

**Estelle**, mon Torchi, mon Titou. Si tu savais comme je regrette ces années de chamailleries où nous avons perdu tant d'énergie à se disputer au lieu de nous aimer. Sache que tu es une personne incroyable et que tu n'es absolument pas pour rien dans la réussite que j'ai aujourd'hui. Merci d'avoir partagé tant de tes connaissances de kinésithérapeute avec moi, j'espère faire autant ta fierté que tu fais la mienne. La jeune femme si drôle (parfois à ses dépens), belle, généreuse et délicate que tu es me rends envieuse. Je t'aime de tout mon cœur.

**Philippe**, comment te remercier simplement en quelques lignes alors que des tomes entiers sont nécessaires pour citer toutes les fois où tu m'as ne serait-ce que simplement soutenu... 5 ans que tu me vois grandir à tes côtés, et que tu représentes cet appui inébranlable me permettant de franchir chacune des étapes de ma vie notamment professionnelle. D'abord l'externat, pendant lequel tu m'as surtout appris à faire du basket et faire la fête (notamment dans le fameux local de la fac de droit et au Times) puis pour l'ECN où tu m'as supporté à étudier nuits et jours, pleurant toutes les larmes de mon corps un soir, puis riant indécentement fort le lendemain. Période également où tu as su me démontrer si simplement que c'est le cœur qui décide où l'on se sent chez soi. C'est ensuite l'internat que nous avons affronté ensemble, et où j'ai pu compter sur toi absolument chaque fois que j'en avais besoin. Merci de ne pas m'avoir tenu rigueur de mes émotions, mon humeur parfois très labile, mes réflexions ridicules lors de la sieste et de mes heures passées à travailler alors que j'aurai aimé les passer avec toi. Merci d'accepter de manger encore et toujours « steak-haché + haricots verts » quand je suis stressée. Merci de me raisonner quand je commence à avoir peur des échéances à venir, et de réussir à me faire rire comme personne. Enfin, merci d'être ma personne préférée sur Terre, et de faire de moi la femme la plus heureuse de l'univers. Je t'aime terriblement fort.

**Greg**, merci pour ton enthousiasme face à mes études à chaque instant, et à ces moments à parler aussi bien de médecine que d'aviation (voir les deux mélangés). Je t'adresse également toute ma gratitude pour tes corrections animées avec maman de la version en anglais de mes travaux ! Je te suis reconnaissante pour la personne si patiente et attentionnée que tu es chaque jour auprès de ma sœur. En bref, merci de la supporter, et d'être un peu son éducateur spécialisé (hihi chut, ne lui dis pas que j'ai dit ça sinon elle va me taper).

**Papi et Mamie JUAN**, je vous remercie pour votre appui de mes premiers pas à ces derniers dans les études de médecine. Vos encouragements n'ont cessé de me faire avancer, et vos félicitations de me donner le courage d'entreprendre toujours de plus grands projets. Merci d'avoir appuyé l'intérêt que je portais à la médecine et d'avoir poussé ma curiosité depuis mon plus jeune âge.

**Tountoun**, ENFIN ! Enfin je vais avoir l'honneur de t'avoir à mes côtés pour cet évènement si important pour moi ! Des années que je me démène pour que tu viennes enfin dans cette magnifique région qu'est le Limousin, je suis absolument ravie que tu me fasses ce plaisir pour ma thèse. Toi, le petit farfadet n'ayant cessé de me faire rire à chaque message que tu m'as envoyé depuis l'autre bout de la terre, pour les échéances de toute ma scolarité. Toi, qui m'a encouragé et porté à bout de bras me montrant que la famille est la chose la plus importante et que l'expression « loin des yeux, loin du cœur » n'est que mensonges. J'espère qu'en ce jour si important, je mérite encore à tes yeux au moins 5 gommettes en formes d'étoiles dorées et que ta première nièce fait ta fierté.

**Papi et Mamie GENOT**, un grand merci de votre déplacement pour ce moment si important à mes yeux, pour enfin clôturer des années interminables d'études. Merci pour votre soutien d'une part, mais surtout pour tous les moments partagés ensemble jusqu'à aujourd'hui. Je n'oublierai jamais ce que vous avez fait de notre famille : un ensemble uni, ravi de se réunir à la moindre occasion et ne cessant de créer de merveilleux souvenirs. C'est grâce à vous que le groupe des 5 est né durant ces vacances inoubliables et mythiques à l'île d'Oléron, et je ne l'oublierai jamais.

**Tatie et Tonton**, je vous remercie de partager avec moi ce moment, après m'avoir observé et même accueilli chez vous pour un stage de médecine générale dans le Lot. Merci pour votre soutien, et votre engouement de chaque instant dans ces études que vous avez-vous-même vécues de l'intérieur.

**Pauline**, merci pour tout ce que tu m'as apporté depuis toujours. J'aurai aimé que tu fasses partie de ce jury, afin d'honorer le lien et la passion qui nous uni. Malheureusement il y aurait eu « conflit d'intérêt » (je ne vois pas du tout pourquoi, ce n'est pas comme si l'on s'adorait...). Merci de m'avoir donné des étoiles dans les yeux pendant notre colocation, et tant donné envie de continuer mes projets pour entreprendre d'être urgentiste aujourd'hui. J'ai toujours admiré la personne que tu es, et tu resteras toujours un de mes plus grands modèles.

**Laura**, ma fausse jumelle... Notre proximité ne cessera de me ravir et maintenant que nous sommes loin cela me manque. Je n'oublierai jamais cette merveilleuse colocation avenue de Naugeat, à regarder films et séries après avoir reçu la visite de Sylvie. Je n'oublierai pas non plus tes « appels » pour venir voir tes anglaises magnifiques, ou ces fou rires incontrôlables prit ensemble les 28 dernières années. Je me remémore enfin tout ce que nous avons partagé : joies et peines ; ainsi que les heures de durs labeurs à étudier toi la science et moi la médecine. Mais sache que même après cette thèse, je ne sais toujours pas si « c'est une bonne ou une mauvaise situation ».

**Thomas**, j'aurai aimé que tu puisses assister avec nous à ce grand moment, mais malheureusement ton statut de papa de cette magnifique famille que tu t'es construite ne te l'a pas permis. Néanmoins je souhaitais te dire merci pour tous les souvenirs que nous avons ensemble et avec le club des 5, mon seul regret est de n'avoir jamais réussi à te battre à *Splashdown* ou à *Jak and Daxter* malgré les nombreuses après-midis à avoir essayé.... J'ai hâte de tous les moments qu'il nous reste encore à vivre ensemble.

**Chrystèle et Jean-Michel**, merci de m'avoir aimé au premier instant, et toujours fait sentir comme faisant parti de la famille Reyrolle. Je ne cesserai de vous être reconnaissante pour le support et l'enthousiasme que vous avez porté à mes études, mes stages, mon travail et ma thèse.

**Céline**, merci d'être la meilleure des belles sœurs, et de toujours t'allier de mon côté pour embêter ton frère. J'espère qu'il y aura encore moult et moult joutes verbales et physiques entre vous où je pourrai finement participer pour te faire gagner. Merci pour ton soutien, hâte de partager encore pleins de moments avec toi et Bastien.

**Jeanne**, c'est avec émotion que je vous adresse ces remerciements, vous qui avez toujours trouvé que je travaille beaucoup trop et que c'est un travail pénible, notamment durant ces étés où vous êtes venue passer quelques semaines chez nous. Je vous promets de prendre soin de Philippe même quand j'aurai terminé mes études, bien que je ne puisse pas promettre de ne plus l'emmener à l'autre bout du monde randonner sur un volcan.

**Nala, Yuyu**, mes poupettes. 6 ans que vous faites parties de ma vie et je ne cesse de m'enthousiasmer de l'amour que vous m'apportez. Je vous dois cette thèse en réalité, car c'est vous qui m'avez supporter taper à l'ordinateur, m'énerver, pleurer et finalement recommencer ; le tout toujours docilement allongées sur mes genoux. PS : je n'oublie pas que vous avez aussi été ma couverture pendant cet internat où les parents pensaient que je bossais fort, avec qu'en réalité j'étais en train de jouer ou faire la sieste avec vous.

**Moumoune**... J'aurai aimé que tu sois encore là pour savoir que ce n'est en réalité pas moi, mais NOUS qui sommes venus à bout de ces études. Ces heures passées toi à étudier, moi à dormir... Ou peut-être et-est-ce l'inverse ; ont enfin porté leurs fruits. Je t'aimerai toujours.



**A mes amis,**

**Alexane, Maelys, Léa, Morgane**, je suis obligée de vous citer en premier devant nos amitiés datant de plus de 25 ans désormais. Tant de moments partagés avec vous : maternelle pour certaines, primaire, collège, lycée pour finalement être séparées suite à une folie de ma part d'avoir voulu m'expatrier dans la contrée lointaine qu'est le Limousin. Cela n'a néanmoins certainement pas réussi à briser notre amitié, qui reste extrêmement chère à mes yeux. Merci de me faire l'honneur de votre déplacement pour vivre avec moi la consécration de la fin de mes études (ENFIN !). Une pensée émue à nos parents à toutes à qui je pense très fort et que je ne remercierai jamais assez d'avoir réalisé des centaines de déplacements pour que nous puissions passer des journées entières ensemble le weekend et les jours fériés. **Alex**, je pense notamment à ces après-midis à vendre des dessins devant chez toi et à danser dans ta chambre sur du Lorie. **Maë**, je repense à ces journées pluvieuses à jouer les scientifiques aventurières dans la tente chez toi ou chez moi, et à ces après-midis de pêche au petit lac derrière chez nous ou à faire du roller et du vélo et chuter de nombreuses fois. **Léa**, je me remémore ces fous rires pris ensemble tout au long de notre enfance et tes expressions à me faire mourir de rire, menaçante quand quelqu'un essayait de toucher ton cou. **Morgane** je garde en mémoire les anniversaires et les après-midis à trainer dans le quartier ou à se baigner dans nos piscines respectives, ou à me sauter dessus au lycée pour « remettre en place ma capuche » nous dirons. Vive notre amitié, vive Alain Savary, vive VH et surtout vive le club des ravagées.

**Elsa**, mon Zazou, mon coup de cœur de l'externat. Merci pour la personne merveilleuse que tu es, et tous ces moments partagés tout au long de ces années. Ton rire me manque depuis que nos stages ne nous laisse plus nous voir autant que je l'aimerai. Mille merci d'avoir été mon pilier pendant toutes ces années, la personne incroyable que tu es aura toujours une place dans mon cœur.

**Joséphine**, merci pour ta douceur et ta délicatesse tout au long de notre externat. Tu resteras pour moi la classe et le bon goût incarné. Merci pour tous ces moments partagés durant ces années d'étude et tes chants inoubliables. J'ai hâte d'enfin pouvoir reprendre le temps de passer du temps à tes côtés.

**Edwige**, ton âme d'enfant ne cessera de me ravir et je suis tellement heureuse que tu puisses en plus en profiter au quotidien avec la spécialité que tu as choisi. Merci pour ton soutien tout au long de nos études, pour la capacité que tu avais à absolument tout retenir pendant que moi bêtement je répondais au hasard de la plupart des QCM. J'espère qu'il y aura encore beaucoup de chants Disney et d'après-midi crêpe/cheesecake à venir.

**Anne-Laure, Yanis, Chloé, Amaury, Matou**, une grande pensée pour vous désormais loin de moi suite à l'internat que vous avez débuté dans d'autres villes en France. Merci pour le soutien incroyable que vous m'avez apporté durant l'externat. Chacun d'entre vous a marqué ma vie par son unique personnalité durant nos études, nos weekends, nos sorties et les vacances organisées ensembles. Finalement, on retiendra que l'externat et l'internat, c'était vraiment de l'eau (ou des crêpes). Vous avez tous été merveilleux, vous me manquez.

**Domitille**, la meilleure des co-internes... Comment ne pas te citer dans mes amis les plus proche aujourd'hui ? Ce parfait coup de cœur durant l'internat, dès nos débuts en polyclinique est je crois évident. Tu m'as accompagnée, soutenue et supportée tout au long de ce périple. Mais tu m'as aussi accompagnée dans chacune de mes folies comme cette expérience incroyable de la BATIRUN au fin fond du Sénégal en 2023. Merci pour la femme incroyable que tu es, brillante, solaire et si admirable. Tu es une personne profondément gentille, et qui m'a énormément apporté personnellement et professionnellement sur ces dernières années. Merci pour chaque minute à m'épauler dans les bons et les mauvais moments et de toujours

me soutenir tout en m'exposant ton avis le plus sincère pour m'aider à avancer. Je te suis infiniment reconnaissante pour la personne que tu es, et celle que tu as fait de moi. (PS : Tu remarqueras que j'ai écrit moi-même les remerciements, et que je n'ai pas gardé l'ode à toi-même que tu avais initialement écrite toi-même dans ma thèse... même si la partie disant que j'ai hâte de rejouer aux animaux avec toi était totalement vraie.)

**Quentin**, mon binôme de la team accent, et le plus grand des réanimateurs. Merci de m'avoir accompagné ces dernières années et d'avoir été le meilleur des suiveurs et initiateurs de nos conneries en Pédiatrie de manière timide, puis en Réanimation de manière délurée. Je ne me lasse pas de me rappeler ces après-midis et ces repos de garde à rire comme des pintades et à papoter dans le bureau, et aussi nos plans diaboliques pour embêter Jérôme ou les infirmières de réa. Je me permets également de souligner ma qualité de secrétaire/maman durant notre internat, notamment toutes ces fois où j'ai géré ton planning, l'organisation des événements et de notre thèse. Je suis ravie de fêter cet événement avec toi et de partager notre pot ensemble afin de célébrer notre amitié également... Du moins si tu me considère encore comme tel, et que tu as enfin accepté mes excuses en ce qui concerne la blagounette de la B1. Tu es génial et mérite le meilleur, même si tu te permets régulièrement de maugréer « pffff il n'y en a que pour la canaille » en parlant bien sûr de ta co-interne préférée : MOI.

**Manuela**, faisant partie de mes premières co-internes et étant toujours aussi proches, comment ne pas te citer dans mes amis ? Tu resteras à jamais gravé dans mon cœur et ma mémoire pour ta gentillesse et la personne intègre que tu es. Je n'oublierai pas ces moments partagés à parler potins, livres et mode ; ou encore les longues après-midis en Poly à décorer le bureau à Noël. Merci de prendre des nouvelles de moi si souvent, bien que tu aies ce don de m'envoyer un message systématiquement lorsque je suis en garde... Merci pour l'amie fidèle que tu es, et ce soutien à tout moment durant ce travail.

**Caroline**, Queen des contrées de la Creuse. A toutes nos journées à travailler : toi ton OPJ et moi ma thèse, pour finalement terminer sur le canapé à papoter et à s'envoyer 200 reels de chiens saucisse. Merci pour tes encouragements et ton engouement à apprendre des termes médicaux pour mon plus grand bonheur. J'espère qu'étant désormais docteur, tu m'écouteras un petit peu plus quand je te réprimanderai parce que tu as mal au dos alors que tu as passé ta semaine sur ton poney.

**Romain**, meilleur partenaire STRAVA et égérie de la beaufitude. Merci pour ton soutien de chaque instant au travers de ces multiples discussions entre La Sout et Lalbenque : toi au café ou devant le GP, moi devant mon ordi à me casser la tête sur ce travail ou en garde.

**Mélanie**, ma meilleure partenaire de UNO. Merci pour ton soutien durant ces études, pour ces apéro et soirées entières à rire et à battre les garçons fièrement aux jeux de société.

**Gregory**, mon rat préféré ! Notre passion commune pour les sous nous a beaucoup fait rire, et je n'oublierai pas les maintes fois où tu m'as appelé Docteur avant que je n'en porte officiellement le titre. Merci de m'avoir fait rire autant, et d'avoir été comme notre fils avec Fif durant ces années à la Souterraine.

**Aurore**, merci pour la bienveillance dont tu as fait preuve durant toutes ces années et de ton soutien durant ces longues heures à réviser l'ECN dans le jardin. Merci d'avoir appuyé les Dimanches pâtisseries et les apéros multiples à la Brigade. J'ai été ravie de jouer au Docteur avec toi, et de te réprimander gentiment de ta passion pour le saucisson et les chips, alors que je n'avais aucune légitimité.

## **A mes collègues, co-internes, et rencontres inoubliables durant mon internat,**

A mes co-internes :

**Manon**, c'était un plaisir d'avoir partagé le premier semestre ensemble et d'avoir traversé les foudres d'Holy. Reste la jeune femme si gentille que tu es.

**Marie-Héloïse**, co-Smuriste durant cet été 2024 avec moi merci pour les journées rigolades à papoter en régulation.

**Bobo**, grand sportif de la promo, merci pour ta bonne humeur et ton entrain.

**Faustine**, merci pour ta gentillesse et ton cœur que je sais pur.

Enfin, **Simon**, merci pour cette personne insouciant que tu es qui nous fait souvent bien rire.

**Imen, Axel, Mélanie, Swann, Charlotte, Florence**, vous êtes tous des gens formidables, j'ai hâte des années à venir en votre compagnie.

**Benjamin, Pierre, Victor, Florian, Ines, Jessy et Sébastien** j'espère pouvoir vous accompagner durant l'internat comme les promotions avant moi l'ont faite pour moi. J'ai hâte de travailler et partager pleins de bons moments avec vous.

Aux Dr Juniors :

**Antoine**, merci pour ta bonne humeur, les conversation « ficus » et « cuisson basse température » mais aussi pour les interventions SMUR toujours de qualité en ta présence. J'espère les BBQ et les apéros avec Fif et Domitille nombreux à venir. **Anne, Manon et Anaëlle**, merci de toujours rire de ma bêtise notamment avec « Coucou Croquette » et de m'avoir accompagné durant mon internat avec tolérance et indulgence. Vous êtes incroyables et c'est toujours un plaisir de vous retrouver au travail (en blouse) ou au café (toujours en blouse). **Vincent le S**, je n'oublierai pas ces multiples fou rires à tes côtés, je t'apprécie même si je t'ai déjà pris la main dans ma panière à blouse me piquant mes affaires. **Pierrick**, soyez assuré de mon profond respect pour la personne que vous êtes, vous si bon secrétaire et si bon cuisinier en plus de vos qualités évidentes de médecin. **Charles et Cyril**, merci pour votre amabilité et votre altruisme durant cet internat après de vous, notamment en Pédiatrie.

Au service de Polyclinique :

- **Les chefs : Holy, Edouard, Natella, Romain**, merci de m'avoir inculqué les bases de la médecine et d'avoir été si patients avec moi. C'est vous qui m'avez façonné et avez assisté à mes premiers pas en tant qu'interne. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre gentillesse et la rigueur que vous m'avez imposé. C'est sans aucun doute grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.
- **L'équipe paramédicale** : Un grand merci à chacun d'entre vous pour la délicatesse dont vous avez fait preuve à mes débuts. Votre indulgence, votre douceur et votre compagnonnage m'ont permis de m'épanouir dès mes débuts au sein du service, où vous avez su m'accueillir avec tant de d'attention et d'amabilité, le tout avec une bonne touche d'humour.

Au service des urgences du CHU :

- **Les chefs** : Merci à chacun d'entre vous pour votre accompagnement, la pédagogie dont vous faites preuve malgré les conditions parfois dégradées dans les urgences et la gentillesse avec laquelle vous nous avez appris les ficèles du métier. **Coco** de l'info, merci pour ton soutien et la capacité avec laquelle tu arrives à toujours tout savoir dans les moindres détails aussi bien sur le plan médical que potins. **Jean**, merci Fraté pour tes conseils toujours avisés pendant les interventions. **Pauline**, merci de m'avoir délicatement accompagnée durant une de mes premières gardes seniorisée et d'avoir fait preuve de beaucoup de tendresse lorsque j'avais besoin de soutien lors d'évènements difficiles. **Aloïse** merci de m'avoir donné le goût de la médecine d'urgence dès tes premiers pas dans l'internat où je n'étais alors qu'une externe. **Manue** merci de m'avoir fait connaître la protection civile et de m'avoir fait faire toutes sortes de discours médicaux à des sportifs inconscients. **Amaury** merci pour les gardes passées ensemble même si je ressortais chaque fois avec une nouvelle chanson en tête, tu feras toujours partie de ma team érythrose pudique. **Marc, Jérémie, Vincent B.** merci pour votre bienveillance lors des quelques gardes réalisées ensemble. **Julie** merci pour ton implication dans nos cours, et d'être notre seconde maman au SAMU/SMUR. **Alexandra**, merci pour les soirées papotages multiples autour d'un café, je n'oublierai pas de te consulter si jamais je gagne 140 millions d'euros au loto c'est promis. **Lucie et Mélanie**, merci pour vos conseils sur l'éducation des enfants et canine, si j'ai bien tout retenu je peux laisser l'enfant chez le toiletteur après l'avoir shooté et lui mettre un collier étrangler si besoin. **Vincent** merci pour ton implication dans notre cursus et pour tes conseils toujours avisés. **Clément** merci pour ton engagement également auprès des urgences et de notre formation. **Thomas** merci pour ton compagnonnage aussi bien durant les gardes aux urgences que pour les cours d'échographie théoriques et pratiques, ainsi que pour la sympathie dont tu as toujours fait preuve. **Jérôme** merci pour ta pédagogie et l'expérience toujours éclairée que tu nous partage toujours. **Emilie V.** merci pour les soirées multiples à beaucoup rire, et surtout pour pas grand-chose. **Stéphanie, Emilie B.** merci pour votre gentillesse au cours des gardes passées ensemble. **Déborah** merci pour ton soutien et les soirées à papoter vacances ou lecture. **A Fred JU** merci pour tes réflexions toujours si profondes sur les cas cliniques aux urgences et ton accompagnement, **Fred JO** merci pour ta prévenance et les grands discours philosophiques. **Jean-François** merci pour votre amabilité et pour les postes de sécurité civile à discuter notamment avec les gendarmes.
- **L'équipe paramédicale** : J'aurai ici aussi aimé citer chacun d'entre vous car pas un seul d'entre vous ne m'a pas aidé durant mon internat. Vous avez su à chaque instant m'accompagner sur cette pente raide des débuts de la médecine d'urgence, en me laissant m'épanouir doucement mais sûrement à vos côtés. Merci d'avoir toujours su me suggérer de meilleures prises en charges de par votre expérience, et ce toujours avec douceur. Ce fut un plaisir de travaillé à vos côtés et je me réjouis des années à venir ensemble.

Au service des urgences pédiatriques de l'HME :

- **Les chefs** : **Marcela, Audrey, Pauline, Alban, Véronique, Christine**, merci de m'avoir permis de comprendre la pédiatrie et de m'avoir laissé peu à peu prendre confiance à l'approche de ces petits être si fragiles parfois.
- **L'équipe paramédicale** : Un grand merci à chacun d'entre vous pour votre accompagnement durant ces 6 mois aux urgences pédiatriques. Je n'oublierai pas ces longues heures à chanter, danser, faire des bulles et des imitation grotesques accompagnée d'OLAF tout de plâtre coloré vêtu, à toute heure du jour et de la nuit.

Merci à la **Creuse**,

D'avoir tout d'abord été mon lieu de vie pendant 4 ans. Au milieu des oiseaux, vaches et autres pâturages d'un côté ; et des militaires et coups d'arbalète de l'autre.

Dominée par la ville de Guéret, cette petite bourgade au microclimat à la fois brumeux et pluvieux ; et aux routes toujours en travaux. C'est néanmoins grâce à elle que j'ai pu me laisser porter par la tentation de réaliser mes stages de périphérie dans le 23.

A tous ceux croisés durant mon stage médico-technique :

- Aux **chefs des Urgences du CH de Guéret** : **Eric, Bruno, Mouna, Dominique** merci pour votre accompagnement et votre soutien. **Karine** je n'oublierai pas les sessions d'apprentissage de l'intubation en SMUR à l'autre bout du département, à plat ventre dans le brouillard et la boue en plein mois d'Aout. **Coco, Amaury** c'était toujours un plaisir de vous croiser par de-là les frontières du 87 pour venir officier en ces terres. **Benji**, encore désolée d'avoir oublié les cookies sur la table du salon pendant la fameuse garde où je te les avais promis... Je ne doute pas que tu sauras me le rappeler pendant encore de nombreuses gardes.
- Aux **IADE du SMUR** : merci pour la confiance dont vous avez fait preuve lors des sorties réalisées « en jouant au chef ». Sans votre soutien, votre douceur et vos incroyables connaissances je n'aurai certainement pas autant adoré ces mois passés en votre présence. **P.A., Ruchoux, Sam, François, Didier**, j'ai le secret espoir de pouvoir retravailler un jour à vos côtés. PS : **Ruchoux** tu restes mon imitateur préféré, mais n'oublie pas qu'on ne gaspille pas les oranges...
- Aux **infirmiers, infirmières, aides-soignants et brancardiers** des urgences : les fous-rires ont été aussi nombreux que les heures de travail avec vous, et cette collaboration me permet de dire que vous êtes une équipe incroyable. Merci pour la délicatesse, l'engouement, l'accompagnement dont vous avez fait preuve tout au long de mes gardes et de mes passages aux urgences. Vous avez été incroyablement gentils et m'avez soutenu tout au long de mon internat. J'espère vous revoir très vite pour re travailler à vos côtés.
- Les **ARM** : je suis loin d'oublier de vous remercier pour ces journées à faire tout, sauf de la régulation : à relire des PowerPoints, chanter sur les hits de Dua Lipa, ou faire les Sudoku de « La Montagne ». Merci pour les fous-rires, mais aussi pour votre volonté de toujours m'intégrer et me faire écouter un maximum de régulation afin de parfaire mon apprentissage. J'espère vous retrouver un jour, ce coup-ci en tant que vrai régulateur.
- Les **échographistes** Dr VILLEGENTE et Dr FOURESTIER : peu nombreux, mais au mérite d'avoir été incroyablement gentils et pédagogues pour me montrer les ficelles du métier.

A la réanimation du CH de Guéret :

Tout d'abord sachez que chacun d'entre vous avez été un coup de cœur absolu, non seulement pour le service, la spécialité, mais aussi pour chaque humain croisé au décours de ce stage. Grâce à vous, mon cœur pourtant initialement si blanc s'est aujourd'hui teinté de vert...

- **L'équipe paramédicale** : J'aurai aimé citer chacun d'entre vous mais il me faudrait des pages entières pour évoquer tous les souvenirs créés pendant les 6 mois à vos côtés. Un million de merci ne seraient pas assez pour vous remercier de la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard. Chacun d'entre vous a fait preuve de patience, d'indulgence et de beaucoup de douceur dans ce service aux trajectoires médicales pourtant parfois si dures et cruelles. C'est grâce à vous que j'ai perfectionné ma rigueur, l'entraide, le travail d'équipe et surtout les goûters papotage à discuter de la prochaine bêtise qu'allait nous pondre Quentin...

- **Les chefs** : **Dhaoui**, je suis honorée d'avoir travaillé à tes côtés. Merci pour ton professionnalisme, et ces longues heures à m'expliquer les ficèles du métier de réanimateur. Je n'oublierai pas la gentillesse et la bienveillance dont tu as fait preuve à chaque instant durant les 6 mois en Creuse. **Jérôme**, je retiendrai surtout tes blagues, les fous rires, et ton légendaire sang-froid. Entre temps il est vrai que nous avons un petit peu travaillé, et que tu m'as même enseigné la pose de stérilet. Ce fut un vrai plaisir de frôler la perfection, comme tu me l'as souvent si bien dit. **Timothée**, merci pour ta douceur et ton accompagnement, mais aussi pour le temps que tu as pris pour ces après-midis pédagogiques. **Ahmed**, un grand merci pour la personne si prévenante et attentionnée que tu as été. Je n'oublierai pas ces longues réflexions ensembles sur les pathologies des patients, et les repas finement préparés par tes soins que tu as toujours insisté pour partager avec moi. **Raoul**, merci pour ton calme face à toute épreuve, et pour le super combo « calme » que nous faisons ensemble lors des gardes. Ce fut un plaisir d'évoluer à tes côtés. Merci à tous les autres chefs vus en coup de vent : **Pauline, Thomas, Tatiana**, et avec qui les gardes ou journées furent courtes mais toujours pleines de bonne humeur et richement intellectuelles.

Au SMUR du CHU de Limoges :

- Merci **Dr CAILLOCE** : Vous qui nous faites l'honneur de nous apprendre la régulation, nous inculquez la rigueur que se doivent d'avoir de bons Smuristes. Grâce à vous j'ai espoir d'être incollable en ECG et en coronarographie.
- Merci **Christine** pour ton accompagnement et tes conseils toujours avisés durant la régulation ou les sorties SMUR. C'est toujours un plaisir de parler médecine ou de débattre sur la prochaine série TV à regarder.
- Aux **ambulanciers**, un grand merci d'avoir pris soin de moi comme vous le faites tous, bien que certains d'entre vous que je ne citerai pas mais qui se reconnaîtront n'ont pas cessé de me faire des blagues à toute heure du jour et de la nuit.... Sachez que c'est grâce à vous en partie que les interventions SMUR m'ont faites vibrer et que vos capacités hors du commun à conduire tout en changeant de musique, racontant des blagues et gérant les 2 tons me font toujours rêver. J'ai le secret espoir qu'un jour l'un d'entre vous me laissera conduire afin que je puisse montrer mes talents de conductrice (ne gloussez pas, je vous entends déjà faire une blague misogyne à ce propos).
- Aux **IADE** et **IDE**, je vous remercie pour votre implication dans notre formation durant les simulations et les interventions. Le temps que vous prenez pour nous expliquer maintes et maintes fois les sacs, les voitures, les dilutions et la patience que vous avez lors de nos débuts en SMUR m'a particulièrement touchée, sachez-le. Merci pour les fous rires, les vérifs le matin en mettant la musique à fond sur les voitures, les repas animés le midi et le soir. Je n'oublierai pas ces réflexions si philosophiques sur la place des femmes dans la société notamment, et la soumission de l'interne quant aux volontés des IADE.
- Merci aux **ARM** qui m'ont accompagné durant mes premières gardes puis pendant ce stage SAMU-SMUR. Vous apportez bonne humeur et accompagnez ces longues journées collées à un téléphone d'un peu de gaité (et de gourmandise).

Pour terminer, j'espère désormais correctement vous entendre prononcer « Dr JUAN » afin de ne plus bafouer mes ancêtres. Ayant enfin clôturé ce travail, sachez que je vais enfin pouvoir retrouver le temps de vous préparer des petits gâteaux, pour votre plus grand plaisir je l'espère.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

ADN : Acide désoxyribonucléique  
AP-1 : *Activator Protein 1*  
AUC : Aire sous la courbe  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
BAK : Bcl-2 homologous antagonist killer  
BAX : Bcl-2-associated X protein  
BPM : Battements par minute  
C : Cellules  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité  
COVID-19 : *Coronavirus disease 2019*  
CRP : Protéine C-Réactive  
DAMPS : *Damage-associated molecular patterns*  
ECBU : Examen cytobactériologique des urines  
ER : Emergency room  
F/M : Rapport femmes/hommes  
FADD : *Fas-Associated protein with Death Domain*  
FR : Fréquence respiratoire  
G-CSF : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*  
G/L : Giga/Litres  
GB : Globules blancs  
HAB : Habitants  
HLA – DR : Antigène leucocytaire humain-antigène D  
IC : Intervalle de confiance  
IFN : Interféron type I  
IL : Interleukine  
J : Jour  
LT : Lymphocyte T  
MDSC : Cellules suppressives d'origine myéloïde  
MIN : Minute  
MPM : Mouvement par minute  
NER : Rapport neutrophiles/éosinophiles  
NFκB : Facteur nucléaire kappa B  
NLCR : *Neutrophiles lymphocytes count ratio*  
NPV : Negative predictive value  
PAMPs : *Pathogen-associated molecular patterns*



PAO : Poste d'accueil et d'orientation  
PAS : Pression artérielle systolique  
PCT : Pro-calcitonine  
PD 1 : Ligand de mort programmé 1  
PDL 1 : Protéine de mort programmée 1  
PMN : Leucocytes polymorphonucléaires immatures  
PNN : Polynucléaires neutrophiles  
PPV : Positive predictive value  
PRR : *Pattern-recognition receptors*  
qSOFA : *Quick Sequential (Sepsis-Related) Organe Failure Assessment*  
RAD : Retour à domicile  
ROC : *Receiver operating characteristic*  
SAU : Service d'Accueil des Urgences  
SE : Sensibilité  
SOFA : *Sequential (Sepsis-Related) Organe Failure Assessment*  
SP : Spécificité  
TGF  $\beta$  : Facteur de croissance transformant  $\beta$   
TH 1 : Cellules T helper 1  
TLR : *Récepteurs Toll-Like*  
TNF : *Tumor Necrosis Factor*  
USA : *United States of America*  
USC : Unité de soins continus  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine  
VPN : Valeur prédictive négative  
VPP : Valeur prédictive positive

## Table des matières

---

Introduction .....	29
I. Matériels et méthodes .....	37
I.1. Type d'étude .....	37
I.2. Critères d'éligibilité .....	37
I.3. Objectifs .....	37
I.3.1. Objectif principal .....	37
I.3.2. Objectifs secondaires .....	37
I.4. Critères .....	38
I.4.1. Critère de jugement principal .....	38
I.4.2. Critères de jugements secondaires .....	38
I.5. Données recueillies .....	38
I.6. Procédure expérimentale de recherche .....	38
I.7. Statistique .....	39
I.8. Éthique .....	39
II. Résultats .....	40
II.1. Population d'étude .....	40
II.1.1. Cohorte totale .....	40
II.1.2. Comparaison des patients infectés contre non infectés .....	41
II.2. Objectif principal .....	41
II.3. Objectifs secondaires .....	42
III. Discussion .....	50
Conclusion .....	54
Références bibliographiques .....	55
Annexes .....	60
Serment d'Hippocrate .....	65

## Table des illustrations

---

<b>Figure 1.</b> Récepteurs de surface et intra-cellulaires responsables de la reconnaissance des produits microbiens et des signaux de danger (alarmines).....	30
<b>Figure 2.</b> Les effets immunosuppresseurs tardifs du sepsis (19) .....	32
<b>Figure 3.</b> Hématopoïèse .....	33
<b>Figure 4.</b> Diagramme de flux .....	44
<b>Figure 5.</b> Courbe ROC des lignées cellulaires de l'hémogramme chez les patients infectés.....	63
<b>Figure 6.</b> Courbe ROC des marqueurs conventionnels chez les patients présentant une infection.....	64

## Table des tableaux

---

<b>Tableau 1.</b> <i>Caractéristiques de la population étudiée</i> .....	45
<b>Tableau 2.</b> <i>Caractéristiques biologiques des patients selon leur statut infectieux</i> ....	46
<b>Tableau 3.</b> <i>Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives des différents critères d'infection identifiables étudiés sur l'hémogramme</i> .....	47
<b>Tableau 4.</b> <i>Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives des critères biologiques classiquement en faveur d'infection identifiables sur le bilan biologique</i> .....	48
<b>Tableau 5.</b> <i>Caractéristiques biologiques des patients présentant une infection bactérienne ou virale</i> .....	49
<b>Tableau 6.</b> <i>Caractéristiques de la population en fonction de la gravité de l'infection</i>	61
<b>Tableau 7.</b> <i>Caractéristiques biologiques des patients en fonction de la gravité de l'infection</i> .....	62

## Introduction

---

L'académie de médecine définit une infection d'une part par l'envahissement d'un organe par un micro-organisme bactérien, viral, fongique ou parasitaire, provoquant des lésions en se multipliant et en se propageant par voie sanguine, et d'autre part le résultat de cette pénétration caractérisée par une réponse inflammatoire au moins locale (1). Cliniquement et biologiquement, le diagnostic d'infection est difficile à réaliser, notamment en raison de sa présentation variable avec des patients très hétérogènes et souvent une forme frustrée infra-clinique. La forme la plus grave de l'infection, dénommée Sepsis, évolue régulièrement d'après les données de la littérature et notamment par l'approche immunologique de cette maladie. En effet depuis 2016, le Sepsis se caractérise par une défaillance d'organe liée à un dérèglement immunitaire impactant le pronostic du patient (2). Cette activation des cellules et des mécanismes immunitaires très complexe se traduit principalement par une surproduction de cytokines entraînant une défaillance d'organe et faisant évoluer les patients vers les formes de la maladie (3,4). Cette dysfonction d'organe s'évalue à partir du score SOFA (*Sequential (Sepsis-Related) Organe Failure Assessment*) (5). Un score supérieur ou égal à 2 points ou une majoration de 2 points en cas d'insuffisance d'organe chronique définit le Sepsis (2).

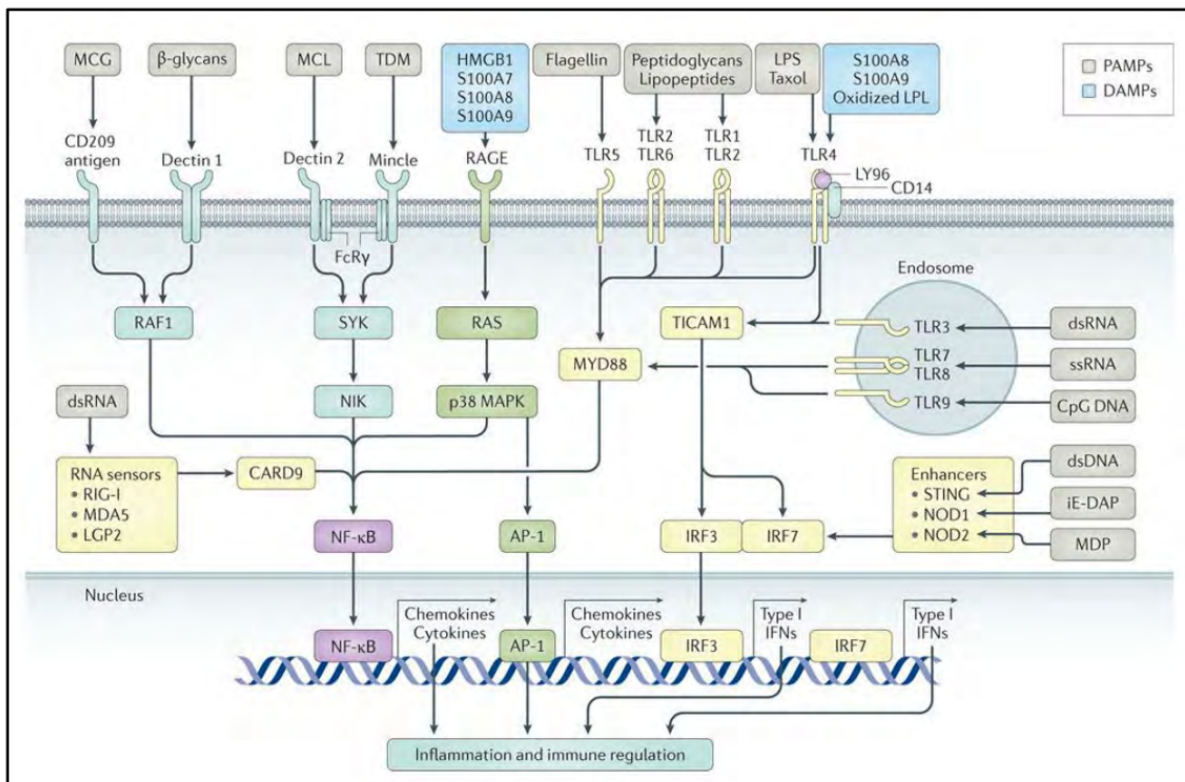
D'un point de vue épidémiologique, les infections, quel que soit leur gravité, représentent un réel enjeu de santé publique mondiale (6) : en 2017, près de 50 millions de patients auraient présenté un Sepsis avec une mortalité globale estimée à 11 millions de patients (7). Cette mortalité très élevée, généralement entre 10 et 40% selon la gravité initiale (2,8–11), en fait une problématique quotidienne dans les services de soins avec un rôle majeur des cliniciens dans la reconnaissance du patient. En Australie il est décrit que 1 patient sur 8 admis au Service d'Accueil des Urgences (SAU) est diagnostiqué comme infecté, et 1 patient sur 200 est en Sepsis (12). En France, l'incidence reste sous-estimée mais serait au minimum de 400 cas pour 100 000 hab/an (13). Actuellement, environ 80% des patients en Sepsis sont diagnostiqués et traités dans les SAU (14), qui restent le service de premier recours à l'hôpital. En France, il existe un plan Sepsis national, appuyé par le rapport au directeur général de la santé : Sepsis - Tous unis contre un fléau méconnu (15). Aux USA, on estime le nombre d'admissions aux urgences pour Sepsis à plus de 850 000 par an (14), et le nombre d'hospitalisations en lien avec un Sepsis ou un choc septique de 6% (16).

Ainsi l'Organisation Mondiale de la Santé a fait du Sepsis une priorité mondiale pour les établissements de santé et a adopté une stratégie visant à améliorer la prévention, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique (6).

- **Résumé de la physiopathologie inflammatoire du sepsis**

Le Sepsis est une pathologie inflammatoire médiée par l'activation du système immunité inné (reconnaissance des produits microbiens entraînant des signaux endogènes, et l'activation de multiples voies de signalisation impliquées dans l'inflammation) et adaptative (17).

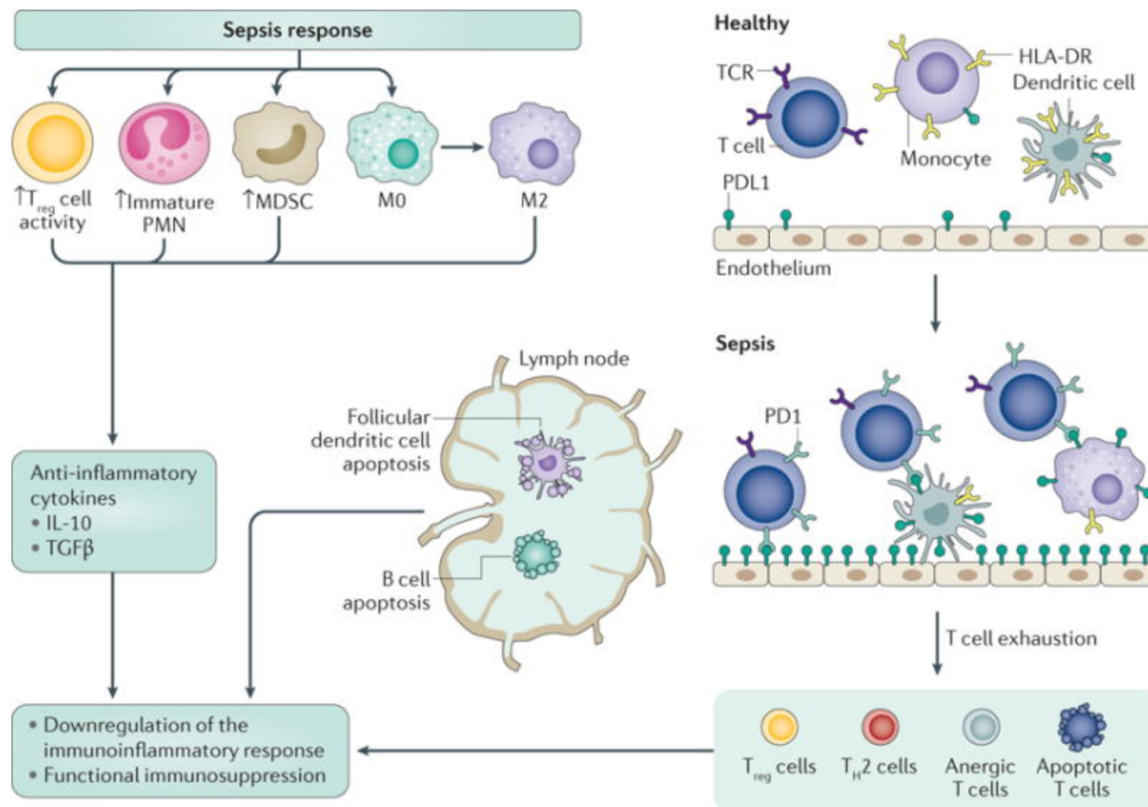
En effet la première phase est basée sur la reconnaissance de multiples pathogènes microbiens et de signaux endogènes de danger par le système du complément et par des interactions avec des récepteurs cellulaires spécifiques de surface développées en détail par Takeuchi et Akira en 2010 (18). Cellules immunitaires, épithéliales et endothéliales constituant le système immunitaire inné et étant en constante exposition à leur environnement local, l'initiation du Sepsis se fait par reconnaissance de PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) ou DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*) reconnues par les PRR (*Pattern-Recognition Receptors*) tels que TLR (*Toll-Like Receptors*). Une fois activées, les voies de signalisation en aval convergent et sont responsables de production de facteurs responsables, via la signalisation de NFκB et d'AP-1 (*Activator Protein 1*), de l'activation précoce de gènes pro-inflammatoires comme TNF (*Tumor Necrosis Factor*), Interleukine 1 (IL1) et ceux codant pour des molécules de surface des cellules endothéliales (19).



**Figure 1.** Récepteurs de surface et intra-cellulaires responsables de la reconnaissance des produits microbiens et des signaux de danger (alarmines)

La seconde phase correspond à l'activation de multiples voies de signalisation qui aboutissent à l'expression de plusieurs classes de gènes communes engagées dans l'inflammation, l'immunité adaptative et le métabolisme cellulaire. En effet, la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B induit l'expression de plusieurs gènes d'activation précoce dont des cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale (TNF), l'IL-1, l'IL-12, l'IL-18 et interféron de type I (IFN)). Ces cytokines initient une cascade d'autres cytokines et chimiokines elles-mêmes pro-inflammatoires (notamment l'IL-6, l'IL-8, l'IFN $\gamma$ ) ainsi que la polarisation et la suppression des composants de l'immunité adaptative. L'activation de ces réseaux inflammatoires commence quelques minutes seulement après la reconnaissance du PAMP ou du DAMP en raison de l'existence de pools de cytokines préformés.

Après la réponse inflammatoire aiguë transitoire, le Sepsis entraîne un état d'immunodépression. Les leucocytes polymorphonucléaires immatures (PMN) immunosuppresseurs et les cellules suppressives d'origine myéloïde (MDSC) se mobilisent à partir des lignes de différenciation de la moelle osseuse et des monocytes vers la production de macrophages M2, à l'origine d'une diminution de l'inflammation et favorisant la réparation tissulaire. Cependant, si la source de l'infection n'est pas contrôlée, les réponses deviennent rapidement pathologiques et conduisent à une phase d'immunosuppression. En effet, les PMN immatures, les MDSC et les macrophages M2 produisent tous ensemble des cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 et le facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Les cellules présentatrices d'antigène (y compris les cellules dendritiques et les macrophages) réduisent l'expression de la molécule activatrice du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II liée à l'antigène leucocytaire humain-antigène D (HLA-DR). Les cellules T et les cellules stromales régulent alors positivement les molécules co-stimulatrices négatives, notamment la protéine de mort programmée 1 (PD1) et le ligand de mort programmé 1 (PDL1) (20). Les cellules dendritiques folliculaires, les cellules B et les cellules T subissent alors une apoptose, abrogeant ainsi la réponse immunitaire.



**Figure 2.** Les effets immunosuppresseurs tardifs du sepsis (19)

• **Approche clinico-diagnostique du Sepsis**

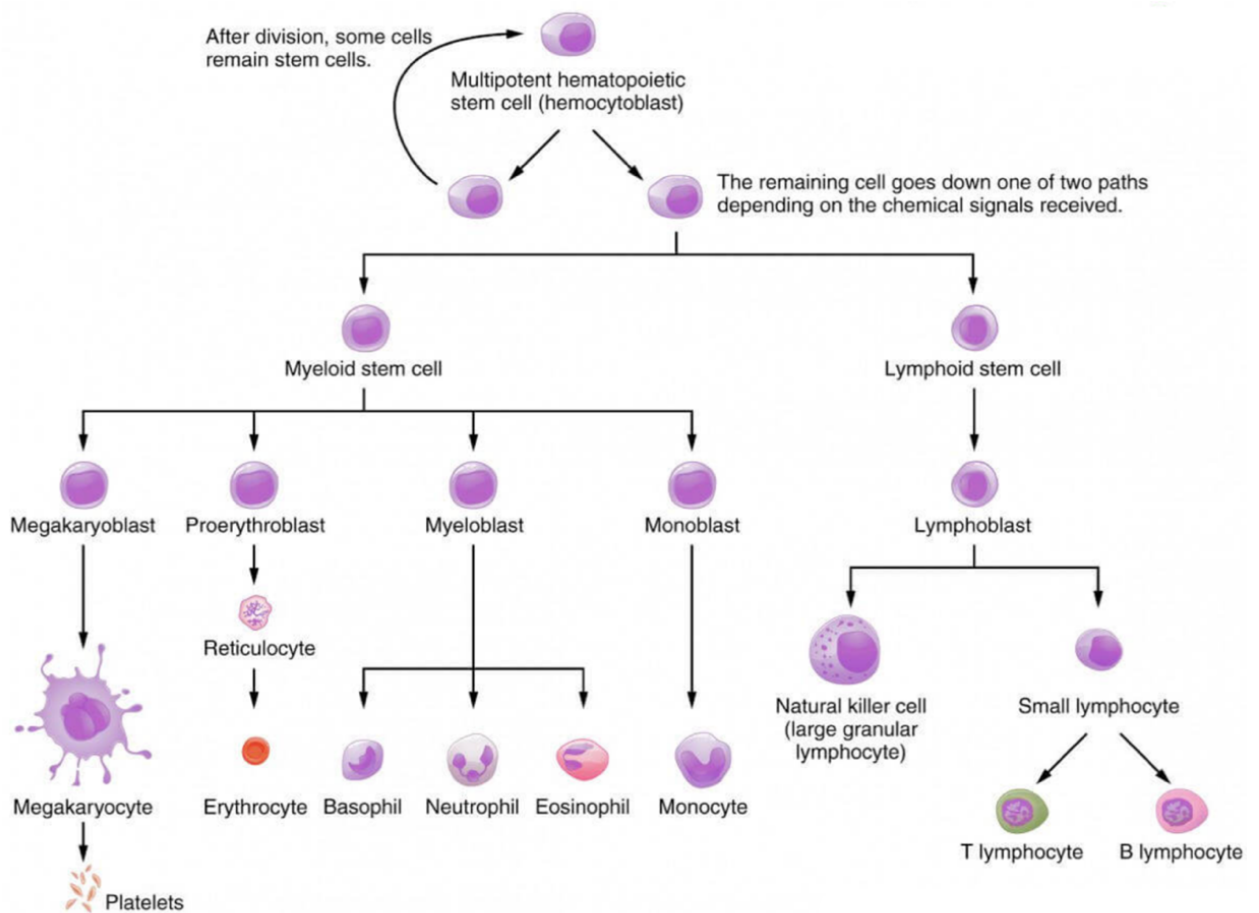
En pratique clinique, le diagnostic d'infection notamment au SAU reste « *challenging* » comme décrit précédemment, mais les 3 points habituellement retenus sont : l'identification d'une source infectieuse, un germe microbiologique aux concentrations significatives (21) et la bonne évolution sous antibiothérapie. Environ 50% des patients sont adressés initialement aux Urgences pour un motif sans rapport avec l'infectiologie, dont seulement 1/3 avec de la fièvre, y compris les patients graves à savoir en Sepsis et/ou choc septique. Cette hétérogénéité de présentation et la variété des tableaux cliniques rendent difficile l'identification de ces patients dans un contexte de flux permanent au SAU. La difficulté spécifique du Sepsis est celle de la reconnaissance précoce, puisque la présentation clinique et les points d'appel sont protéiformes (22).

Lorsqu'une infection est suspectée, le bilan complémentaire comprend généralement la prescription d'une biologie à la recherche de signes d'infection, tels que des modifications de l'hémogramme (une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombocytose, ou une anémie inflammatoire) associées à une ascension de la CRP. Une majoration du taux de lactates et de la PCT peuvent également être observées.



Cependant, une majoration du taux de leucocytes peut également être due à des étiologies toutes autres : toxiques (stéroïdes, épinéphrine, lithium, G-CSF, tabagisme, drogues), traumatiques, tumorales ou encore émotionnelles. D'autres modifications de la formule leucocytaire telles que la lymphopénie et l'éosinopénie sont aussi décrites dans les pathologies infectieuses ou liées au stress.

Pour rappel, l'hématopoïèse est le processus physiologique assurant le renouvellement continu et régulé des cellules sanguines. Elle a lieu dans la moelle osseuse où les cellules souches hématopoïétiques et les progéniteurs multipotents s'auto-renouvellent et se différencient progressivement en progéniteurs unipotents spécifiques à une lignée, afin d'assurer la production de chaque lignée sanguine majeure (23). De nombreuses voies de signalisation interviennent dans la régulation de la division cellulaire, et la régulation dépend de facteurs de croissance dont la fonction est d'assurer la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices.



**Figure 3.** *Hématopoïèse*

- **Lymphocytes et lymphopénie**

Les lymphocytes, dont la numération lymphocytaire normale chez l'adulte est comprise entre 1,5 et 4,8 Giga/L, représentent plus de 30 % du compartiment des globules blancs. Ils sont composés des lymphocytes T (75%) et des lymphocytes B (20%) (24,25). Dérivés de cellules souches hématopoïétiques, trois voies de signalisation se distinguent pour les progéniteurs lymphoïdes (25) :

- Une voie de signalisation via des facteurs de transcription EBF, E2A et Pax 5, qui engage les progéniteurs lymphoïdes dans une voie de différenciation des lymphocytes B. Leur finalisation se déroulera au sein même de la moelle osseuse.
- Une voie de signalisation via des facteurs de transcription Notch1 et GATA3, ainsi que l'expansion induite par l'IL-7 qui engage la différenciation des lymphocytes T. Les cellules T achèveront leur maturation dans le thymus.
- Une dernière voie de signalisation qui favorise la formation des *Natural Killers* et d'autres cellules lymphoïdes innées

Dans la littérature, la lymphopénie est définie comme un nombre circulant de lymphocytes inférieur à 1000 cellules/mm<sup>3</sup> (26). Les causes de lymphopénie sont nombreuses :

- les causes héréditaires proviennent principalement d'un déficit immunitaire combiné sévère (27), d'un syndrome de Wiskott-Aldrich, d'un déficit en adénosine désaminase ou d'un déficit en purine nucléoside phosphorylase ;
- les causes acquises surviennent suite à de multiples maladies telles que la malnutrition protéino-calorique (28), l'exposition à certains toxiques tels que le silice (29) et les infections virales et bactériennes (notamment le VIH (30) et le COVID-19 (31))

La lymphopénie observée dans les cas de Sepsis résulterait de multiples mécanismes intriqués :

- D'une part par l'apoptose lymphocytaire pouvant se produire par deux voies divergentes à savoir une voie par les récepteurs de mort cellulaire (extrinsèque) et une voie médiée par les mitochondries (intrinsèque) (25,32). La voie des récepteurs de mort cellulaire (médiée par Fas, récepteurs TNF-1, récepteur de mort 3, récepteur TRAIL-1, etc.) entraîne l'activation de la caspase 8 via la protéine adaptatrice FADD. La voie alternative (intrinsèque) implique le groupement des protéines BH3 à Bcl-2 sur les mitochondries dans les suites de stimuli nocifs (hypoxie, ischémie) provoquant l'activation des effecteurs pro-apoptotiques BAX et BAK, libérant ainsi des composés mitochondriaux activant la caspase 9. Les caspases 8 et 9 actionnent la caspase 3, qui se trouve dans la voie finale commune de la mort cellulaire s'achevant par une fragmentation de l'ADN (33,34). Cette apoptose toucherait notamment les lymphocytes T-CD4+, et participerait à l'immunosuppression du Sepsis par diminution du nombre de cellules effectrices immunitaires (34–36).

- D'autre part par majoration du pourcentage de LT régulateurs : lymphocytes T suppresseurs réprimant les fonctions immunitaires innées et adaptatives afin de maintenir une auto-tolérance, ou la suppression de maladies auto-immunes (37).
- Enfin, par hypersécrétion de cortisol due à une induction de stress qui favoriserait la diapédèse des lymphocytes circulants vers le tissu infecté (38,39).

- **Éosinophiles et éosinopénie**

Les éosinophiles sont des granulocytes issus d'une lignée de cellule-souche identique à celle des monocytes-macrophages, des polynucléaires neutrophiles et des basophiles, composant ainsi le système immunitaire inné. Parmi les fonctions des éosinophiles peuvent être citées les défenses contre les infections parasitaires, contre certaines bactéries intracellulaires ou encore une modulation des réactions d'hypersensibilité immédiate. La production des éosinophiles est régulée par les lymphocytes T, sécrétant des facteurs de croissance hématopoïétiques d'une part et des facteurs de croissance des granulocytes macrophages (GM-CSF), interleukines-3 (IL-3) et interleukines-5 (IL-5). IL-3 stimulerait exclusivement la génération d'éosinophiles alors que GM-CSF et IL-5 actionneraient la formation d'éosinophiles associées à d'autres lignées. Chez un individu sain, les éosinophiles représentent 1 à 6% du compartiment leucocytaire circulant avec des normes comprises entre 0,04 G/L et 0,5 G/L.

L'éosinopénie en tant que marqueur d'infection est décrite pour la première fois en 1893, puis par Schilling dans les années 20, jusqu'à des approfondissements plus récents au début des années 2000 où les auteurs démontrent une différence significative entre le taux des éosinophiles chez les patients présentant une infection par rapport aux patients atteints de néoplasies ou de maladies inflammatoires systémiques (40). Plus récemment, Abidi évalue le nombre d'éosinophiles comme un indicateur de Sepsis et suggère que l'éosinopénie peut être un marqueur d'infection pertinent dans le cadre de la pratique clinique quotidienne (41). Différents processus semblent impliqués dans la physiopathologie de l'éosinopénie :

- La séquestration périphérique des éosinophiles à différentes localisations : d'une part centrée sur les sites inflammatoires par marginalisation des éosinophiles induite par les facteurs chimiotactiques produits par les foyers inflammatoires (42), suivie d'une diapédèse (43). D'autre part au niveau des centres lymphatiques drainants ou de la rate (44).
- Le dérèglement immunitaire induit par le stress causé par l'infection entraînant un dérèglement immunitaire. Dans le processus physiologique d'une infection, il est observé une activation du système immunitaire inné en réponse à des antigènes. S'en suit la libération de cytokines (interféron- $\gamma$ , interleukine-12) qui précipite l'immunité adaptative via les cellules T helper (TH1), définissant l'inflammation dite « de type 1 ». L'inflammation « de type 2 » initie quant à elle la régénération tissulaire par activation de fibroblastes et par angiogenèse. L'éosinopénie serait la conséquence d'une faible inflammation type 2 en raison d'un dérèglement immunitaire (45).

- L'inhibition de la sortie des éosinophiles de la moelle osseuse malgré la forte production médullaire en réponse au processus inflammatoire aigu (44).
- L'université d'Oxford exclut cependant l'implication de la libération de glucocorticoïdes surrénaliens dans la diminution d'éosinophiles circulants en 1975 (46).

A ce jour, aucun biomarqueur n'a été identifié comme présentant un degré de sensibilité et de spécificité suffisant permettant d'identifier les patients nécessitant une antibiothérapie rapide devant la suspicion d'infection. Une étude menée en 2001 a mentionné l'éosinopénie et la lymphopénie comme étant de meilleurs critères diagnostiques d'infection dans les pathologies abdominales que l'hyperleucocytose (47). Une étude de 2010 pilotée au CHU de Nancy cite la lymphopénie, l'éosinopénie et l'hyperthermie comme des prédicteurs indépendants significatifs d'infection (48).

De multiples études évoquent la pertinence du rapport *Neutrophil Lymphocytes count ratio* (NLCR) comme prédicteur de septicémie. Zahorec est le premier à proposer l'utilisation du NLCR comme marqueur d'infection supplémentaire (49), avant que d'autres travaux suggèrent ce marqueur comme corrélé à la mortalité (50,51) ou prédicteur de bactériémie (51–53). En 2017 Lars Ljungström et al. (54) met en lumière le NLCR comme indicateur prédictif du Sepsis tout en rappelant que le taux accru de neutrophiles n'est que faiblement corrélé au degré d'infection ce qui rend le NLCR peu spécifique à l'infection. Il souligne alors le bénéfice de le combiner à la PCT et la CRP pour obtenir une meilleure efficacité prédictive. Meshaal et al. analyse les données de 142 patients atteints d'endocardite infectieuse en 2019, et expose que le NLCR est un prédicteur indépendant de l'issue de l'endocardite infectieuse, soulignant que le calcul du NLCR à l'admission peut faciliter la stratification précoce du risque chez les patients atteints d'endocardite infectieuse (55).

A ce jour, le rapport neutrophiles et éosinophiles (NER) est évoqué comme biomarqueur pronostique chez les patients atteints d'un mélanome à un stade avancé et traité par immunothérapie (56) ; comme marqueur pronostique pour mesurer les effets du nivolumab sur certaines néoplasies dermatologiques ou rénales (57,58) ; ou encore comme complément diagnostique pour le sous-typage des maladies bulleuses auto-immunes dans de faibles cas (59). Son utilisation dans le cadre de l'infection et sur Sepsis est cependant peu connue.

Dans ce travail nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'éosinopénie et la lymphopénie seraient des critères de diagnostic d'infection quel que soit le site infectieux au SAU et que cette analyse plus précise de la formule sanguine aiderait le clinicien dans le diagnostic d'infection.

# I. Matériels et méthodes

---

## I.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective mono centrique au sein du Service d'Accueil des Urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges sur une période de 6 mois (01/2023 - 06/2023).

## I.2. Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients majeurs
- Admis au Service d'urgence du CHU de Limoges
- Pour une suspicion d'infection détectée au Poste d'Accueil et d'Orientation (PAO), à savoir :
  - ✓ Fièvre  $\geq 38,3^{\circ}$
  - ✓ Ou identification suspectée par le médecin du PAO
  - ✓ Ou patient adressé par le médecin traitant pour une suspicion d'infection
- Et ayant bénéficié d'un bilan biologique comprenant une numération de la formule sanguine

## I.3. Objectifs

### I.3.1. Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer les performances diagnostiques des éosinophiles et des lymphocytes pour le diagnostic d'infection au SAU.

### I.3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Évaluer la proportion de patients en Sepsis
- Comparer les performances diagnostiques entre les infections virales et bactériennes
- Évaluer la mortalité des patients infectés à court, moyen et long terme

## **I.4. Critères**

### **I.4.1. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement était de mesurer les performances diagnostiques : la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative et représentation par courbe ROC.

### **I.4.2. Critères de jugements secondaires**

Les critères de jugements secondaires étaient :

- La prévalence des patients en fonction de la gravité de l'infection ; infection simple, Sepsis ou choc septique.
- La prévalence de l'éosinopénie et de la lymphopénie dans les infections bactériennes et virales.
- La prévalence de la mortalité à J7, J28 et J90.

## **I.5. Données recueillies**

Le seuil d'éosinopénie utilisé était un taux circulant d'éosinophiles inférieur à 100 éléments par  $\text{mm}^3$ , et celui de lymphopénie était un nombre circulant de lymphocytes inférieur à 1000 cellules/ $\text{mm}^3$  comme cité dans la littérature (41,42).

Les patients ayant présenté au SAU une hypotension (PAS <90mmHg, PAM <65mmHg ou diminution de la systolique > 40 mmHg de la PAS habituelle), un choc (hypotension nécessitant l'utilisation de vasopresseurs pour maintenir une PAM > 65 mmHg malgré un remplissage vasculaire préalable adéquat, associé à une lactatémie > 2 mmol/L) (2), une détresse respiratoire (polypnée, désaturation en oxygène, insuffisance respiratoire, mise en jeu des muscles respiratoires accessoires) ou décédés ont été répertoriés comme ayant présenté une détérioration aux urgences.

Les autres critères recueillis étaient l'âge, le sexe, l'indice de Charlson, la proportion de patients sous antibiotiques à l'admission, le score qSOFA, le site infectieux, les variables biologiques, le score SOFA initial et à H12/H24 selon les horaires de surveillance biologiques et cliniques, la détérioration, le germe microbiologique causal, l'orientation à la sortie du SAU, la mortalité à court, moyen et long terme et la durée d'hospitalisation.

## **I.6. Procédure expérimentale de recherche**

Tous les dossiers ont été extraits à partir du « Sepsis Alert » (équivalent de tag screening informatique) implémenté dans le logiciel métier Urqual sur une database. Les données étaient relues et validées secondairement par un « comité d'adjudication » composé de médecins urgentistes n'ayant pas participé à la prise en charge initiale du patient.

Le diagnostic d'infection était validé à partir des données cliniques, biologiques, radiologiques et microbiologiques. Les patients étaient initialement classés en 4 groupes : 1- infection avec certitude, 2- infection hautement probable, 3- infection peu probable et 4- pas d'infection. Ensuite, par une 2<sup>ème</sup> relecture par un médecin indépendant, les groupes 1 et 2 ont été réunis pour valider le groupe infection, tandis que les groupes 3 et 4 constituaient le groupe non infecté. La classification de la gravité reposait sur les critères Sepsis-3 (2) en distinguant les patients infectés sans défaillance d'organe, les patients en Sepsis et en choc septique. Pour chaque patient, l'analyse de la formule sanguine était celle du premier prélèvement biologique aux Urgences.

## **I.7. Statistique**

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme de moyennes avec leur écart-type. Les résultats des variables qualitatives sont exprimés en pourcentages. Les tests statistiques ont été appliqués en formulation bilatérale. La vérification des normalités des distributions des variables quantitatives a été réalisée par la méthode de Shapiro-Wilk. Les comparaisons de variables catégorielles ont été réalisées par le test du Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher selon la taille des effectifs et les conditions d'utilisation des tests utilisés. Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests t de Student non appariés ou des tests non paramétriques de Man et Whitney pour séries non appariées dans le cas de variables ne suivant pas une distribution normale. Les performances diagnostiques ont été calculées à partir de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et courbe ROC AUC.

Une probabilité de 5 % a été considérée comme seuil statistique significatif.

## **I.8. Éthique**

Cette recherche est concernée par l'application de la méthodologie MR-004 car elle ne répond pas à la définition des recherches impliquant la personne humaine telles que définies par l'article L.1121-1 du Code de Santé Publique.

## II. Résultats

---

### II.1. Population d'étude

#### II.1.1. Cohorte totale

Parmi les 1281 patients admis au SAU pour suspicion d'infection entre le 01/2023 et le 06/2023, 1190 patients ont eu un prélèvement biologique. Après adjudication, 999 patients ont été classés dans le groupe infection (84%) ; 498 patients présentaient une infection bactérienne (50%), 279 une infection virale (28%), et 10 une infection autre (fongique ou parasitaires) (**FIGURE 4.**). Les sites infectieux retrouvés étaient pulmonaires à 46%, urologiques à 26% et digestifs à 18%. Les sites infectieux n'étaient classés d'étiologie cutanés qu'à 10%, ORL à 5%, articulaires à 2%, et neurologiques à 1%.

Les caractéristiques des patients selon leur statut infectieux sont présentées dans le **TABLEAU 1.** Sur les 1190 patients intégrés dans la base de données, 537 (45%) étaient adressés au SAU pour une suspicion d'infection. Parmi eux, l'âge moyen était de  $64 \pm 18$  ans et le sexe ratio (F/M) à 0,98. Le nombre de patients évalués à l'admission au SAU avec un score qSOFA  $\geq 2$  était de 133 soit 11% (PAS  $\leq 100$  mmHg = 101 patients (8%), confusion = 228 patients (19%), FR  $\geq 22$  mpm = 296 patients (25%)).

Au total, 635 patients (57%) étaient classés au stade d'infection simple, 330 (28%) étaient en Sepsis et 34 (3%) en choc septique. Les paramètres hémodynamiques à l'admission retrouvaient une fréquence cardiaque de  $95 \pm 20$  bpm, une fréquence respiratoire de  $24 \pm 7$  mouvements par minute, une pression artérielle moyenne de  $98 \pm 20$  mmHg et une température moyenne de  $38 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Une détérioration aux urgences a été observée chez 125 patients (soit 11%) : 90 ont présenté un choc ou une hypotension, 49 une détresse respiratoire, et 21 patients sont décédés.

Dans les suites de leur prise en charge au SAU, 451 patients sont rentrés au domicile (38%), 702 patients ont été orientés vers un service d'hospitalisation conventionnel (59%) et 37 patients vers le service de réanimation polyvalente (3%). Les patients étaient hospitalisés  $10 \pm 8$  jours en moyenne. La mortalité à J7 était de 5%, 8% à J28 et 11% à J90.



## II.1.2. Comparaison des patients infectés contre non infectés

Les patients étaient plus âgés dans le groupe des patients infectés ( $65 \pm 18$  vs  $55 \pm 18$  ans,  $p < 0,005$ ), présentaient des comorbidités plus importantes avec un score de Charlson à  $4,4 \pm 3,2$  vs  $3,3 \pm 3,4$  ( $p < 0,005$ ), et une hyperthermie à l'admission à  $38,1 \pm 1$  vs  $37,5 \pm 1$  ( $p < 0,005$ ). Nous n'avons cependant pas mis en évidence de différence significative au niveau du sexe ratio ou du qSOFA (12% vs 8%,  $p < 0,180$ ) (**TABLEAU 1**). A l'arrivée au SAU, 49% des patients infectés étaient adressés pour suspicion de Sepsis ou pour fièvre (contre 24% chez les non infectés,  $p < 0,005$ ). Une antibiothérapie avait déjà été débutée avant l'arrivée aux urgences chez 137 (14%) patients classés comme infectés (contre 10 (5%) chez les patients non infectés,  $p < 0,005$ )

Pendant l'hospitalisation au SAU dans le groupe infecté, 120 personnes ont présenté une détérioration clinique (contre 5 patients chez les non infectés,  $p < 0,005$ ) : 86 patients ont eu une hypotension ou un état de choc (contre 4,  $p < 0,005$ ) et 48 patients se sont compliqués d'une détresse respiratoire (contre 1,  $p < 0,006$ ). Le nombre de décès aux urgences ne semble cependant pas être supérieur (20 patients décédés contre 1,  $p < 0,250$ ).

À la suite de leur passage aux urgences, les hospitalisations en service d'hospitalisation conventionnel ont été plus fréquentes chez les patients infectés (62% contre 43%,  $p < 0,005$ ) et les retours à domicile moins nombreux (348 contre 103,  $p < 0,005$ ). Nous n'avons toutefois pas mis en évidence de différence significative au niveau de l'admission en réanimation (32 contre 5,  $p < 0,669$ ). La durée d'hospitalisation était non significativement différente ( $10,06 \pm 8$  jours contre  $10,33 \pm 7$ ,  $p < 0,773$ ). Le nombre de décès dans le bras infecté était de 55 soit 6% à J7 (contre 6 (3%),  $p < 0,175$ ), de 86 soit 9% à J28 (contre 10 (5%),  $p < 0,117$ ) et de 119 soit 12% à J90 (contre 12 (7%),  $p < 0,05$ ).

## II.2. Objectif principal

Les caractéristiques biologiques des patients selon leur statut infectieux sont détaillées dans le **TABLEAU 2**. L'analyse des hémogrammes à l'arrivée a permis de mettre en évidence une éosinopénie significativement plus profonde dans le bras infecté (0,08 G/L vs 0,12 G/L,  $p < 0,005$ ), et une lymphopénie plus importante (1,30 G/L vs 1,55 G/L,  $p < 0,005$ ). Le rapport NLCR était supérieur dans le groupe infecté (15,11 vs 8,64,  $p < 0,005$ ), tout comme le rapport PNN/Éosinophiles (359 vs 230,  $p < 0,005$ ).

Le **TABLEAU 3.** décrit les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives et négatives de différents critères d'infections identifiables sur l'hémogramme en cas d'infection. Le nombre d'éosinophiles circulants  $<100$  cellules/mm<sup>3</sup> est le test le plus sensible à l'infection à 79%. La spécificité est à 39%, la VPP à 87% et la VPN à 22%. Pour une lymphopénie inférieure à 1000 cellules/mm<sup>3</sup>, la sensible est à 54%, la spécificité à 68%, la VPP à 90% et la VPN à 22. Pour un seuil de la lymphopénie abaissé à 500 cellules/mm<sup>3</sup>, les résultats obtenus sont les suivants : Se à 21%, Sp à 99%, VPP à 99%, VPN à 22%.

En ce qui concerne les rapports étudiés, le NLRC a été testé à 3 seuils différents :  $>10$ ,  $>12$  et  $>15$ . Le NLRC au seuil  $> 10$  semble peu sensible à 48% et très peu spécifique à 21%. A ce seuil, la VPP obtenue est à 90%, et la VPN est à 21%. La sensibilité et la spécificité sont inférieures si le seuil utilisé est  $>12$  avec Se = 39% et Sp = 20%, pour VPP à 90% et VPN à 20%. Au seuil  $>15$ , la sensibilité est à 31% pour une spécificité à 84%, pour une VPP à 91% et une VPN à 19%. Le rapport des lymphocytes sur les éosinophiles a été testé aux seuils de 100 et de 300. Pour un rapport  $>100$ , la sensibilité est à 65% pour une spécificité à 59% ; la VPP est à 87% et la VPN à 28%. Pour un seuil  $>300$ , la spécificité est à 79%, et la sensibilité à 33% ; la VPP est à 87% et la VPN à 22%.

L'analyse de la courbe ROC (**FIGURE 5.**) réalisée à partir des lignées cellulaires découlant de l'hémogramme des patients a montré que le ratio NLRC présente l'aire sous la courbe (AUC) la plus élevée à 0,65 (intervalle de confiance à 95% 0,65-0,70), tout comme l'analyse des éosinophiles avec également une aire sous la courbe (AUC) à 0,65 (IC à 95% 0,60-0,69). Les valeurs d'aire sous la courbe pour les autres biomarqueurs étaient les suivants : lymphocytes à 0,64 (IC à 0,60-0,68) ; éosinophiles à 0,65 (IC à 0,60-0,69) et ratio PNN/Éosinophiles à 0,63 (IC à 0,58-0,68). La valeur d'aire sous la courbe la plus faible est retrouvée dans l'analyse des monocytes avec une AUC à 0,56 (IC à 0,52-0,61).

### **II.3. Objectifs secondaires**

Les marqueurs biologiques classiquement observés afin de porter le diagnostic d'infection ou de Sepsis sont détaillées dans le **TABLEAU 2.** On décrit une hyperleucocytose à 12,28 G/L sensiblement supérieure chez les patients infectés (contre  $10,78 \pm 5,12$ ,  $p<0,005$ ), avec polynucléose supérieurement significative ( $9,93 \pm 6,22$  vs  $8,07 \pm 4,60$  G/L,  $p<0,005$ ). A l'arrivée la CRP est significativement supérieure chez les patients infectés ( $107 \pm 102$  mg/L contre  $44,52 \pm 65,21$  mg/L,  $p<0,005$ ). Aucune différence significative n'a été relevée sur les valeurs de PCT ( $4,15 \pm 19,92$  ng/mL contre  $1,66 \pm 8,39$  ng/mL,  $p<0,083$ ).

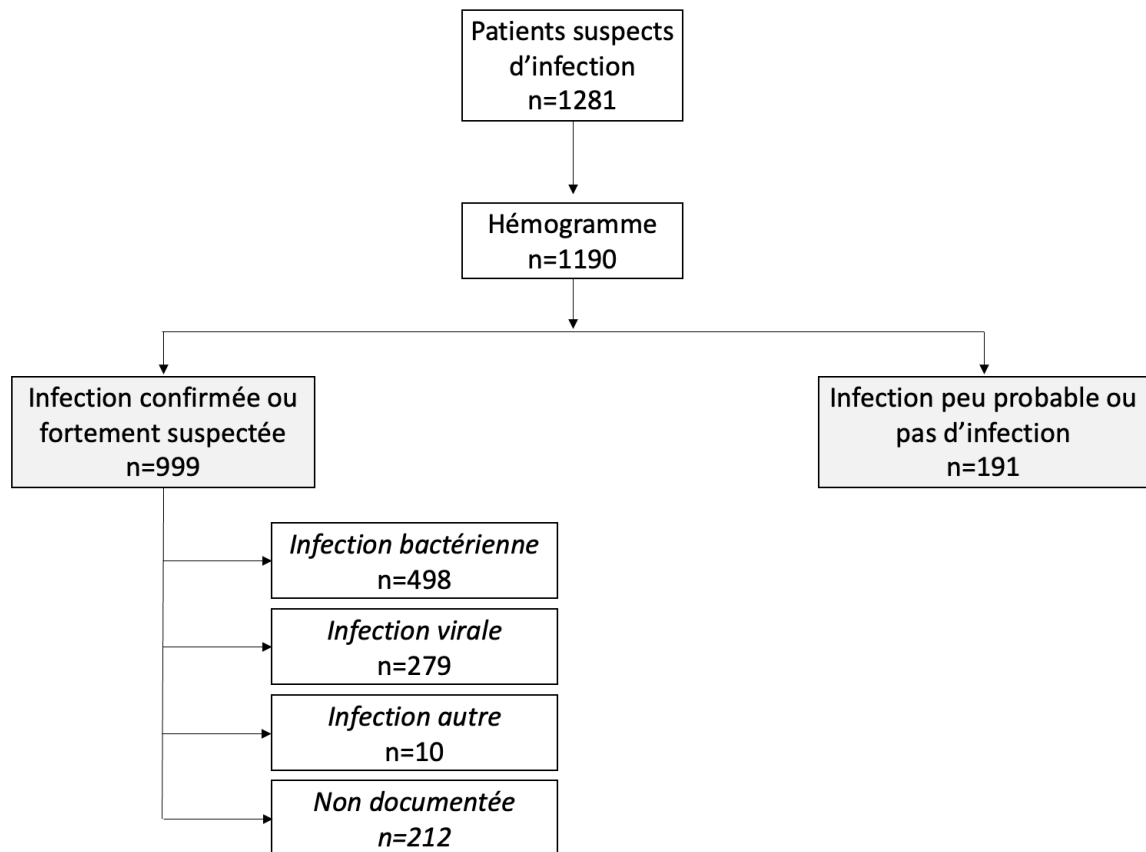
L'hyperleucocytose  $> 15000$  cellules/mm<sup>3</sup> a une sensibilité à 26%, une spécificité de 86%, une VPP de 90% et un VPN à 18 %. La polynucléose neutrophiles  $>10000$  cellules/mm<sup>3</sup> présente une sensibilité à 42% pour une spécificité à 20% ; et une VPP de 42% pour une VPN de 20% (**TABLEAU 4**). Pour un seuil de CRP supérieur à 50 mg/L, la sensibilité est à 60% et la spécificité est à 67% ; la VPP est à 91% et la VPN à 24%. Pour un seuil majoré à 100 mg/L, la sensibilité est diminuée à 40% et la spécificité majorée à 85% ; la VPP est à 94% et la VPN à 22%. La PCT  $>0,5$  ng/mL est sensible à 41% et spécifique à 81%, pour une VPP à 94% et une VPN à 17%. Pour un seuil de PCT  $>2$ ng/mL, la sensibilité est à 21%, la spécificité à 90%, la VPP à 94% et la VPN à 14%.

L'analyse de la courbe ROC **FIGURE 6**, réalisée à partir de ces biomarqueurs conventionnels a montré que le marqueur le plus performant est la CRP avec une aire sous la courbe à 0,74 (IC 0,70-0,78), suivie par le PCT à 0,66 (IC 0,59-0,73). La performance diagnostique de l'hyperleucocytose dans les infections demeure la moins importante avec une aire sous la courbe à 0,56 (IC 0,52-0,61) dans notre étude.

Les caractéristiques biologiques des patients admis au SAU avec une infection sont décrits dans le **TABLEAU 5**, en détaillant les infections bactériennes d'une part et virales d'autre part. Il est mis en évidence une différence significative entre les taux de globules blancs où une hyperleucocytose est révélée dans le bras infection bactérienne contrairement aux infections virales ( $13,28 \pm 6,84$  G/L vs  $9,92 \pm 6,08$  G/L,  $p < 0,005$ ), expliquée notamment par une polynucléose neutrophile significativement élevée dans le bras des infections bactériennes ( $11,01 \pm 6,31$  G/L vs  $7,77 \pm 5,94$  G/L,  $p < 0,005$ ). Aucune différence significative n'est cependant relevée entre les taux d'éosinophiles et de lymphocytes ( $p < 0,192$  et  $p < 0,357$ ).

La CRP et la PCT sont significativement supérieures chez les patients infectés par un microorganisme de type bactérien, avec une CRP moyenne à  $127,21 \pm 107,71$  mg/L (contre  $69,62 \pm 74,32$  mg/L,  $p < 0,005$ ) ; et une PCT moyenne à  $6,72 \pm 27,91$  ng/mL (contre  $0,78 \pm 1,68$  ng/mL,  $p < 0,005$ ). En ce qui concerne les ratios NLCR et NER, ils sont tous deux également significativement supérieurs chez les patients admis pour une infection d'origine bactérienne respectivement à  $16,84 \pm 18,77$  contre  $11,37 \pm 17,06$  ( $p < 0,005$ ) ; et  $422,54 \pm 486,45$  contre  $294,90 \pm 365,5$  ( $p < 0,005$ ).

**Figure 4.** Diagramme de flux



**Tableau 1.** Caractéristiques de la population étudiée

	Population totale N=1190	Infection N=999 (84)	Non infection N=191 (16)	p value
<b>Age (ans)</b>	64 ±18	65 ±18	55 ±18	p<0,005
<b>Sexe ratio (F/M)</b>	0,981	0,843	0,910	p<0,629
<b>Score de Charlson</b>	4,2 ±3,3	4,4 ±3,2	3,3 ±3,4	p<0,005
<b>A l'admission</b>				
<i>Infection</i>	537 (45)	491 (49)	46 (24)	p<0,005
<i>Autre motif</i>	655 (55)	510 (51)	145 (76)	
<b>Antibiotiques à l'admission</b>	147 (12)	137 (14)	10 (5)	p<0,005
<b>Clinique</b>				
<i>qSOFA ≥ 2</i>	133 (11)	117 (12)	16 (8)	p<0,180
<i>Fréquence cardiaque</i>	95 ±20	96 ±21	92 ±19	p<0,005
<i>Fréquence respiratoire</i>	24 ±7	24 ±7	22 ±6	p<0,005
<i>Pression artérielle moy</i>	98 ± 20	97 ±21	101 ±19	p<0,007
<i>T° &gt; 38,3° ou &lt; 36°</i>	38,0 ± 1	38,1 ±1	37,5 ±1	p<0,005
<b>Détérioration aux urgences</b>	125 (11)	120 (12)	5 (3)	p<0,005
<i>Choc/Hypotension</i>	90	86	4	p<0,005
<i>Détresse respiratoire</i>	49	48	1	p<0,006
<i>Décès</i>	21	20	1	p<0,23
<b>Orientation</b>				
<i>RAD</i>	451 (38)	348 (35)	103 (54)	p<0,005
<i>Hospitalisation</i>	702 (59)	619 (62)	83 (43)	p<0,005
<i>Réanimation</i>	37 (3)	32 (3)	5 (3)	p<0,669
<b>Durée d'hospitalisation</b>	10,30 ±8	10,06 ±8	10 ,33 ±7	p<0,773
<b>Mortalité</b>				
<i>J7</i>	61 (5)	55 (6)	6 (3)	p<0,175
<i>J28</i>	96 (8)	86 (9)	10 (5)	p<0,117
<i>J90</i>	133 (11)	120 (12)	13 (7)	p<0,05

Valeur quantitative en moyenne ± écart type, valeur qualitative n (%)

**Tableau 2.** Caractéristiques biologiques des patients selon leur statut infectieux

	<b>Population totale N=1190</b>	<b>Infection N=999 (84)</b>	<b>Non infection N=191 (16)</b>	<b>p value</b>
<b>GB (G/L)</b>	12,04 ±6,66	12,28 ±6,89	10,78 ± 5,12	<i>p</i> <0,005
<b>Polynucléaires neutrophiles (G/L)</b>	9,63 ±6,03	9,93 ±6,22	8,07 ±4,60	<i>p</i> <0,005
<b>Éosinophiles (G/L)</b>	0,08 ±0,19	0,08 ±0,19	0,12 ±0,16	<i>p</i> <0,005
<b>Lymphocytes (G/L)</b>	1,34 ±2,47	1,30 ±2,65	1,55 ±1,10	<i>p</i> <0,005
<b>CRP (mg/L)</b>	97,32 ±99,97	107 ±102	44,52 ±65,21	<i>p</i> <0,005
<b>PCT (ng/mL)</b>	3,84 ±18,87	4,15 ±19,92	1,66 ±8,39	<i>p</i> <0,083
<b>PNN/Lymphocytes</b>	14,07 ±22,19	15,11 ±23,71	8,64 ±9,62	<i>p</i> <0,005
<b>PNN/Eosinophiles</b>	334 ±436	359 ±451	230,14 ±350	<i>p</i> <0,005

Valeur quantitative en moyenne ± écart type, valeur qualitative n (%)

**Tableau 3.** Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives des différents critères d'infection identifiables étudiés sur l'hémogramme

	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Lymphocytes &lt;1000 cellules/mm3</b>	54	68	90	22
<b>Lymphocytes &lt;500 cellules/mm3</b>	21	99	99	22
<b>Éosinophiles &lt;100 cellules/mm3</b>	79	39	87	26
<b>PNN/Lymphocytes &gt;10</b>	48	21	90	21
<b>PNN/Lymphocytes &gt;12</b>	39	20	90	20
<b>PNN/Lymphocytes &gt;15</b>	31	84	91	19
<b>PNN/Éosinophiles &gt;100</b>	65	59	87	28
<b>PNN/Éosinophiles &gt;300</b>	33	79	87	22

*Valeur en pourcentages*

**Tableau 4.** Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives des critères biologiques classiquement en faveur d'infection identifiables sur le bilan biologique

	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>Globules blancs</b> >15000 cellules/mm <sup>3</sup>	26	86	90	18
<b>Polynucléaires neutrophiles</b> >10000 cellules/mm <sup>3</sup>	42	20	42	20
<b>CRP</b> >50 mg/L	60	67	91	24
<b>CRP</b> >100 mg/L	42	85	94	22
<b>PCT</b> >0,5 ng/mL	41	81	94	17
<b>PCT</b> >2 ng/mL	21	90	94	14

Valeur en pourcentages



**Tableau 5.** Caractéristiques biologiques des patients présentant une infection bactérienne ou virale

	Infections globales	Infections bactériennes N = 462	Infections virales N= 242	p value
<b>Globules Blancs (G/L)</b>	12,28 ±6,89	13,28 ±6,84	9,92 ±6,08	<i>p</i> <0,005
<b>Polynucléaires neutrophiles (G/L)</b>	9,93 ±6,22	11,01 ±6,31	7,77 ±5,94	<i>p</i> <0,005
<b>Éosinophiles (G/L)</b>	0,08 ±0,19	0,07 ±0,14	0,06 ±0,09	<i>p</i> <0,192
<b>Lymphocytes (G/L)</b>	1,30 ±2,65	1,20 ±1,91	1,47 ±4,23	<i>p</i> <0,357
<b>CRP (mg/L)</b>	107 ±102	127,21 ±107,71	69,62 ±74,32	<i>p</i> <0,005
<b>PCT (ng/mL)</b>	4,15 ±19,92	6,72±27,91	0,78 ±1,68	<i>p</i> <0,005
<b>Neutrophiles/Lymphocytes</b>	15,11 ±23,71	16,84 ±18,77	11,37 ±17,06	<i>p</i> <0,005
<b>Neutrophiles/Éosinophiles</b>	359 ±451	422,54±486,45	294,90 ±365,5	<i>p</i> <0,005

Valeur quantitative en moyenne ± écart type, valeur qualitative n (%)

### III. Discussion

---

Notre étude a permis de confirmer que les infections diagnostiquées aux urgences s'accompagnent d'une modification significative des paramètres de l'hémogramme notamment une lymphopénie, une éosinopénie, et une majoration des rapports PNN/Lymphocytes (NLCR) et PNN/Éosinophiles (NER).

La lymphopénie retrouvée par notre étude est validée par les données de la littérature, notamment par une étude des variations des paramètres de l'hémogramme menée sur 187 patients admis aux urgences sur 6 mois pour une pathologie infectieuse de l'arbre urinaire ou de l'arbre biliaire (47). Elle relevait une sensibilité similaire à 58% (contre 54 dans notre étude) et une spécificité également proche à 73% (contre 68%). Notre VPP était cependant bien meilleure à 90% (contre 55% dans l'étude comparée) et notre VPN plus discriminante à 22% (contre 74%). La différence pourrait s'expliquer d'une part par la qualité des infections étudiées restreinte à des pathologies infectieuses abdominales et bactériennes, contrairement à notre étude qui tenait compte de tous les sites infectieux (où les pathologies abdominales ne représentaient que 18% des sites infectieux). D'autre part, les seuils utilisés pour le diagnostic de lymphocytopenie ( $<1200$  cellules/mm<sup>3</sup>) étaient différents des nôtres. Cela semble être appuyé par nos résultats, qui révèlent une majoration de la spécificité d'une lymphopénie lorsque le seuil est abaissé à 500 cellules/mm<sup>3</sup> à 99%, associé à une sensibilité de 21% uniquement. Les valeurs associées de VPP et VPN s'élèvent respectivement à 99% et 22%.

Les données de notre étude sont assez encourageantes car retrouvent une AUC pour la lymphopénie à 0,64 (0,60 – 0,68), ce qui semble être appuyé par une étude réalisée sur des patients admis en USC pour Sepsis d'origine bactérienne qui expose une valeur AUC pour la lymphopénie à 0,971 (60). L'importante différence entre les deux peut s'expliquer par l'étude spécifique des Sepsis uniquement bactériens contrairement à notre travail qui s'étend aux infections quel que soit le stade de gravité et aux infections aussi bien virales que bactériennes. Une étude publiée en 2019 suggère que la surveillance quotidienne du taux de lymphocytes présenterait une sensibilité et une spécificité plus élevée dans la détection de Sepsis par rapport aux biomarqueurs couramment utilisés (GB, PNN, PCT) (60). Néanmoins il est notable que cette surveillance ne semble pas être applicable à un service d'urgence.

L'éosinopénie mise en valeur par nos travaux appuie les données de l'étude d'Abidi et al. en 2008 (41) qui retrouvait une sensibilité à 80%, une VPP à 91% et une VPN à 21%. Notre spécificité en revanche était médiocre en comparaison (91% contre 39%). La valeur seuil était cependant 2 fois moins importante dans l'étude citée, à 50 cellules/mm<sup>3</sup> contrairement à la nôtre à 100 cellules/mm<sup>3</sup>. L'étude de Lavoignet et al. publiée en 2016 (61) était axée sur les infections bactériennes s'accompagnant d'une modification des paramètres de l'hémogramme notamment de la diminution du taux d'éosinophiles avec une sensibilité à 69% inférieure à la nôtre mais une spécificité légèrement supérieure à 45%. Dans l'étude des variations de l'hémogramme de 2002 (47), l'étude des performances diagnostiques des éosinophiles dans les infections digestives aux urgences retrouvait une sensibilité à 91% bien supérieure mais une spécificité à 38% similaire à la nôtre. La VPP dans cette étude était à 46% contre 87% dans la nôtre, alors que la VPN était à 88% contre 26% pour nous. Pour rappel ce travail était mené sur des patients hospitalisés pour des pathologies abdominales infectieuses avec atteinte biliaire ou urinaires, contrairement à celle menée par nous qui englobait toutes les pathologies infectieuses.

Une étude brésilienne regroupant 300 patients admis en unité de soins intensifs présente des résultats discordants avec notre étude également. En effet les auteurs ne concluent pas à une bonne performance diagnostique précoce de l'éosinopénie chez les patients septiques (62). Ils révèlent l'absence de différence significative du taux d'éosinophiles entre les patients infectés et non infectés d'une part, et les valeurs plutôt pauvres de sensibilité, spécificité, VPP et VPN (respectivement 35%, 71%, 40%, 66%).

Notre étude encourage l'utilisation du rapport NLCR dans le diagnostic d'infection aux urgences, avec un rapport présentant une AUC à 0,65 soutenue par une étude publiée en 2017 chez des patients septiques avec bactériémie où l'aire sous la courbe retrouvée était à 0,68 (54). Les travaux menés aux Pays-Bas confortent nos résultats avec une AUC pour le NLCR à 0,77 chez des patients bactériémiques dans un service de soins intensifs (53) ; résultats hauts pouvant être attribués à l'étude de patients bactériémiques exclusivement contrairement à nous, suggérant alors une supériorité du rapport chez les patients atteints de cette pathologie spécifique ou infectés par des germes de type bactériens. Les valeurs retrouvées concernant la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN semblent cependant très discordantes par rapport à notre étude, que le seuil prit en compte soit de 10 ou de 12 (Se notre étude 48% contre 85%, Sp 21% contre 51%, VPP 90% contre 26%, VPN 21% contre 94%). Les valeurs étant supérieures dans les travaux de Loonen et al., elles appuient notre hypothèse de supériorité de l'utilisation de ce rapport dans le diagnostic des infections bactériennes plutôt que virales, ce qui est le cas de notre étude ( $16,84 \pm 18,77$  vs  $11,37 \pm 17,06$ ,  $p < 0,005$ ). Il serait intéressant à l'avenir d'entreprendre une étude différenciant ce rapport selon le type d'infection (bactérienne ou virale) afin de vérifier si cette hypothèse est valable. Le NLCR a été considéré par De Jager et al. (52) comme supérieur à d'autres biomarqueurs tels que la CPR, le nombre de GB ou de nombre de neutrophiles comme prédicteur de la bactériémie chez les patients admis aux urgences ou aux soins intensifs avec une AUC à 0,73 de manière similaire à l'étude précédemment citée, mais cela ne semble pas être applicable chez les patients atteints d'infections simples d'après notre étude qui retrouve une AUC à 0,65, similaire à celle de la PCT (0,66) mais nettement inférieure à celle de la CRP (0,74). Il est important de notifier que le rôle prédictif du NLCR a été évalué chez les patients atteints de toutes autres pathologies. En effet certaines études rapportent qu'il semble également corrélé au devenir et au taux de survie chez des patients atteints de néoplasies notamment solides (carcinome pulmonaire, du sein, prostatique, pancréatique, œsophagien, colorectal (63–65)). Les NLCR semblent cependant être moins élevées avec des valeurs seuils inférieures à 5. Ce rapport a également prouvé son rôle pronostique dans les pathologies cardiovasculaires dans le syndrome coronarien aigu et le pontage aorto-coronarien ou encore dans l'AVC ischémique chez les patients avec fibrillation atriale (66–68).

Le ratio Lymphocytes/Éosinophiles n'a jusqu'alors que peu été exploré dans les pathologies infectieuses, plutôt utilisé comme marqueur pronostique dans les pathologies dermatologiques (56). Il semble prometteur avec une valeur de spécificité intéressante atteignant quasiment les 80% lorsque la valeur seuil utilisée est de 300. La valeur prédictive positive est également prometteuse avec une VPP à 87% quelle que soit la valeur seuil utilisée. Des recherches supplémentaires semblent nécessaires afin de déterminer d'une part une valeur seuil définitive, et également d'étudier une éventuelle différence significative entre les infections bactériennes et virales, et le caractère pronostique de ce biomarqueur.

Parmi les données secondaires, la proportion de patients en Sepsis retrouvée était de 28% des patients infectés, en accord avec une étude aux USA qui retrouvait un taux de 21% (14). C'est cependant nettement inférieur à une étude multicentrique rétrospective sur plusieurs années publiée en 2021 (22) qui retrouvait une proportion de 48,5%. Cette différence peut être expliquée par l'hétérogénéité des présentations du Sepsis à l'admission, avec des symptômes divers et non spécifiques. Contrairement à l'étude menée par Flacks publiée en 2024 (12), nous n'avons pas réussi à mettre en évidence la supériorité du nombre de patients infectés transférés en réanimation ou une augmentation de la mortalité par rapport aux patients non infectés. Il est intéressant de noter que le score de Charlson est significativement supérieur dans le bras des patients classés comme infectés ( $4,4 \pm 3,2$  contre  $3,3 \pm 3,4$ ,  $p < 0,005$ ). Cela suggère que les patients co-morbides sont donc susceptibles de présenter des infections plus fréquentes par rapport aux patients aux antécédents moins lourds, ce qui rejoint une étude publiée en 2021 par Shibata et al. (69).

Parmi les forces de notre étude, on peut citer la qualité de l'échantillon qui se trouve être de très grande taille comparativement à la plupart des autres études menées précédemment. Les études étaient jusqu'alors multiples sur le Sepsis et moins nombreuses sur les études sur les infections simples. Nos travaux permettent une estimation de l'état actuel de l'hémogramme chez les patients infectés quotidiennement examinés par les cliniciens exerçant aux urgences. De plus elle présente l'avantage de considérer un groupe témoin comprenant des pathologies nombreuses et hétérogènes. D'autre part, l'hémogramme répond à toutes les exigences d'un biomarqueur : la détection est rapide, déjà réalisée en routine, avec une technologie mondialement validée, à un faible coût économique et aisément interprétable.

Notre étude présente cependant certaines limites. Il s'agissait notamment d'une analyse mono centrique. Un travail multicentrique serait requis afin de confirmer nos résultats. De plus, elle a été réalisée dans un centre médical universitaire de soins où les patients atteints de Sepsis étaient probablement plus critiques que dans les hôpitaux généraux de périphérie, ce qui peut affecter la composition des cas de Sepsis ou de choc septique. C'est pourquoi des études basées sur des données multicentriques de l'infection aux urgences ou du Sepsis sont nécessaires pour estimer la véritable prévalence de la lymphopénie, de l'éosinopénie et les valeurs des rapports NLCR et NER. Nous avons utilisé différentes valeurs seuils au sein de ces travaux, cependant les résultats auraient pu vraisemblablement être différents si d'autres valeurs seuils avaient été utilisées. Nous avons par ailleurs intégré à notre étude tous les patients susceptibles d'être infectés même s'ils avaient déjà une antibiothérapie en cours, ce qui est susceptible de générer des faux négatifs puisque pouvant entraîner une normalisation rapide des différentes lignées de globules blancs. De plus notre choix de sélectionner uniquement les patients ayant bénéficié de l'analyse d'un hémogramme à l'admission nous a garanti l'accès aux valeurs d'éosinophiles et de lymphocytes. Cette sélection en revanche, n'a pas permis de prendre en compte tous les états infectieux des patients consultant aux urgences puisque tout état infectieux sans critère de gravité clinique ne justifie pas obligatoirement la prescription de bilan biologique.

Au total, l'analyse de nos résultats montre que l'hémogramme (avec détail des lignées globulaires leucocytaires) peut être un examen intéressant dans le diagnostic d'une infection, d'autant plus performant s'il est intégré dans un faisceau d'arguments en faveur d'une infection.

Se pose alors la question de l'intérêt de ces biomarqueurs comme critère pronostique plutôt que diagnostique, comme le suggèrent déjà des études observationnelles qui ont par exemple identifié l'association entre la lymphopénie induite par le Sepsis et une augmentation de la mortalité (70).

## Conclusion

---

Pour conclure, nos travaux montrent que l'étude de la lymphopénie, de l'éosinopénie et des ratios PNN/Lymphocytes et PNN/Éosinophiles peut être un véritable atout dans la détection d'une infection aux urgences par la facilité d'un examen prescrit en routine et peu coûteux. Cependant aucun de ces marqueurs ne présente de sensibilité, de spécificité, de valeur prédictive positive ou négative assez performante pour les utiliser seuls ; c'est pourquoi nous conseillons de les utiliser à l'intérieur d'un faisceau d'arguments diagnostiques. Une piste d'étude secondaire sur les performances diagnostiques de la combinaison de ces paramètres est à envisager. De plus, des études prospectives multicentriques de grande échelle sont nécessaires afin de confirmer l'intérêt diagnostique de ces biomarqueurs, avec réévaluation de l'hémogramme durant l'hospitalisation.

## Références bibliographiques

---

1. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=infection#>
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801.
3. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis: *Critical Care Medicine*. juill 2009;37(7):2290-8.
4. Turgman O, Schinkel M, Wiersinga WJ. Host Response Biomarkers for Sepsis in the Emergency Room. *Crit Care*. 21 mars 2023;27(1):97.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med*. juill 1996;22(7):707-10.
6. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 3 août 2017;377(5):414-7.
7. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. janv 2020;395(10219):200-11.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. mars 2017;45(3):486-552.
9. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2016;193(3):259-72.
10. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 15 févr 2019;2(2):e187571.
11. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Medicine*. 1 avr 2004;30(4):580-8.
12. Flacks N, Martin C, Liew D, Walker K, Jones D. Infectious and sepsis presentations to, and hospital admissions from emergency departments in Victoria, Australia. *Emerg Medicine Australasia*. 27 févr 2024;1742-6723.14384.
13. Pandolfi F, Guillemot D, Brun-Buisson C, Watier L. Evaluation de l'incidence du sepsis en France entre 2015 et 2019 sur base des données du PMSI. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. mars 2022;70:S30.
14. Wang HE, Jones AR, Donnelly JP. Revised National Estimates of Emergency Department Visits for Sepsis in the United States\*. *Critical Care Medicine*. sept 2017;45(9):1443-9.
15. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_sepsis\\_dgs\\_130919.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sepsis_dgs_130919.pdf)
16. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 03 2017;318(13):1241-9.
17. Calderari B, Liudet L. [b]Mécanismes[/b] physiopathologiques impliqués dans la dysfonction d'organes au cours du sepsis. *Revue Médicale Suisse*. 2010;6(275):2406-9.

18. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*. mars 2010;140(6):805-20.
19. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 30 juin 2016;2(1):16045.
20. Zhang T, Yu-Jing L, Ma T. Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis. *Front Immunol*. 9 mars 2023;14:1029438.
21. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases*. 31 août 2018;67(6):e1-94.
22. Liu VX, Bhimarao M, Greene JD, Manickam RN, Martinez A, Schuler A, et al. The Presentation, Pace, and Profile of Infection and Sepsis Patients Hospitalized Through the Emergency Department: An Exploratory Analysis. *Critical Care Explorations*. 24 févr 2021;3(3):e0344.
23. Busch K, Klapproth K, Barile M, Flossdorf M, Holland-Letz T, Schlenner SM, et al. Fundamental properties of unperturbed haematopoiesis from stem cells in vivo. *Nature*. 26 févr 2015;518(7540):542-6.
24. Normal Values of T, B and NK Lymphocyte Subpopulations in Peripheral Blood of Healthy Cuban Adults. *MEDICC Rev [Internet]*. 2019 [cité 17 mai 2024];21(2-3). Disponible sur: <https://mediccreview.org/normal-values/>
25. Finfer S, Venkatesh B, Hotchkiss RS, Sasson SC. Lymphopenia in sepsis—an acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol*. juill 2023;101(6):535-44.
26. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early Circulating Lymphocyte Apoptosis in Human Septic Shock Is Associated with Poor Outcome: *Shock*. déc 2002;18(6):487-94.
27. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunological Reviews*. janv 2019;287(1):241-52.
28. Cellular Immunity And Malnutrition. *Nutrition Reviews*. 27 avr 2009;30(11):253-5.
29. Subra JF, Renier G, Reboul P, Tollis F, Boivinet R, Schwartz P, et al. Lymphopenia in occupational pulmonary silicosis with or without autoimmune disease. *Clinical and Experimental Immunology*. 12 janv 2002;126(3):540-4.
30. Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 28 févr 2011;6(1):223-48.
31. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *European J of Haematology*. nov 2020;105(5):540-6.
32. Girardot T, Rimmelé T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis*. févr 2017;22(2):295-305.
33. Adams JM. Ways of dying: multiple pathways to apoptosis. *Genes Dev*. 15 oct 2003;17(20):2481-95.
34. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmieg RE, Hui JJ, Chang KC, et al. Sepsis-Induced Apoptosis Causes Progressive Profound Depletion of B and CD4+ T Lymphocytes in Humans. *The Journal of Immunology*. 1 juin 2001;166(11):6952-63.
35. Ayala A, Perl M, Venet F, Lomas-Neira J, Swan R, Chung CS. Apoptosis in Sepsis: Mechanisms, Clinical Impact and Potential Therapeutic Targets. *CPD*. 1 juill 2008;14(19):1853-9.



36. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* déc 2013;13(12):862-74.
37. Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol.* avr 2005;6(4):353-60.
38. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: A regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clinical Immunology and Immunopathology.* déc 1980;17(4):506-14.
39. Ramaekers LH, Theunissen PM, Went K. Acute lymphopenia, stress, and plasma cortisol. *Archives of Disease in Childhood.* 1 juill 1975;50(7):555-9.
40. Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond JL. Valeur de l'éosinopénie dans le diagnostic des syndromes inflammatoires : un « vieux » marqueur revisité. *La Revue de Médecine Interne.* juill 2003;24(7):431-5.
41. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh A, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care.* 2008;12(2):R59.
42. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE. Eosinopenia of Acute Infection. *J Clin Invest.* 1 juin 1980;65(6):1265-71.
43. Marchesi VT, Florey HW. ELECTRON MICROGRAPHIC OBSERVATIONS ON THE EMIGRATION OF LEUCOCYTES. *Exp Physiol.* 10 oct 1960;45(4):343-8.
44. Bass DA. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. *J Clin Invest.* 1 oct 1975;56(4):870-9.
45. Al Duhailib Z, Farooqi M, Piticarau J, Alhazzani W, Nair P. The role of eosinophils in sepsis and acute respiratory distress syndrome: a scoping review. *Can J Anesth/J Can Anesth.* mai 2021;68(5):715-26.
46. Bass DA. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. I. Lack of dependence on adrenal function. *J Clin Invest.* 1 juin 1975;55(6):1229-36.
47. Kaminsky P, Deibener J, Lesesve JF, Humbert JC. Variations des paramètres de l'hémogramme au cours des infections. *La Revue de Médecine Interne.* févr 2002;23(2):132-6.
48. Deibener-Kaminsky J, Lesesve JF, Grosset S, Pruna L, Schmall-Laurain MC, Benetos A, et al. Signification d'une hyperleucocytose marquée et de la formule sanguine dans les situations d'urgence. *La Revue de Médecine Interne.* juill 2011;32(7):406-10.
49. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14.
50. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care.* déc 2015;19(1):439.
51. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. *Caylà JA, éditeur. PLoS ONE.* 9 août 2012;7(8):e42860.
52. De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, De Jongh-Leuvenink J, Van Der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2010;14(5):R192.
53. Loonen AJM, De Jager CPC, Tossierams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit. *Inacio J, éditeur. PLoS ONE.* 27 janv 2014;9(1):e87315.

54. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *Azevedo LCP, éditeur. PLoS ONE.* 20 juill 2017;12(7):e0181704.
55. Meshaal MS, Nagi A, Eldamaty A, Elnaggar W, Gaber M, Rizk H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as independent predictors of outcome in infective endocarditis (IE). *Egypt Heart J.* déc 2019;71(1):13.
56. Pozorski V, Park Y, Mohamoud Y, Tesfamichael D, Emamekhoo H, Birbrair A, et al. Neutrophil-to-eosinophil ratio as a biomarker for clinical outcomes in advanced stage melanoma patients treated with ANTI-PD -1 therapy. *Pigment Cell Melanoma Res.* nov 2023;36(6):501-11.
57. Suzuki S, Abe T, Endo T, Kaya H, Kitabayashi T, Kawasaki Y, et al. Association of Pretreatment Neutrophil-to-Eosinophil Ratio with Clinical Outcomes in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated with Nivolumab. *CMAR.* nov 2022;Volume 14:3293-302.
58. Tucker MD, Brown LC, Chen YW, Kao C, Hirshman N, Kinsey EN, et al. Association of baseline neutrophil-to-eosinophil ratio with response to nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Biomark Res.* déc 2021;9(1):80.
59. Rai P. Role of neutrophil-to-lymphocyte, neutrophil-to-eosinophil and platelet-to-lymphocyte ratios in the diagnosis of bullous pemphigoid and Pemphigus disease. *Indian J Pathol Microbiol.* 2023;66(1):70.
60. Jiang J, Du H, Su Y, Li X, Zhang J, Chen M, et al. Nonviral infection-related lymphocytopenia for the prediction of adult sepsis and its persistence indicates a higher mortality. *Medicine.* juill 2019;98(29):e16535.
61. Lavoignet CE, Le Borgne P, Slimani H, Forato M, Kam C, Kauffmann P, et al. Intérêt de l'éosinopénie dans le diagnostic de sepsis aux urgences. *La Revue de Médecine Interne.* nov 2016;37(11):730-4.
62. Moura E, Maia M, Araújo Neto J, Amorim F. Relevance of eosinopenia as an early sepsis marker. *Crit Care.* avr 2011;15(S2):P20, cc10168.
63. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* juin 2014;106(6):dju124.
64. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* déc 2017;19(1):2.
65. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 1 sept 2005;91(3):181-4.
66. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology.* sept 2008;102(6):653-7.
67. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *American Heart Journal.* nov 2007;154(5):995-1002.
68. Ertaş G, Sönmez O, Turfan M, Kul Ş, Erdoğan E, Tasal A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of the Neurological Sciences.* janv 2013;324(1-2):49-52.

69. Shibata J, Osawa I, Ito H, Soeno S, Hara K, Sonoo T, et al. Risk factors of sepsis among patients with qSOFA<2 in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine*. déc 2021;50:699-706.
70. Chung KP, Chang HT, Lo SC, Chang LY, Lin SY, Cheng A, et al. Severe Lymphopenia Is Associated with Elevated Plasma Interleukin-15 Levels and Increased Mortality During Severe Sepsis. *Shock*. juin 2015;43(6):569-75.

## Annexes

---

## Annexe 1.

**Tableau 6.** Caractéristiques de la population en fonction de la gravité de l'infection

	<b>Infection N=635</b>	<b>Sepsis N=330</b>	<b>Choc septique N=34</b>
<b>Age (ans)</b>	60±19	74±12	71±13
<b>Score de Charlson</b>	3,6±3,1	5,9±2,9	5,4±2,5
<b>Adressé au SAU</b>			
pour : <i>Infection</i>	285 (45)	181 (55)	25 (74)
<i>Autre motif</i>	350 (55)	149 (45)	9 (26)
<b>Site infectieux :</b>			
<i>Pulmonaire</i>	242 (38)	202 (61)	19 (56)
<i>Urinaire</i>	177 (28)	78 (24)	9 (26)
<i>Digestif</i>	116 (18)	56 (17)	10 (29)
<b>Clinique</b>			
<i>qSOFA ≥ 2 à l'admission</i>	18 (3)	77 (24)	22 (64)
<i>SOFA H0</i>	0,8±1,0	3,4±1,7	5,0±2,4
<i>SOFA H24</i>	0,5±1,0	2,2±2,1	3,7±3,4
<b>Détérioration aux urgences</b>	31 (5)	63 (19)	-
<b>Orientation</b>			
<i>RAD</i>	289 (46)	59 (18)	0 (0)
<i>Hospitalisation</i>	339 (53)	255 (77)	25 (74)
<i>Réanimation</i>	7 (1)	16 (5)	9 (26)
<b>Durée d'hospitalisation</b>	10±8	11±8	11±10
<b>Mortalité</b>			
<i>J28</i>	19 (3)	52 (16)	15 (44)
<i>J90</i>	35 (6)	68 (21)	17 (50)

Valeur quantitative en moyenne ± écart type, valeur qualitative n (%)

## Annexe 2.

**Tableau 7.** *Caractéristiques biologiques des patients en fonction de la gravité de l'infection*

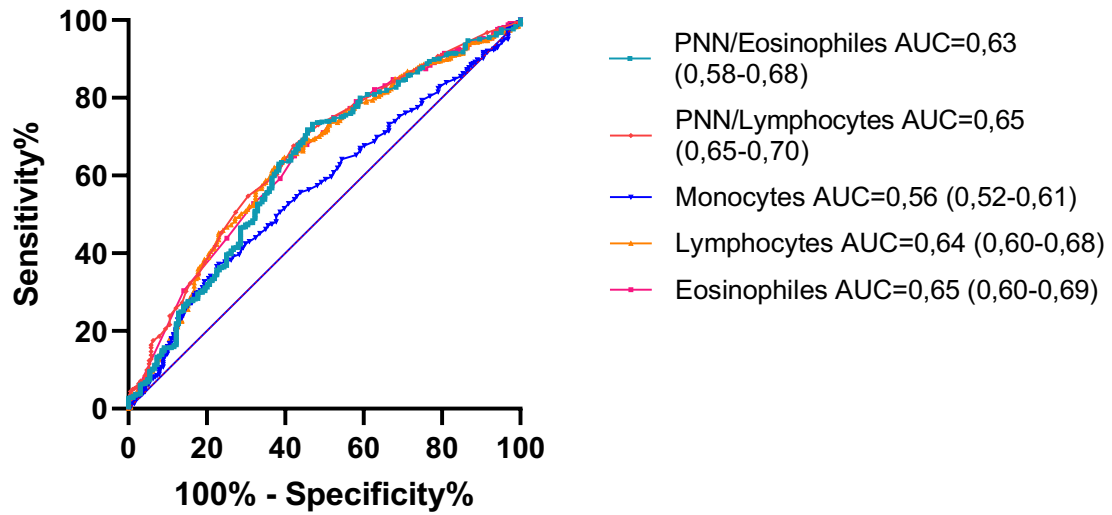
	<b>Infection</b>	<b>Sepsis</b>	<b>Choc Septique</b>
<b>Globules Blancs (G/L)</b>	11,8±6,0	13,0±8,1	14,2±9,0
<b>Polynucléaires neutrophiles (G/L)</b>	9,4±5,6	10,8±6,94	11,4±8,0
<b>Éosinophiles (G/L)</b>	0,08±0,16	0,07±0,25	0,03±0,06
<b>Lymphocytes (G/L)</b>	1,44±3,01	1,07±1,91	0,87±0,84
<b>CRP (mg/L)</b>	88±84	129±109	252±163
<b>PCT (ng/mL)</b>	1,37±5,04	5,39±18,9	37,1±76,6
<b>Neutrophiles/Lymphocytes</b>	12,4±16,9	19,4±32,5	25±24
<b>Neutrophiles/Éosinophiles</b>	329±409	393±476	741±851
<b>Lactates H0 (mmol/L)</b>	1,6±1,0	2,1±1,5	3,8±2,3
<b>Lactates H24 (mmol/L)</b>	1,5±1,1	1,7±1,0	4,4±5,4

*Valeur quantitative en moyenne ± écart type, valeur qualitative n (%)*

### Annexe 3.

**Figure 5.** Courbe ROC des lignées cellulaires de l'hémogramme chez les patients infectés

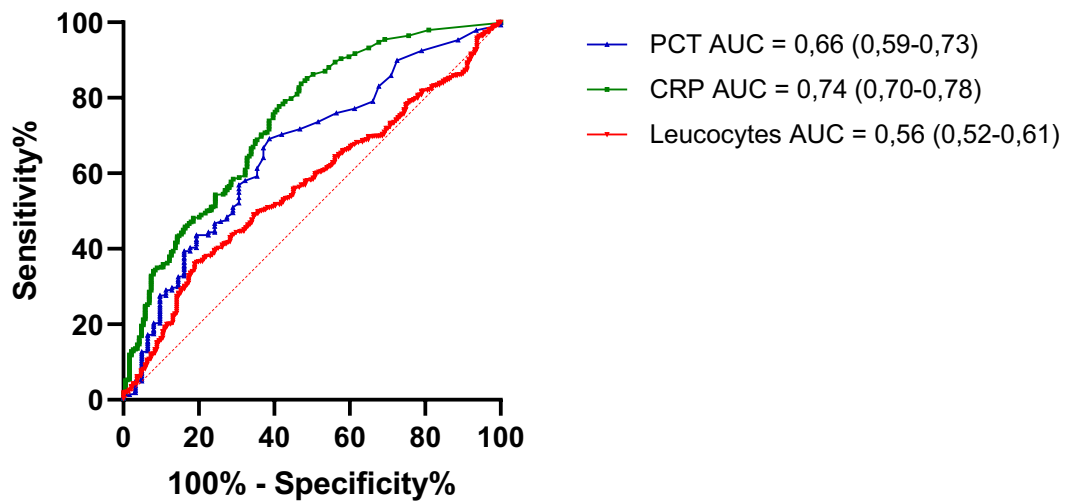
#### Courbe ROC Lignées cellulaires NFS



#### Annexe 4.

**Figure 6.** Courbe ROC des marqueurs conventionnels chez les patients présentant une infection

#### Courbe ROC Marqueurs conventionnels





## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Performance diagnostique des éosinophiles et des lymphocytes dans le diagnostic précoce de l'infection

---

**Introduction :** Le diagnostic des infections aux urgences représente un véritable enjeu de santé publique avec une mortalité élevée. La présentation clinique hétérogène rend le diagnostic au lit du patient difficile. Les infections et notamment le Sepsis participent à l'atteinte des lignées cellulaires comme une lymphopénie ou une éosinopénie. Nous avons évalué la performance diagnostique de ces marqueurs aux SAU.

**Méthode :** Nous avons réalisé une étude mono centrique au SAU du CHU de Limoges sur 6 mois avec inclusion des patients suspects d'infection et ayant eu un prélèvement d'hémogramme. Le critère principal de jugement était la mesure des performances diagnostiques (Se, Sp, VPP, VPN et AUC ROC) pour les éosinophiles et les lymphocytes. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la proportion de patients en sepsis, la mortalité et les performances diagnostiques des infections virales et bactériennes.

**Résultats :** Parmi les 1190 patients analysés, 999 (84%) étaient infectés dont 330 (28%) étaient en sepsis, 34 (3%) en choc septique. Le taux d'éosinophiles et de lymphocytes était inférieur dans le groupe infecté (0,08 G/L vs 0,12 G/L,  $p < 0,005$  et 1,30 G/L vs 1,55 G/L,  $p < 0,005$ ). Pour une lymphopénie  $< 1000\text{C}/\text{mm}^3$ , on décrit une Se 54%, Sp 68%, VPP 90%, VPN 22%, AUC 0,64 et pour une éosinopénie  $< 100\text{C}/\text{mm}^3$ , on retrouve une Se 79%, Sp 39%, VPP 87%, VPN 22%, AUC 0,65. La mortalité à J7 était de 6% (9% à J28, 12% à J90).

**Conclusion :** La lymphopénie et l'éosinopénie peuvent être des marqueurs biologiques précoces d'infection et peuvent aider le clinicien pour le diagnostic.

---

Mots-clés : Infection, biomarqueurs, Urgences, Sepsis

## Diagnostic performance of eosinophils and lymphocytes in early diagnosis of infection

---

**Introduction:** Diagnosis of infection in the emergency room represents a real public health challenge with high mortality. The heterogeneous clinical presentation makes bedside diagnosis difficult. Infections and particularly Sepsis contribute to damage cell lines such as lymphopenia or eosinopenia. We evaluated the diagnostic performance of these markers in the emergency room.

**Methods:** We performed a single-center study in the University Hospital of Limoges over 6 months including patients suspected of having an infection and who had undergone a blood count. The primary endpoint was the evaluation of the diagnostic performance (Se, Sp, PPV, NPV and AUC ROC) for eosinophils and lymphocytes. The secondary endpoints were the evaluation of the proportion of patients with sepsis, mortality, and diagnostic performance for viral and bacterial infections.

**Results:** Among the 1190 patients analyzed, 999(84%) were infected, including 330(28%) in sepsis, 34(3%) in septic shock. Levels of eosinophils and lymphocytes were lower in the infected group (0,08 G/L vs 0,12 G/L,  $p < 0,005$  and 1,30 G/L vs 1,55 G/L,  $p < 0,005$ ). For lymphopenia  $< 1000\text{C}/\text{mm}^3$ , we describe a Se 54%, Sp 68%, PPV 90%, NPV 22%, AUC 0,64 and for eosinopenia  $< 100\text{C}/\text{mm}^3$ , we find Se 79%, Sp 39%, PPV 87%, NPV 22%, AUC 0,65. Mortality on day 7 was 6% (9% on day 28, 12% on day 90).

**Conclusion:** Lymphopenia and eosinopenia may be early biological markers of infections and can aid the clinician in diagnosis.

---

Keywords: Infection, biomarkers, emergency room, Sepsis

