

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 38

INTERET DE LA RECHERCHE DE L'ANTIGENE GALACTOMANNANE
DANS LE DIAGNOSTIC DE L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE :
EXPERIENCE DU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE
MYCOLOGIE DE L'HMIM V.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatima Zahra BEN FOUILA

Née le 25 Avril 1986 à Kénitra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: Aspergillose pulmonaire invasive – Galactomannane – Neutropénie –
Hématologie clinique – Elisa.

JURY

Mr. M. MIKDAME Professeur d'Hématologie clinique	PRESIDENT
Mr. B. E. LMIMOUNI Professeur de Parasitologie-Mycologie	RAPPORTEUR
Mme. W. EL MELLOUKI Professeur de Parasitologie-Mycologie	JUGES
Mr. K. DOGHMI Professeur Agrégé d'Hématologie clinique	
Mr. A. BELMEKKI Professeur d'Hématologie	

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت العليم الحكيم
سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت العليم الحكيم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

11. Mai et Novembre 1982

- 12. Pr. ABROUQ Ali*
- 13. Pr. BENOMAR M'hammed
- 14. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 15. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 18. Pr. BALAFREJ Amina
- 19. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 22. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 26. Pr. NAJI M'Barek *
- 27. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 28. Pr. BENJELLOUN Halima
- 29. Pr. BENSALIM Younes
- 30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 31. Pr. IHRAI Hssain *
- 32. Pr. IRAQI Ghali
- 33. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 34. Pr. AJANA Ali
- 35. Pr. AMMAR Fanid
- 36. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 37. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 38. Pr. EL HAITEM Naïma
- 39. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 40. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 42. Pr. LACHKAR Hassan
- 43. Pr. OHAYON Victor*
- 44. Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

45. Décembre 1988

46. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
47. Pr. DAFIRI Rachida
48. Pr. FAIK Mohamed
49. Pr. HERMAS Mohamed
50. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNAOUI Mohamed
52. Pr. AOUNI Mohamed
53. Pr. BENAMEUR Mohamed*
54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
55. Pr. CHAD Bouziane
56. Pr. CHKOFF Rachid
57. Pr. KHARBACH Aïcha
58. Pr. MANSOURI Fatima
59. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
60. Pr. SEDRATI Omar*
61. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
63. Pr. ATMANI Mohamed*
64. Pr. AZZOUZI Abderrahim
65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
69. Pr. BENSOUDA Yahia
70. Pr. BERRAHO Amina
71. Pr. BEZZAD Rachid
72. Pr. CHABRAOUI Layachi
73. Pr. CHANA El Houssaine*
74. Pr. CHERRAH Yahia
75. Pr. CHOKAIRI Omar
76. Pr. FAJRI Ahmed*
77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
78. Pr. KHATTAB Mohamed
79. Pr. NEJMI Maati
80. Pr. OUAALINE Mohammed*
81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
82. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

83. Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina
140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

162. Décembre 1996

163. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
164. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
165. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
166. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
167. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
168. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
169. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
170. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
171. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
172. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
173. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
174. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
175. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
176. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

177. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
178. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
179. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
180. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
181. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
182. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
183. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
184. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
185. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
186. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
187. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
188. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
189. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
190. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
191. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
192. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
193. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
194. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
195. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
196. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

197. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
198. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
199. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
200. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
201. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale

202. Pr. ER RIHANI Hassan
203. Pr. EZZAITOUNI Fatima
204. Pr. KABBAJ Najat
205. Pr. LAZRAK Khalid (M)
Novembre 1998
206. Pr. BENKIRANE Majid*
207. Pr. KHATOURI ALI*
208. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

209. Pr. ABID Ahmed*
210. Pr. AIT OUMAR Hassan
211. Pr. BENCHERIF My Zahid
212. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
213. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
214. Pr. CHAOUI Zineb
215. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
216. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
217. Pr. EL FTOUH Mustapha
218. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
219. Pr. EL OTMANY Azzedine
220. Pr. GHANNAM Rachid
221. Pr. HAMMANI Lahcen
222. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
223. Pr. ISMAILI Hassane*
224. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
225. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
226. Pr. TACHINANTE Rajae
227. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

228. Pr. AIDI Saadia
229. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
230. Pr. AJANA Fatima Zohra
231. Pr. BENAMR Said
232. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
233. Pr. CHERTI Mohammed
234. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
235. Pr. EL HASSANI Amine
236. Pr. EL IDGHIRI Hassan
237. Pr. EL KHADER Khalid
238. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
239. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
240. Pr. HSSAIDA Rachid*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

241. Pr. LACHKAR Azzouz
242. Pr. LAHLOU Abdou
243. Pr. MAFTAH Mohamed*
244. Pr. MAHASSINI Najat
245. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
246. Pr. NASSIH Mohamed*
247. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

248. Pr. ABABOU Adil
249. Pr. AOUAD Aicha
250. Pr. BALKHI Hicham*
251. Pr. BELMEKKI Mohammed
252. Pr. BENABDELJLIL Maria
253. Pr. BENAMAR Loubna
254. Pr. BENAMOR Jouda
255. Pr. BENELBARHDADI Imane
256. Pr. BENNANI Rajae
257. Pr. BENOUACHANE Thami
258. Pr. BENYOUSSEF Khalil
259. Pr. BERRADA Rachid
260. Pr. BEZZA Ahmed*
261. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
262. Pr. BOUHOUCHE Rachida
263. Pr. BOUMDIN El Hassane*
264. Pr. CHAT Latifa
265. Pr. CHELLAOUI Mounia
266. Pr. DAALI Mustapha*
267. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
268. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
269. Pr. EL HIJRI Ahmed
270. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
271. Pr. EL MADHI Tarik
272. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
273. Pr. EL OUNANI Mohamed
274. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
275. Pr. ETTAIR Said
276. Pr. GAZZAZ Miloudi*
277. Pr. GOURINDA Hassan
278. Pr. HRORA Abdelmalek
279. Pr. KABBAJ Saad
280. Pr. KABIRI EL Hassane*
281. Pr. LAMRANI Moulay Omar
282. Pr. LEKEHAL Brahim

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique

283. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
284. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
285. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
286. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
287. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
288. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
289. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
290. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
291. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
292. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
293. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

294. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
295. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
296. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
297. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
298. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
300. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
301. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
303. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
304. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
305. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
306. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
309. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
311. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
314. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
315. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
316. Pr. IKEN Ali	Urologie
317. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
320. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
321. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
324. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie

325. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 326. Pr. OUJILAL Abdelilah
 327. Pr. RACHID Khalid *
 328. Pr. RAISS Mohamed
 329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 330. Pr. RHOU Hakima
 331. Pr. SIAH Samir *
 332. Pr. THIMOU Amal
 333. Pr. ZENTAR Aziz*
 334. Pr. ZRARA Ibtisam*

Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

335. Pr. ABDELLAH El Hassan
 336. Pr. AMRANI Mariam
 337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 338. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 339. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 340. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 341. Pr. BOULAADAS Malik
 342. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 343. Pr. CHAGAR Belkacem*
 344. Pr. CHERRADI Nadia
 345. Pr. EL FENNI Jamal*
 346. Pr. EL HANCI ZAKI
 347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 349. Pr. HACHI Hafid
 350. Pr. JABOUIRIK Fatima
 351. Pr. KARMANE Abdelouahed
 352. Pr. KHABOUZE Samira
 353. Pr. KHARMAZ Mohamed
 354. Pr. LEZREK Mohammed*
 355. Pr. MOUGHIL Said
 356. Pr. NAOUMI Asmae*
 357. Pr. SAADI Nozha
 358. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 359. Pr. TARIB Abdelilah*
 360. Pr. TIJAMI Fouad
 361. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

362. Janvier 2005

363. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
366. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
367. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
368. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
369. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
370. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
371. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
372. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
373. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
376. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
380. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
381. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
382. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
383. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
384. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
385. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
386. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
387. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
388. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
389. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
391. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique

434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique

474. Pr. TABERKANET Mustafa *
475. Pr. ISMAILI Nadia
476. Pr. MASRAR Azlarab
477. Pr. RABHI Monsef *
478. Pr. MRABET Mustapha *
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
480. Pr. SEFFAR Myriame
481. Pr. LOUZI Lhoussain *
482. Pr. MRANI Saad *
483. Pr. GANA Rachid
484. Pr. ICHOU Mohamed *
485. Pr. TACHFOUTI Samira
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
487. Pr. MELLAL Zakaria
488. Pr. AMMAR Haddou *
489. Pr. AOUI Sarra
490. Pr. TLIGUI Houssain
491. Pr. MOUTAJ Redouane *
492. Pr. ACHACHI Leila
493. Pr. MARC Karima
494. Pr. BENZIANE Hamid *
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
496. Pr. EL OMARI Fatima
497. Pr. MAHI Mohamed *
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
499. Pr. KEBDANI Tayeb
500. Pr. SIFAT Hassan *
501. Pr. HADADI Khalid *
502. Pr. ABIDI Khalid
503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie vasculaire périphérique
Dermatologie
Hématologie biologique
Médecine interne
Médecine préventive santé publique et hygiène
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Virologie
Neuro chirurgie
Oncologie médicale
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
ORL
Parasitologie
Parasitologie
Parasitologie
Pneumo ptisiologie
Pneumo ptisiologie
Pharmacie clinique
Pharmacie galénique
Psychiatrie
Radiologie
Radiologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Radiothérapie
Réanimation médicale
Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale

Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

* *Enseignants Militaires*

Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer

la gratitude, l'amour,

Le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette Thèse...✍

À ma très chère mère :

SMIRI Souad

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher père :

BEN FOUILA Mohammed

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A

Mes chers grands-parents maternels,

Que ce modeste travail, soit l'expression

des vœux que vous n'avez cessé

de formuler dans vos prières.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A

la mémoire de mes grands-parents paternels,

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,

je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Que Dieu, le tout miséricordieux, vous accueille

dans son éternel paradis.

A ma très chère soeur Wissal

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé
les meilleurs et les plus agréables moments.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,
ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.*

A mon cher petit frère Ayoub

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré,
pour toute la spontanéité*

et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail.

Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux.

A ma grande famille :

A mes tantes

Khadouj, Naima, Nezha, Khadija,

Bouchra et Soumia

A mes oncles

Abdelilah, Aziz et Redouane

A tous mes cousins et mes cousines

A ma très chère tante Zhour

A ma très chère amie et sœur Hanane

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.

Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours.

Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mes amies et amis

Je vous dédie ce travail pour l'amitié dont vous m'avez témoignée.

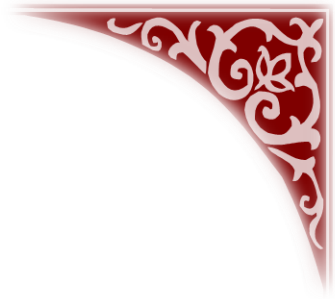
Vous trouvez ici l'expression de ma sincère et parfaite amitié.

Houda, Sara, Safae, Kaoutar, Rim, Abdellah, Younes, Nezha, Yassine...

A mes amis de l'association EDEN Maroc

Merci pour vos encouragements.

A tous ceux qui m'ont aidé à élaborer ce travail.



Remerciements



A notre maître et Président de thèse,

Monsieur le Médecin Colonel

Mohamed MIKDAME

Professeur d'Hématologie clinique et Chef du service

d'Hématologie clinique à l'HMIM V de Rabat.

En acceptant la réalisation de ce travail au sein du service dont vous êtes responsable, vous avez mis à notre disposition la fondation de ce travail.

Nous vous remercions de l'enthousiasme et de l'honneur que vous donnez à ce modeste travail en acceptant de siéger à la présidence de notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre grande considération.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Pharmacien Commandant

Badre Eddine LMIMOUNI

*Professeur de Parasitologie Mycologie et Chef du service
de Parasitologie Mycologie de l'HMIM V de Rabat.*

*Nous vous reconnaissons la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos
remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans
les moments clés de son élaboration.*

*Nous tenons à vous remercier aussi pour cette liberté que vous
avez permise, votre manière de penser et de procéder, votre manière
d'être, bref toute votre personnalité.*

Que Dieu vous bénisse, vous et votre famille.

À notre maître et juge de thèse

Madame le Pharmacien Colonel

Wafa EL MELLOUKI

*Professeur de Parasitologie Mycologie et Chef du pôle Biologie
de l'HMIM V de Rabat.*

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compétence et votre disponibilité chaque fois que vous étiez sollicitée.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant d'évaluer notre travail.

Veillez trouver ici, l'expression de notre gratitude, notre profonde reconnaissance, notre admiration et notre grande considération.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel
Kamal DOGHMI
Professeur Agrégé d'Hématologie Clinique.

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre disponibilité seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel
Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie Biologique

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger
parmi cet honorable jury.*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et
professionnelles ainsi votre modestie qui restent exemplaires.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et
notre grande estime.*

A tout le personnel médical et paramédical du :

- *Laboratoire de Parasitologie Mycologie de l'HMIM V de Rabat*

En particulier Pr. H. NAOUI,

Laazouzi, Khaled, Hafida et Imane

Et les résidents Najat, Ghizlane, Sanae et Mouhcine.

- *Service d'Hématologie clinique de l'HMIM V de Rabat*

En particulier les résidentes Safae et Sanae.

Votre disponibilité et votre bienveillance nous ont offert un bon climat pour l'accomplissement de ce travail.

Veillez recevoir nos souhaits de prospérité.

Sommaire

I. INTRODUCTION	1
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE.	4
III. MATERIELS ET METHODES	6
III.1 Critères d'inclusion.....	7
III.2 Période et type d'étude	7
III.3 Méthodologie de l'étude.....	7
IV. RESULTATS	9
V. DISCUSSION	14
V.1 Épidémiologie de l'aspergillose pulmonaire invasive en hématologie clinique	15
V.2 Physiopathologie et facteurs de risque de l'aspergillose pulmonaire invasive en hématologie clinique.....	17
V.3 Stratégies diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive en hématologie clinique.	27
V.3.1 Diagnostic clinique et radiologique.....	27
V.3.2 Diagnostic biologique.	33
V.4 Stratégies thérapeutiques de l'aspergillose pulmonaire invasive en hématologie clinique	54
V.5 Stratégies préventives de l'aspergillose pulmonaire invasive en hématologie clinique...	64
CONCLUSION	66
RESUME	
ANNEXE	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	



Introduction

I. INTRODUCTION

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une infection opportuniste, iatrogène, nosocomiale et cosmopolite, survenant sur un terrain fortement immunodéprimé. L'agent causal est un champignon filamenteux du genre *Aspergillus* qui contient environ 200 espèces dont une trentaine est pathogène pour l'homme. *A. fumigatus* est l'espèce la plus souvent impliquée en pathologie humaine et est responsable de 90% des aspergilloses invasives. *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. ustus* et *A. terreus* sont également retrouvés mais leur fréquence est moindre ^[25]. C'est une pathologie émergente pour les patients immunodéprimés ^[75]. Ainsi, plusieurs catégories de patients sont considérées à haut risque : les patients atteints d'hémopathie maligne, les transplantés de moelle et d'organes solides, mais aussi les patients sous corticothérapie et/ou chimiothérapie prolongées, ou encore les grands brûlés et les patients atteints de déficit immunitaire congénital. Pour ces malades à risque, la survenue d'épidémies aspergillaire est particulièrement à redouter pendant les périodes de travaux de construction à l'intérieur de l'hôpital qui, en raison de l'aéropollution fongique générée, favorisent la contamination respiratoire des patients par inhalation de spores aspergillaires ^[58]. La mortalité de l'API est estimée à plus de 70 % des cas ^[30]. La précocité du diagnostic et donc une prise en charge thérapeutique adaptée permettent d'améliorer le pronostic de cette infection.

Au laboratoire, le diagnostic d'API est systématiquement évoqué lors de la découverte de filaments fongiques de type aspergillaire à l'examen microscopique direct (EMD) des prélèvements respiratoires dont le lavage bronchoalvéolaire (LBA). Cependant, cet examen manque de sensibilité et la culture, plus sensible, n'est positive qu'après un délai de deux à cinq jours. Au laboratoire, nous avons mis en place une stratégie de dépistage de l'API par le dosage du galactomannane (GM) directement à partir du sérum chez les patients considérés à risque. ^[96] Le principal intérêt de cette méthode est la positivité précoce, plusieurs jours, voire plusieurs semaines, avant les examens mycologiques et, parfois, avant l'apparition des signes cliniques. Ce test de réalisation simple et peu invasif, donc répétable, semble être le test le plus approprié actuellement pour confirmer une suspicion clinique ou radiologique, mais également en suivi thérapeutique. Il se négative rapidement lorsque le traitement

antifongique est efficace. L'utilité du suivi itératif des patients à risque sans signes d'appel nécessite une évaluation correcte ^[25].

Il est important de mentionner que les données sur les aspergilloses invasives au Maroc ne sont pas disponibles. Par conséquent, il est nécessaire de mener des études épidémiologiques afin de préciser les particularités de ces infections dans notre pays. Il est important de mentionner que les données épidémiologiques ainsi recueillies ne vont pas seulement faire prendre conscience de la charge des infections fongiques au Maroc mais aussi aider les cliniciens à formuler des lignes directrices appropriées sur la prévention et le traitement de ces infections.



Objectifs de l'étude

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est de faire une description préliminaire de l'épidémiologie de l'aspergillose pulmonaire invasive dans le service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat (HMIM V) et de définir une démarche diagnostique rationnelle garantissant une prise en charge rapide de ces patients.



Matériel et méthodes

III. MATERIELS ET METHODES

III.1 Critères d'inclusion :

Tout patient neutropénique hospitalisé dans le service d'hématologie clinique présentant une fièvre résistante à l'antibiothérapie à large spectre pendant 3 jours est inclus dans l'étude.

III.2 Période et type d'étude:

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle menée sur six mois (septembre 2010 à mars 2011) au service d'hématologie clinique de l'HMIMV.

III.3 Méthodologie de l'étude:

Cette étude a consisté en la recherche de l'antigène GM dans le sérum pour les patients hospitalisés dans le secteur protégé du service d'Hématologie Clinique à l'HMIMV.

1. **Données recueillies :** Cette étude observationnelle est réalisée à l'aide d'une fiche de renseignement qui contient des informations sur le patient (données démographiques et épidémiologiques) et sur l'infection. (*voir la fiche d'exploitation en annexe*)

2. **Schéma des prélèvements:** En présence du critère d'inclusion précité, des prélèvements sanguins sont réalisés **en bihebdomadaire** pour la recherche de l'antigène GM par technique ELISA BioRad®.

3. **Méthodologie :**

Les prélèvements sanguins (sur tube sec) reçus du service d'hématologie clinique subissent un prétraitement qui consiste en une centrifugation (pendant 10 minutes à la vitesse 3000 t/m). Ensuite, les sérums sont récupérés dans des cryotubes sur lesquels on marque le numéro de série, nom et prénom du patient, date du prélèvement. Les sérums aliquotés sont conservés à +4°C avant leur analyse.

Les prélèvements ont été analysés par le test Platelia® *Aspergillus* enzyme immunoassay (EIA) des laboratoires Bio-Rad. Le principe de cette technique est un dosage immuno-enzymatique sur phase solide dite ELISA sandwich directe. Un anticorps monoclonal de rat EBA-2, reconnaissant les chaînes (1-5)-galactofuranosides du galactomannane, est fixé au

fond des cupules de la microplaque. Le même anticorps monoclonal, mais marqué à la peroxydase, est utilisé comme conjugué, révélant d'autres sites permet d'avoir une amplification de la détection.

Les sérums à étudier, ainsi que les témoins, sont traités à la chaleur (pendant 3 minutes à 100°C) en présence d'une solution acide d'EDTA afin de libérer l'antigène d'éventuels immun-complexes circulants et précipiter les protéines, puis déposés dans les cupules de la microplaque en présence du conjugué marqué. Pendant les 90 minutes d'incubation, les antigènes présents dans l'échantillon se lient à l'anticorps monoclonal fixé au fond des cupules et à l'anticorps conjugué marqué à la peroxydase. Les protéines sériques sont éliminées par les lavages pratiqués à la fin de l'incubation. La présence du complexe immun est révélée dans chaque cupule par l'addition d'une solution de révélation enzymatique. Après 30 minutes d'incubation à température du laboratoire, la réaction enzymatique est arrêtée par une solution d'acide sulfurique à la concentration de 4 moles par litre. La densité optique obtenue avec des longueurs d'ondes de 450/620 nm est proportionnelle à la quantité d'antigène aspergillaire. Les résultats sont exprimés sous forme d'un index (rapport entre la DO de l'échantillon et la DO de la valeur seuil).



Résultats

IV. RESULTATS :

Nous n'allons rapporter que les résultats préliminaires sur une petite série de patients, sachant que l'étude est toujours en cours de réalisation.

Durant la période d'étude, 10 patients ont été inclus. Sept hommes et trois femmes, d'âge moyen 37,3 ans [17 - 65 ans] au moment du diagnostic. Le motif d'hospitalisation était une hémopathie maligne pour neuf patients et une maladie héréditaire (maladie de Fanconi) pour une patiente.

Les hémopathies malignes étaient les suivantes :

- ✧ Leucémie à tricholeucocytes : un cas ;
- ✧ LAL B : leucémie aigüe lymphoblastique de type B : deux cas ;
- ✧ LAL T : leucémie aigüe lymphoblastique de type T : deux cas ;
- ✧ LAM2 T : leucémie aigüe myéloblastique de type T : un cas ;
- ✧ LLT : lymphome lymphoblastique de type T : deux cas ;
- ✧ LNHB : lymphome non hodgkinien de type B : un cas ;

La recherche de l'antigène aspergillaire a abouti aux résultats suivants :

Six sérums ont été positifs (index > 0,5) sur vingt sept prélèvements effectués, ce qui correspond à trois patients positifs sur dix. Chez ces patients, en dehors de la fièvre persistante après instauration d'un traitement antibiotique à large spectre, aucun signe clinique ou radiologique d'aspergillose pulmonaire invasive n'a été rapporté. Tous les patients étaient en aplasie médullaire au moment du prélèvement. Deux patients sont décédés de leur hémopathie, les autres sont sortis de leur aplasie, de ce fait ils ont quitté le secteur protégé.

Les patients chez qui une API (antigénémie positive) est suspectée, un traitement antifongique à base d'Amphotéricine B et/ou Voriconazole a été mis en route.

Tableau 1 : Descriptif des différents patients inclus

	CAS 1 BZ	CAS 2 SI	CAS 3 FN	CAS 4 AF
AGE (ans)	65	17	18	31
SEXE	M	M	F	F
Motif d'hospitalisation :	Leucémie à tricholeucocytes	LAL B	Maladie de Fanconi	LAM2 T
Pathologies sous-jacentes	Hémopathie maligne	Hémopathie maligne	Maladie héréditaire	Hémopathie maligne
Facteurs de risque	-Neutropénie -chimiothérapie -ATB large spectre -KT central	-Neutropénie -chimiothérapie -corticothérapie -KT central	-Neutropénie -ATB large spectre	-Neutropénie -chimiothérapie -corticothérapie -ATB large spectre -KT central
Traitement ATB	Tazocilline, Vancomycine, Ceftazidime, Imipénème /Cilastatine			Amoxicilline, Céfotaxime, Ceftazidime, Vancomycine, Imipénème /Cilastatine, Gentamycine, Amikacine, Métronidazole
Traitement ATF	Amphotéricine B Voriconazole	Amphotéricine B	Fluconazole	Voriconazole
Évolution	Décédé	Vivant	Décédée	Vivante
Résultat (index)	1, 445	0, 173 0, 245	0, 265	0,406 0,350 0,608 0,245 0,322 0,670 1,910 0,330
Interprétation ≥ 0,5 : positif < 0,5 : Négatif	POSITIF	NEGATIF	NEGATIF	POSITIF
Niveau de preuve (prouvée, probable, possible)	API possible			API possible

Tableau 1 : Descriptif des différents patients inclus (suite)

	CAS 5 BB	CAS 6 TN	CAS 7 LB	CAS 8 BK
AGE	29	53	24	55
SEXE	M	M	M	F
Motif d'hospitalisation :	LAL T	LNHB	LLT	LAL B
Pathologies sous-jacentes	Hémopathie maligne	Hémopathie maligne	Hémopathie maligne	Hémopathie maligne
Facteurs de risque	-Neutropénie -chimiothérapie -ATB large spectre -KT central	-Neutropénie -Chimiothérapie -corticothérapie -ATB large spectre -KT central	-Neutropénie -Chimiothérapie -corticothérapie -ATB large spectre -KT central	-Neutropénie -chimiothérapie -ATB large spectre -KT central
Traitement ATB	Tazocilline, Céfotaxime, Amikacine			Métronidazole
Traitement ATF	Voriconazole	Amphotéricine B	Amphotéricine B	Amphotéricine B
Evolution	Vivant	Vivant	Vivant	Vivant
Résultat (index)	0,159	0,236	0,370	0,050 0,220 0,315
Interprétation ≥ 0,5 : positif < 0,5 : Négatif	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF

Tableau 1 : Descriptif des différents patients inclus (suite)

	CAS 9 AA	CAS 10 BY
AGE	52	29
SEXE	M	M
Motif d'hospitalisation :	LAL T	LLT
Pathologies sous-jacentes	Hémopathie maligne	Hémopathie maligne Maladie de Berger
Facteurs de risque	-Neutropénie -corticothérapie -chimiothérapie -ATB large spectre -KT central	-Neutropénie -Chimiothérapie -corticothérapie -ATB large spectre -KT central
Traitement ATB	Ceftazidime, Céfotaxime, Ciproxine, Amikacine	Tazocilline Céfotaxime Ceftazidime
Traitement ATF		Voriconazole (curatif)
Évolution	Vivant	Vivant
Résultat (index)	0,040 0,148 0,192 0,250	1,530 0,482 0,255 1,200 0,330
Interprétation ≥ 0,5 : positif < 0,5 : Négatif	NEGATIF	POSITIF
Niveau de preuve (prouvée, probable, possible)		API possible



Discussion

V. DISCUSSION :

V.1 Épidémiologie de l'aspergillose pulmonaire invasive en hématologie clinique :

Les infections fongiques représentent moins de 10% des infections documentées chez les patients d'onco-hématologie neutropéniques fébriles à la phase initiale ^[114]. Lorsque la neutropénie est prolongée, les infections fongiques représentent alors plus de 30% des infections documentées chez ces patients ^[22, 73].

La fréquence des aspergilloses invasives en onco-hématologie a considérablement augmenté au cours des vingt dernières années aux États-Unis et en Europe. En région parisienne, 621 cas ont été colligés dans 18 CHU entre 1994 et 1999, dont 73% chez des patients d'onco-hématologie parmi lesquels 36% d'allogreffés ^[42].

Tableau 2 : Epidémiologie AI en France à propos de 621 cas [42]

Pathologie sous jacente	
Maladie hématologique	73 %
LAM	20,9 %
LAL	10,1 %
Allogreffe	32 %
Autogreffe	3,9 %
Transplantation d'organe :	10,3 %
Foie	4,7 %
Cœur	1,6 %
Rein	1,6 %
Cœur – Poumon	1,3 %
Intestin	0,5 %
SIDA	9,2 %

A. fumigatus et *A. flavus* sont les espèces les plus courantes, bien qu'*A. terreus* ait été isolé de manière croissante dans certaines régions aux États-Unis où une incidence de 39% a été constatée dans des études chez les patients cancéreux ^[56, 100].

Au Maroc, dans une étude très récente menée à l'HMIM V, 40 patients hospitalisés dans les services de Pneumologie, Chirurgie thoracique, Hématologie clinique et Réanimation médicale ont été inclus. 1 cas d'aspergillose pulmonaire invasive prouvée et 9 cas d'aspergillose pulmonaire invasive probable ont été rapportés. On peut ainsi conclure que la prévalence des aspergilloses invasives à l'HMIM V est non négligeable ^[15].

Au cours des aspergilloses, plus fréquentes que les candidoses en hématologie, les localisations sont en premier lieu pulmonaires et sinusiennes du fait d'une contamination par voie aérienne. Une atteinte cérébrale s'associe à l'atteinte pulmonaire dans 30 % des cas. L'API touche environ 5% des greffés de cellules souches hématopoïétique (CSH), et rend compte d'environ 7,5 % des infections en cours d'aplasie post chimiothérapie d'induction pour leucémie aiguë ; le risque d'API est lié à la durée de la neutropénie, passant de 1 % par jour au cours des 3 premières semaines à 4% par jour ensuite ^[95].

L'aspergillose invasive est une cause majeure de mortalité, entre 30 et 80 % ^[95], celle-ci ayant augmenté au cours des dernières années ^[12, 24]. L'aspergillose invasive est responsable d'un nombre croissant de décès aux États-Unis également. En effet, dans un travail récent, l'accroissement de la mortalité liée à l'aspergillose invasive était estimé à 357 % depuis 1980 de manière globale ^[70]. Dans ce même travail, les données rapportées dans le sous-groupe des patients atteints d'une affection maligne retrouvaient un taux de décès de 0,04/100 000 en 1980 et de 0,15/100 000 en 1997 ^[70]. Le pronostic est en particulier défavorable en cas de retard diagnostique, au cours des atteintes disséminées (18% de réponses, contre 40% en cas d'atteinte limitée aux poumons) ^[95], et chez les malades ventilés mécaniquement. De même, après allogreffe de CSH (survie médiane : 1 mois) ou en cas d'hémopathie, le taux de réponse de 28 % est inférieur à celui observé au cours d'immunodépressions moindres (51 %) ^[95]. En pratique, le facteur pronostique essentiel est, outre l'instauration précoce d'un traitement, la récupération d'un nombre de polynucléaires fonctionnels $> 1000 \text{ mm}^{-3}$. Une corticothérapie $> 7 \text{ mg/kg}$ au cours des sept derniers jours et une maladie du greffon contre l'hôte ont également un rôle pronostique négatif ^[85]. L'équipement de chambres à flux laminaire en hématologie lourde réduit le risque d'aspergillose invasive (risque relatif ~ 5 après greffe de CSH) ^[12].

En dehors des procédures de greffe, la morbidité est plus élevée dans les hémopathies malignes aiguës (2 à 5 %) [23]. Le risque paraît augmenter avec la répétition des aplasies thérapeutiques, notamment en cas de rechute. La morbidité est plus faible dans les hémopathies malignes chroniques et les lymphomes. Il s'agit de cas isolés, chez des patients en phase terminale de leur maladie, et/ou ayant reçu des traitements connus comme particulièrement immunosuppresseurs (par exemple les analogues puriniques). Les cas groupés, témoignant d'une augmentation du "risque de fond" aspergillaire, les véritables épidémies, touchant plus de 3 à 4 patients sont exceptionnelles, mais demeurent possibles. Parmi les maladies hématologiques non malignes, le risque d'aspergillose est important en cas d'aplasie médullaire sévère (5-10 %) [23]. Il en est de même dans certains déficits immunitaires congénitaux (déficits combinés sévères) et surtout chez les enfants atteints de granulomatose septique (déficit en NADPH oxydase).

Après greffe de CSH, le risque publié dépend du type de greffe: il est théoriquement de 5 à 10 % en cas d'allogreffe et de 0,5 à 2 % en cas d'autogreffe. La mortalité des cas déclarés est considérable, de 50 à 90 % selon la nature de la maladie associée ou des facteurs iatrogéniques, parfois cumulés [23].

V.2 Physiopathologie et facteurs de risque de l'aspergillose pulmonaire invasive en hématologie clinique :

Physiopathologie :

Bien que nous soyons exposés en permanence à une atmosphère riche en spores aspergillaires (1 à 20 spores /m³), nos moyens de défense nous permettent de prévenir le développement des aspergilloses invasives. Celles-ci ne se rencontrent qu'exceptionnellement chez le patient non ou peu immunodéficient. C'est le développement des greffes d'organes et de moelle et des chimiothérapies immunodépressives qui a entraîné une augmentation de leur fréquence. Elles sont définies par l'invasion aigue des différentes structures anatomiques du parenchyme pulmonaire par des filaments mycéliens d'*Aspergillus*. De plus le champignon est capable de provoquer des lésions généralement d'aspect nécrotique, dans lesquelles il peut facilement proliférer [63].

Pour qu'une aspergillose invasive puisse s'installer, de nombreuses conditions sont donc nécessaires. En effet, le poumon normal se défend très bien contre le champignon à plusieurs niveaux. Premièrement, la majorité des spores inhalées sont évacuées par l'épithélium bronchique. Si des spores atteignent les alvéoles, les macrophages alvéolaires sont capables de les phagocyter et de les détruire. Enfin, si des spores parviennent à germer, les polynucléaires neutrophiles sont capables de détruire les filaments. Il faut donc que tous ces mécanismes soient défectueux pour qu'une aspergillose invasive puisse s'installer. Les patients à risque sont donc ceux qui cumulent toutes ces défaillances. Ceci est rassemblé lors de la greffe de moelle allogénique dans le traitement de certaines hémopathies essentiellement.

Les moyens de défense de l'organisme contre le champignon sont donc de 2 ordres :

- **Mécanique** : où le tapis mucociliaire joue un rôle important dans l'élimination des spores inhalées.

- **Cellulaire** : mécanisme où 2 types de cellules interviennent à 2 stades évolutifs du champignon :

* Le macrophage alvéolaire 1^{ère} cellule recrutée par l'organisme, assure la destruction des spores ou conidies et évite leur germination, et ce indépendamment des polynucléaires, de l'activation lymphocytaire et de l'immunité humorale. Il assure le killing des pathogènes (anions superoxydes, radicaux OH⁻, lysozyme).

* Les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les monocytes quant à eux, constituent la 2^{ème} ligne de défense après dépassement de la capacité d'élimination des macrophages. Ils assurent la défense de l'organisme vis à vis de la forme mycélienne *d'Aspergillus* : produit de germination des spores. Les polynucléaires neutrophiles endommagent les filaments mycéliens aspergillaires en provoquant une altération de leur métabolisme et de leur structure [63]. Cette activité se fait par le biais du métabolisme oxydatif (production de dérivés oxygénés toxiques pour le champignon).

Ainsi, les altérations de la fonction d'épuration bronchique et la perturbation des fonctions cellulaires intervenant dans la défense antifongique sont à l'origine des formes graves d'aspergillose pulmonaire invasive. Par contre, l'immunité humorale intervient peu dans la défense anti-aspergillaire.

Par ailleurs, il semble que les spores fongiques soient capables d'inhiber la libération de radicaux libres de l'oxygène par les macrophages et que la forme filamenteuse produit un inhibiteur de la voie alterne du complément, entravant ainsi le pouvoir d'opsonisation et de chimio-attraction ^[109].

La cortisone semble diminuer significativement l'inhibition de la germination des spores. Cette propriété serait due à son pouvoir stabilisateur sur les membranes lysosomiales des macrophages alvéolaires ^[38].

Les médicaments cytotoxiques quant à eux ont un effet délétère sur les macrophages et peuvent détruire les cellules de la lignée granulocytaire.

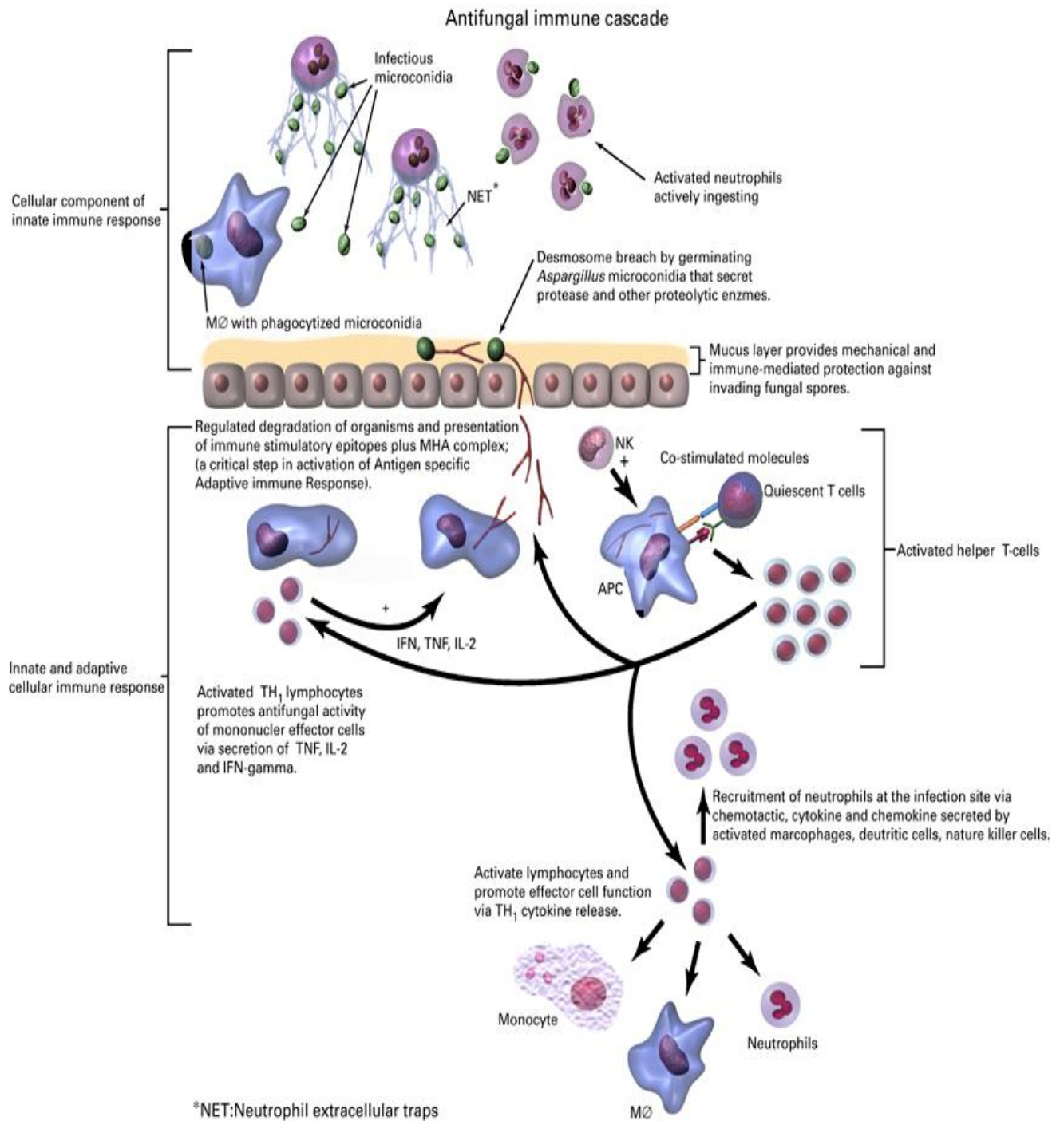


Figure 1 : L'interaction hôte-pathogène après inhalation de conidies fongiques [86].

La contamination se fait, dans la grande majorité des cas, par inhalation de spores qui, du fait de leur petite taille, pénètrent jusqu'aux alvéoles pulmonaires (*figure 2 et 3*). Chez l'individu immunocompétent, les spores sont rapidement éliminées par les cellules phagocytaires. Chez l'individu immunodéprimé, les spores germent et donnent naissance à des filaments qui vont coloniser l'arbre trachéo-bronchique ^[25]. L'*Aspergillus* traverse la muqueuse de la bronche, détruisant l'épithélium bronchique et envahissant le cartilage sous-jacent. Les filaments mycéliens gagnent de proche en proche le parenchyme pulmonaire dont les alvéoles sont le siège d'une alvéolite fibrineuse, les lésions sont maximales autour des bronches, signant ainsi la contamination par voie aérienne.

L'*Aspergillus* produit au cours de sa multiplication des toxines au sein des tissus infectés, lui permettant de franchir les différentes barrières anatomiques et d'envahir les vaisseaux pulmonaires de petit et moyen calibre. Il est responsable de thromboses vasculaires et de la nécrose ischémique du parenchyme pulmonaire réalisant une véritable pneumopathie nécrosante avec des zones d'infarcissement, dans lesquelles l'*Aspergillus* peut se développer. A partir des vaisseaux, tous les organes peuvent être atteints par dissémination: cœur, rein, foie, cerveau, os, tube digestif, peau, etc...

L'infection pulmonaire peut par ailleurs être une localisation secondaire par voie hématogène d'une infection cutanée (cathéter veineux, plaie opératoire, etc ...) ou digestive.

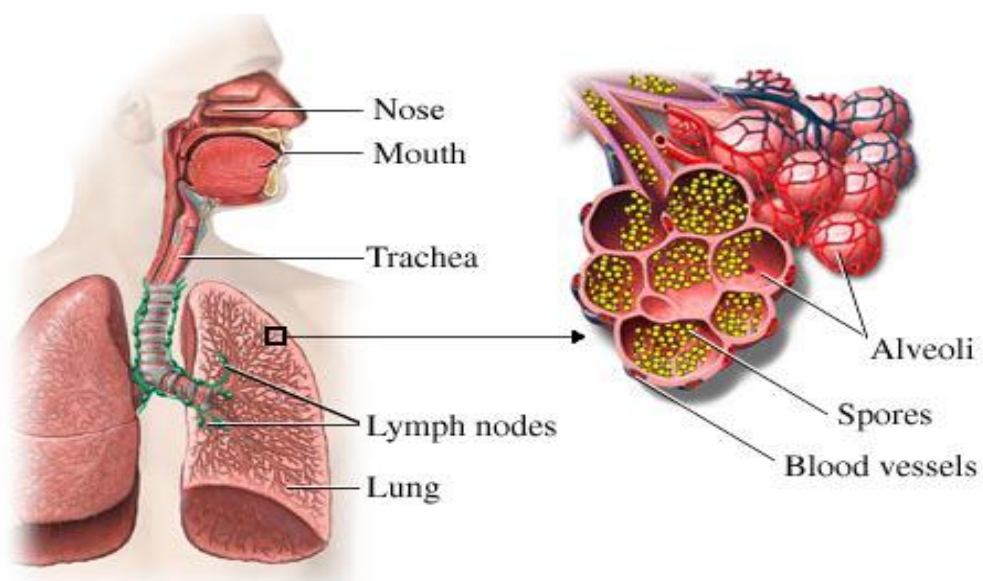


Figure 2 : contamination aérienne par les spores aspergillaires [86].

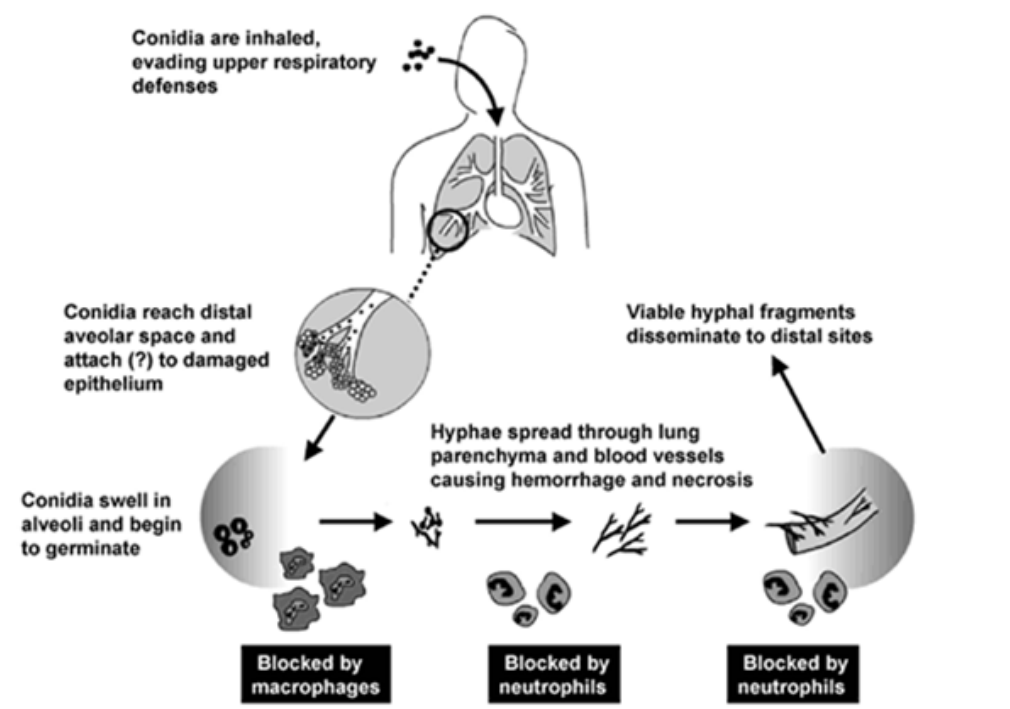


Figure 3 : physiopathologie de l'API [62]

Facteurs de virulence:

Facteurs physiques : Le petit diamètre des spores (2 à 3 μ) leur donne la possibilité d'atteindre les alvéoles pulmonaires. La thermotolérance permet également leur développement chez l'hôte à 37°C. Enfin, l'aptitude des spores à filamenter constitue une entrave à la phagocytose.

Molécules d'adhésion : Les spores ont une capacité d'adhérence aux tissus de l'hôte. En effet, *A.fumigatus* fixe et dégrade certaines protéines des membranes basales (fibrinogène, laminine, fibronectine, collagène) ce qui entraîne l'adhérence des conidies par des adhésines aux cellules épithéliales de l'hôte et donc l'invasion des tissus sous-jacents par les filaments mycéliens si les conditions sont favorables.

Sécrétion d'enzymes : des protéases dont l'action protéolytique intervient après l'adhésion des conidies.

Production de toxines : Gliotoxine à pouvoir immunosuppresseur par réduction de la phagocytose des macrophages et des PNN.

Facteurs de risque :

Les facteurs de risque de survenue d'une aspergillose invasive sont liés à l'état immunitaire de l'hôte et à des facteurs exogènes liés à l'environnement.

➤ **Facteurs généraux :**

La diminution des facteurs de défense immunitaire est déterminante dans la survenue des formes invasives d'aspergillose, celle-ci dépend de la maladie sous-jacente et de son mode de traitement.

* *La neutropénie* : La neutropénie est définie comme un nombre absolu de polynucléaires PNN inférieur à 1 Giga/L. L'OMS a défini cinq grades, classés de 0 à 4, permettant de définir la profondeur de la neutropénie (*Tableau 3*). La neutropénie se caractérise aussi par sa durée, courte (< 7–10 jours) ou longue (> 10 jours)^[52]. L'état fébrile du patient neutropénique est défini par une température supérieure ou égale à 38,0 °C, mesurée à deux reprises dans un intervalle de temps d'au moins une heure^[52, 73].

Tableau 3: profondeur de la neutropénie selon l'OMS.

GRADES OMS	0	1	2	3	4
Valeurs des PNN (Giga/L)	≥ 2.0	1.5 à 1.9	1.0 à 1.4	0.5 à 0.9	< 0.5

La profondeur et la durée de la neutropénie sont deux facteurs de risque de survenue de l'API. La neutropénie est plus longue et plus profonde au cours des hémopathies malignes, comparativement aux tumeurs solides : une infection survient dans 80 % des neutropénies en cas de leucémie aiguë et dans 50 % des neutropénies en cas de tumeur solide. La neutropénie sévère (aplasie) est définie par un nombre de PNN inférieur à 0,5 Giga/L (grade IV OMS). À ce stade, le risque de développer une infection est important alors qu'entre 0,5 et 1 Giga/L, il est faible. Les patients ayant moins de 0,1 Giga/L de PNN présentent un risque infectieux maximal. Les patients fébriles avec un chiffre de PNN inférieur à 1 Giga/L et dont le chiffre de PNN est susceptible de diminuer dans les 48 heures ont un risque infectieux identique à celui des patients en aplasie ^[73].

La neutropénie profonde et prolongée ($< 0,5$ G/L pendant plus de 5 semaines ou $< 0,1$ G/L pendant plus de 3 semaines) ^[43], souvent induite par la chimiothérapie, semble être le facteur le plus important dans les API. Elle explique la fréquence de l'API chez les patients traités d'une hémopathie maligne : 87 % des cas dans la série de Young ^[64] et au cours des allogreffes de moelle : 40% des infections pulmonaires qui compliquent les greffes de moelle osseuse ^[110] ;

* *la corticothérapie* : La dose et la durée de la corticothérapie semblent déterminantes, mais aucune étude ne permet cependant de définir un seuil de risque précis dans chacune des circonstances de leur utilisation ^[23]. De fortes doses inhibent l'action des macrophages alvéolaires et des PNN (par inhibition de la production de réactifs oxydants et le killing des

conidies). Des études ont montré que, trois semaines de corticothérapie 60 jours avant l'apparition de l'infection, sont considérées chez l'hôte comme un facteur prédisposant d'aspergillose invasive ^[7]. En effet, la corticothérapie altère significativement la fonction phagocytaire des macrophages, des monocytes ^[32, 90] et diminue l'activation des PNN ^[11]. Par ailleurs, les corticoïdes diminuent la transcription de plusieurs cytokines telles que le TNF- α , l'IL-1 et l'interleukine 6 (IL-6) fondamentales pour la genèse d'une réponse inflammatoire systémique adaptée à un stimulus infectieux ^[54]. Une étude prospective de 33 patients sous corticothérapie au long cours (> 30 jours) présentant un infiltrat pulmonaire ne cédant pas à une antibiothérapie conventionnelle a démontré qu'*Aspergillus fumigatus* était le pathogène le plus fréquemment mis en évidence sur les prélèvements endobronchiques dirigés ^[9].

Le déficit héréditaire en NADPH oxydase granulocytaire et macrophagique explique la survenue d'API au cours de la granulomatose septique chronique ^[23].

- ✧ *Colonisation des voies aériennes supérieures et/ou inférieures par Aspergillus* : Elle est hautement prédictive (60 à 90%) d'une aspergillose invasive lors d'un épisode ultérieur de neutropénie sévère et/ou prolongée ^[23].
- ✧ *Antécédent d'aspergillose invasive antérieure* : Il expose à un risque de rechute supérieur à 50%, en cas de neutropénie ultérieure, malgré une chimioprophylaxie secondaire ^[23].
- ✧ *les lésions muqueuses* : favorisées par la mise en place de cathéters et de sondes, où induites par la chimiothérapie, un diabète secondaire à la corticothérapie et/ou à l'asparginase, peuvent constituer une porte d'entrée du champignon, mais la place de ces facteurs est difficile à préciser car ils se cumulent généralement aux facteurs de risque précédents ^[23].
- ✧ Enfin, l'utilisation de nouvelles stratégies immunosuppressives faisant appel aux anticorps monoclonaux (tels que les anti-CD20 ou anti-CD52), aux inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus), ou encore aux anti-TNF alpha favorisent l'émergence de l'aspergillose invasive ^[69, 102]. Dans une étude de cohorte, la prescription

d'inflximab chez les patients présentant une maladie du greffon contre l'hôte multipliait par plus de 13 fois le risque de développer une API [69]. Par ailleurs, l'indication de ces thérapeutiques nouvelles dans des pathologies qui ne sont pas classiquement considérées comme favorisant une infection fongique invasive, à l'image de l'émergence d'API au cours des leucémies lymphoïdes chroniques traitées par Alemtuzumab, incite à rester vigilant sur l'évolution permanente des facteurs de risque [37].

➤ **Facteurs locaux :**

Le tabagisme, les séquelles de tuberculose, les antécédents de broncho-pneumopathie chronique obstructive, de fibrose pulmonaire, la mucovicirose, les lésions tumorales bronchiques, peuvent expliquer la colonisation de l'arbre respiratoire par *l'Aspergillus*.

La pneumopathie excavée à pyocyanique et à *Staphylococcus aureus* font parfois le lit de l'infection aspergillaire.

➤ **Facteurs environnementaux :**

La concentration élevée en spores aspergillaires de l'air ambiant, lors des travaux de rénovation ou de construction dans les hôpitaux peuvent entraîner l'apparition de véritables épidémies nosocomiales d'aspergilloses en particulier chez les patients sévèrement immunodéprimés (transplantation d'organes, hémopathie maligne, etc ...) [13].

Des moyens de filtration d'air sont ainsi mis au point et se sont révélées efficaces dans la prévention de l'API dans les centres de greffe d'organes.

Dans notre série, la majorité des facteurs de risque précités sont fréquents. En effet, tous les patients présentaient une neutropénie profonde (en aplasie médullaire) d'une durée moyenne de 7 jours, donc des patients à haut risque infectieux qui nécessitent une surveillance rigoureuse.

Le traitement immunosuppresseur (chimiothérapie aplasante) est également retrouvé chez 90% des cas en raison du taux élevé des hémopathies malignes qui constituent le motif principal d'hospitalisation dans ce service.

La corticothérapie et l'antibiothérapie à large spectre sont aussi des facteurs de risque fréquents (corticothérapie chez 60% des cas et ATB large spectre chez 90% des cas) dans notre série ce qui multiplie le risque d'atteinte par une API.

Il faut signaler aussi que le facteur environnemental intervient en permanence puisque le service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire n'est pas équipé de chambres stériles et qu'il y a actuellement des travaux de construction et d'aménagement favorisant ainsi la dissémination des spores aspergillaires.

V.3 Stratégies diagnostiques l'aspergillose pulmonaire invasive en hématologie clinique :

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques, histologiques (recherche d'invasion tissulaire aspergillaire et de granulomes) et biologiques qui placent le laboratoire de mycologie en première ligne dans la prise en charge du patient. La méthode la plus rapide et la plus performante pour affirmer la présence du champignon dans un produit pathologique est l'examen direct. L'examen histologique le complète. Il lui est même préféré pour les tissus, et est souvent le seul utilisé pour les mycoses profondes. La culture apporte le diagnostic d'espèce. L'identification du champignon est basée sur des critères morphologiques. Enfin, les techniques de recherche d'anticorps sériques ou d'antigènes circulants sont parfois contributives ^[18].

V.3.1 Diagnostic clinique et radiologique :

Le diagnostic d'API est évoqué devant la persistance d'une fièvre malgré une antibiothérapie à spectre large chez un patient à haut risque, a fortiori si elle s'associe à des signes respiratoires comme la douleur thoracique, toux sèche, hémoptysie. Le plus souvent, aucun signe auscultatoire n'existe au début.

- *Les signes cliniques :*

La présentation de l'aspergillose pulmonaire invasive en dehors des pathologies malignes est volontiers aspécifique. Parmi les signes cliniques :

- Un état fébrile résistant depuis plus de 4 jours à une antibiothérapie à large spectre.

- Un bronchospasme serré et persistant est habituelle et souvent signalé dans la littérature [61]. Il est source d'augmentation des doses de corticothérapie sans que ces derniers réussissent à le faire céder efficacement.
- Une hémoptysie reste le signe fonctionnel le plus évocateur et bien que tardif, il marque l'invasion parenchymateuse et l'érosion vasculaire.
- *La radiographie thoracique :*

Les aspects radiologiques de l'API et des autres localisations aspergillaires sont déterminants dans le diagnostic de l'aspergillose chez les immunodéprimés, en particulier les greffés de moelle osseuse. Bien souvent, c'est la radiologie qui détecte l'aspergillose, en premier, avec un nodule entouré d'un signe du halo, permettant la mise en route du traitement antifongique, avant que l'*Aspergillus* ne soit isolé plusieurs jours après, voire pas du tout [53].

Les clichés thoraciques doivent être réalisés dès l'apparition d'un signe d'appel respiratoire chez un patient immunodéprimé.

Il semble exister une bonne corrélation entre l'anomalie radiologique et la symptomatologie respiratoire [34]. Cependant, dans 8 à 17% des cas, ces anomalies peuvent être retrouvées, chez des sujets asymptomatiques. Par ailleurs et devant l'association neutropénie-hyperthermie 22% seulement des clichés du thorax, sont anormaux [55]. Young [116] évoque le possible retard d'apparition des signes radiologiques par rapport aux signes cliniques d'API, ce qui suggère la répétition des clichés.

Les premiers aspects radiologiques décrits sont ceux de broncho-pneumonies nécrosantes (1/3 des cas), d'infarctus pulmonaires (1/3 des cas), d'abcès multiples d'infiltrats localisés de pneumonies lobaires, des lésions interstitielles dans le reste des cas [34, 116]. Les micro-abcès ou nodules multiples sont en rapport avec la dissémination intra-pulmonaire par voie hématogène à partir de lésions initiales cutanées, digestives, voire sinusiennes. Les lésions sont souvent multifocales et bilatérales, on distingue 2 formes :

- *les formes diffuses* : de mauvais pronostic, de diagnostic trop tardif ou dues à une contamination aérienne massive (souvent d'origine nosocomiale), à type de broncho-pneumonie, d'infiltrats plus ou moins excavés, correspondant à des infarctissements pulmonaires.

- *les formes multinodulaires parfois associées à des pleurésies et les formes localisées*, plus évocatrices, de diagnostic plus précoce et de meilleur pronostic. Elles réalisent des infiltrats arrondies ou triangulaires, souvent périphériques, excavés ou non et des nodules isolés ou multiples. Un aspect de bulle peut aussi se voir ^[21].

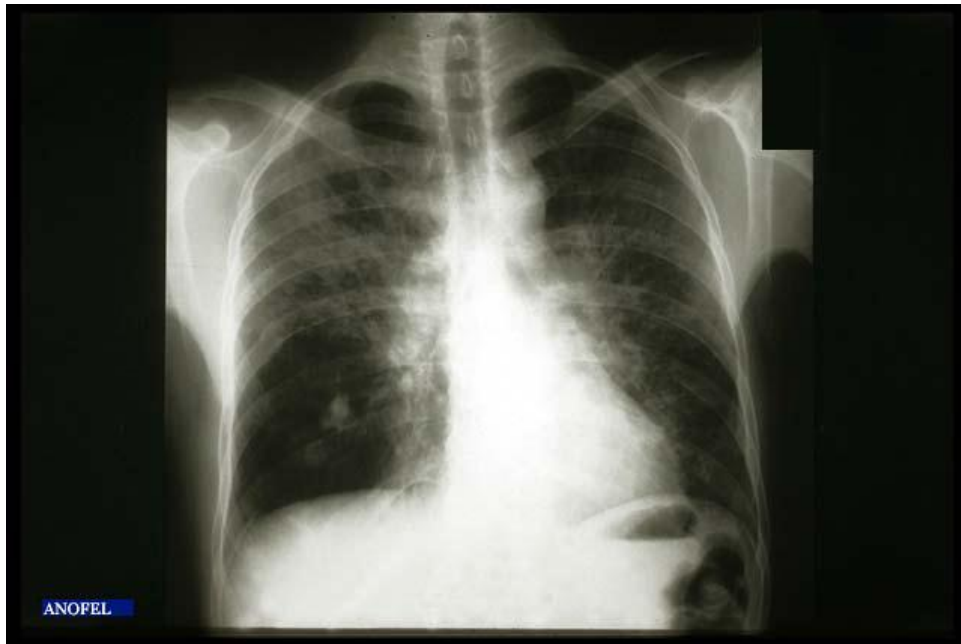


Figure 4 : radiographie simple de face montrant la présence de foyers d'alvéolite, bronchectasies, épaississement des sommets, épanchement pleural avec un aspect festonné de la plèvre [CD-Rom ANOFEL, Association des enseignants de parasitologie en langue française].

Chez le neutropénique, la répétition des clichés permet de dépister à la sortie d'aplasie (15^{ème} jour en moyenne) la nécrose inconstante, mais évocatrice des infiltrats avec formation

de cavité centrale ou l'apparition d'un séquestre donnant un aspect de nodule surmonté d'un croissant gazeux. Son apparition tardive ne doit pas être attendue pour porter le diagnostic. Plusieurs auteurs [21,59] ont montré que l'excavation des lésions chez l'immunodéprimé est un signe de bon pronostic, correspondant à la réapparition des polynucléaires en nombre suffisant et traduisant le début de la guérison de l'API, avec cependant une majoration du risque d'hémoptysie. Chez le patient non aplasique l'aspect radiologique est fréquemment celui d'une opacité arrondie excavé d'emblée le plus souvent unique. Il pose un difficile problème de diagnostic différentiel. Les cavités se rétractent en moyenne en une quinzaine de jours pour laisser une cicatrice fibreuse au 4^{ème} mois (extrêmes de 2 à 8 mois). Lorsque l'évolution est défavorable, une extension locorégionale des lésions est possible avec atteinte pleurale ou médiastinale.

- *L'examen tomodensitométrique (TDM) :*

Dans l'API, la radiographie de thorax standard est peu sensible et peu spécifique. La TDM thoracique en haute résolution est l'examen à réaliser précocement. Chez le patient d'hématologie clinique en aplasie post-chimiothérapie, le signe du halo, précoce mais transitoire, est très évocateur du diagnostic. En dehors de cette population il est moins spécifique et d'autres aspects sont observés.

L'injection de produit de contraste précise les rapports entre les lésions et les structures vasculaires afin de poser à temps l'indication chirurgicale. La TDM thoracique permet aussi de guider une éventuelle ponction à visée diagnostique, de suivre l'évolution et de faire le bilan des lésions résiduelles en vue d'une éventuelle chirurgie. La TDM des sinus recherche une lyse osseuse qui témoigne de l'invasion loco-régionale. Dans l'aspergillose cérébrale, l'IRM est l'examen le plus sensible.

Parmi les critères inclus dans la nomenclature de l'EORTC/MSG (European Organization Research for Treatment of Cancer) permettant de définir le diagnostic probable ou possible d'API, il y a deux signes tomodensitométriques (critères cliniques majeurs): le signe du **halo** et le signe du **croissant gazeux**. Chez les patients neutropéniques, ces deux signes tomodensitométriques sont clairement reconnus comme étant évocateurs mais non spécifiques.

○ Signe du halo : C'est un halo d'hyperdensité en verre dépoli, à la périphérie d'une lésion (nodulaire le plus souvent); il représente une zone hémorragique périphérique. Ce signe est hautement évocateur d'aspergillose pulmonaire en cas d'une fièvre en apparence inexplicée chez le patient neutropénique. Ainsi, il est important de réaliser le scanner thoracique le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie aspergillaire. Cette stratégie de prise en charge permet de gagner au moins une semaine sur le temps diagnostique de l'aspergillose et améliore par conséquent son pronostic global.

○ Signe du croissant gazeux : Correspond à une image de densité aérienne en forme de croissant en périphérie d'une lésion parenchymateuse (condensation, nodule): excavation secondaire à la détersion du foyer infectieux aspergillaire par la neutrophilie de sortie d'aplasie. Il ne s'agit pas d'un signe pathognomonique d'API; il peut s'observer dans d'autres affections. Néanmoins, l'apparition de ce signe chez des patients au décours d'une neutropénie chimio-induite est hautement évocatrice d'aspergillose pulmonaire invasive. Ce signe est tardif et ne conduit au diagnostic que dans moins d'un tiers des cas^[84].

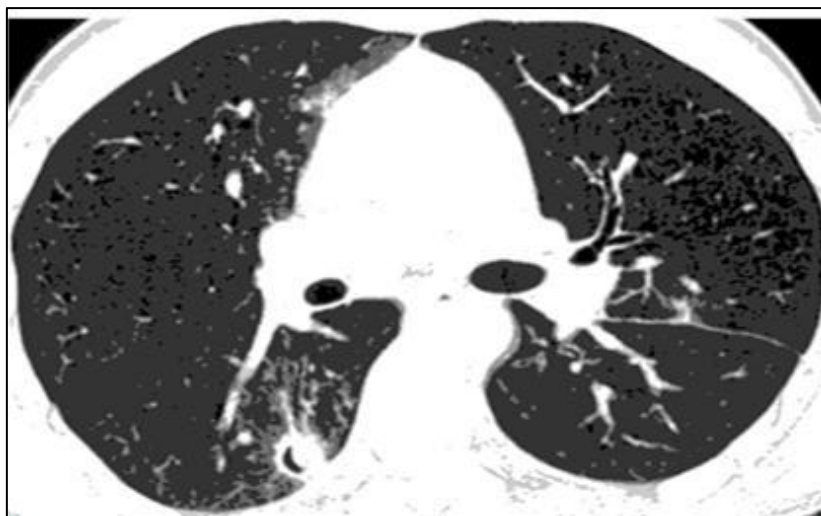


Figure 5: signe du croissant gazeux [CD-Rom ANOFEL, Association des enseignants de parasitologie en langue française].



Figure 6: signe du Halo [CD-Rom ANOFEL, Association des enseignants de parasitologie en langue française].

V.3.2 Diagnostique biologique :

V.3.2.1 Prélèvement :

Le diagnostic d'une mycose repose sur un prélèvement de qualité. Il ne peut y avoir de bon diagnostic au laboratoire sur un produit pathologique inadapté à la recherche demandée, prélevé en quantité insuffisante ou encore conservé dans de mauvaises conditions.

La collaboration entre le clinicien et le biologiste est donc indispensable ^[5]. Les modalités du prélèvement dépendent de la localisation des lésions. En outre, les produits pathologiques (liquide céphalo-rachidien, liquide de drainage, liquide de lavage broncho-alvéolaire, biopsies...) doivent être acheminés au laboratoire et y être traités le plus rapidement possible. Le laboratoire indiquera donc aux services cliniques les protocoles de prélèvement et les conditions de transport des prélèvements conformément au Guide de Bonne Exécution des Analyses ^[18].

Les produits pathologiques sont placés dans des flacons secs et stériles. Ce sont :

- les expectorations après lavage de la bouche, au décours d'une kinésithérapie de drainage bronchique;
- le prélèvement sous fibroscopie bronchique: lavage broncho-alvéolaire (LBA) ;
- la biopsie pulmonaire transbronchique ;
- le liquide pleural ;
- le sang et les urines, mais pas d'hémoculture pour le diagnostic d'aspergillose.

Ces prélèvements sont renouvelés plusieurs jours de suite car la contamination externe est toujours possible. La poussée itérative d'une même espèce d'*Aspergillus* permet d'identifier son caractère pathogène, la négativité de l'examen des crachats ne saurait éliminer le diagnostic.

Seuls les prélèvements tissulaires ou de sites normalement stériles permettent d'affirmer l'infection fongique et son caractère invasif. Pour les autres sites, l'interprétation est complexe. Par ailleurs, la présence d'*Aspergillus sp* (expectoration, aspiration bronchique, LBA) est un argument fort pour le diagnostic d'API chez le neutropénique suspect de pneumopathie. Chez les autres patients, son interprétation est plus difficile en raison de la possibilité d'une simple colonisation bronchique ou d'une contamination.

Tableau 4 : Les étapes du diagnostic mycologique des aspergilloses au laboratoire.

Démarche du diagnostic mycologique	Remarques pratiques
Prélèvement	Acheminement rapide au laboratoire
Préparation du produit biologique	<ul style="list-style-type: none"> - Homogénéisation des urines. - Fluidification par Digest-Eur® (crachat ou broncho-aspiration visqueuse). - Broyage des biopsies.
Examen direct	<ul style="list-style-type: none"> - État frais (bleu lactique), frottis, apposition sur lame. - Coloration (noir chlorazole, Calfluor White, MGG, Gomori-Grocott). - Immunofluorescence directe.
Examen anatomo-pathologique	Colorations (HES, PAS, bleu alcian, mucicarmin, Gomori-Grocott), immunomarquages.
Cultures	<ul style="list-style-type: none"> - Milieu de Sabouraud + chloramphénicol (pas d'actidione). - Milieux spéciaux (gélose au Malt, permet de stimuler la fructification).
Identification	<ul style="list-style-type: none"> - Caractère macroscopique et microscopique des colonies. - Repiquage souvent nécessaire (obtention d'une culture pure, sporulation sur milieux spéciaux).
Étude de la sensibilité aux antifongiques	Pas de pratique courante pour les <i>Aspergillus</i> .
Interprétation	<ul style="list-style-type: none"> - Patient immunodéprimé : toute espèce isolée sera prise en compte. - Patient non immunodéprimé : nécessité d'une confrontation clinico-biologique.

Tableau 5 : modalités des prélèvements selon la localisation dans l'aspergillose pulmonaire invasive

Localisation	Prélèvement	Conditionnement (volume minimal)	Délai maximal d'acheminement	Conservation si traitement différé
Bronchopulmonaire	- LBA - Aspiration bronchique, crachats	- Recueil en flacon stérile (20 mL) - Recueil en flacon stérile	24h	+ 4°C
- Pleurale - Articulaire - Péritonéale	- Ponction pleurale - Liquide de ponction - Liquide de dialyse - Redons, drains	Recueil en flacon stérile	24h	+ 4°C
Cérébrale	Ponction lombaire	Recueil en flacon stérile (1mL)	2h	Traitement immédiat
Tissu profond (poumons...)	Biopsie	Partager le prélèvement en deux : -un flacon stérile pour la mycologie (examen direct et culture) -un flacon avec fixateur (Boin) pour l'examen anatomopathologique	2h	Traitement immédiat

V.3.2.2 Examen direct :

Première étape du diagnostic au laboratoire, l'examen direct permettra d'affirmer le caractère pathogène du champignon par sa mise en évidence dans les liquides biologiques et les tissus. Il permet une réponse immédiate pour le clinicien. De plus, si la culture est positive secondairement, le risque qu'il s'agisse d'une contamination devient minime. Il est effectué sous microscopie optique, entre lame et lamelle, à l'état frais et après coloration en ajoutant une goutte de bleu lactique à une goutte ou à un fragment du prélèvement.

L'aspect évocateur le plus souvent observé est celui de filaments septés et enchevêtrés, associés ou non à des spores. Les filaments septés de 3 à 4 μ , sont à bords parallèles avec ramification à angle aigu, hyalins.

La présence de spores sans filaments n'a aucune signification, car elles peuvent provenir d'une souillure atmosphérique. La présence de têtes aspergillaires a une grande valeur diagnostique, elles peuvent se voir lorsqu'il s'agit de lésions aérées (Atteinte d'une grosse bronche). Rappelant que l'aspect des seuls filaments n'est pas obligatoirement synonyme d'aspergillose. Bien que l'examen direct soit simple et rapide, il faut attendre la culture pour confirmer le diagnostic. Mais il faut prévenir le clinicien, afin de débiter un traitement antifongique, le pronostic étant très défavorable chez les immunodéprimés.

Par ailleurs, la répétition des examens, quand cela est possible (expectorations), est souvent utile pour augmenter la sensibilité de l'examen mais aussi pour diminuer le risque de contamination. Qu'un prélèvement soit contaminé, c'est toujours possible. Que trois prélèvements du même malade à des moments différents soient contaminés devient improbable.

V.3.2.3 Culture :

C'est l'étape essentielle du diagnostic.

○ **Milieu de culture** :

L'*Aspergillus* pousse facilement en quelques jours sur les milieux acides et en aérobie. Le produit de prélèvement doit être immédiatement mis dans un milieu approprié: Sabouraud

– chloramphénicol sans actidione. Le milieu de CZAPECK ou le milieu au malt sont utiles pour les repiquages et l'identification précise de l'espèce. Les hémocultures n'ont aucun intérêt dans le diagnostic de l'aspergillose invasive car elles ne sont que très exceptionnellement positives au cours des aspergilloses, même dans les formes disséminées, la raison en est actuellement inexpliquée [25].

○ **Ensemencement :**

L'ensemencement est fait en surface, 3 tubes au moins sont incubés à 27°C et 37°C pour différencier les *Aspergillus* pathogènes poussant bien à 37°C de ceux qui auraient souillé le prélèvement. L'*Aspergillus* pousse rapidement en 24 h à 48 h, mais il est impératif de garder les tubes 15 jours pour les sécrétions recueillies par aspiration bronchique ou par LBA ; en effet un prélèvement peu riche en *Aspergillus* peut pousser lentement et ne donner une colonie identifiable qu'en une dizaine de jours. La croissance d'un *Aspergillus* à partir d'un prélèvement de LBA ou de liquide de fibro-aspiration a beaucoup plus de valeur que la pousse à partir d'expectoration.

○ **Identification de l'espèce:**

- **Aspect macroscopique :** Les colonies filamenteuses qui apparaissent en 24 à 48 h sont plates et blanches, elles se colorent en 3 à 4 jours en noir, vert jaune ou marron en son centre et prennent un aspect poudreux, broussailleux ou granuleux selon l'espèce. Leur revers ; incolore ou jaune au départ, peut rougir ou brunir avec le temps. Ci-dessous, l'aspect en culture des principales espèces isolées en pratique quotidienne.



Figure 7 : *Aspergillus fumigatus* [Photo du service de Parasitologie, HMIM V]

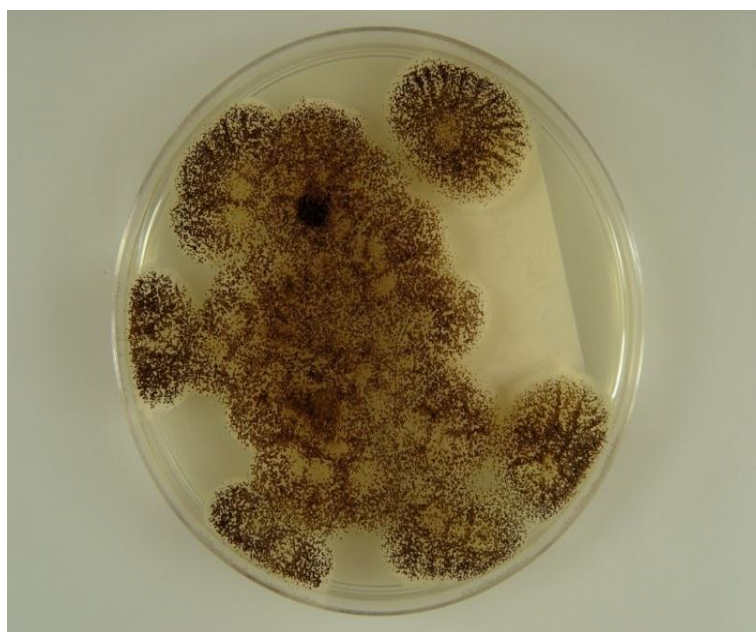


Figure 8 : *Aspergillus niger* [Photo du service de Parasitologie, HMIM V]

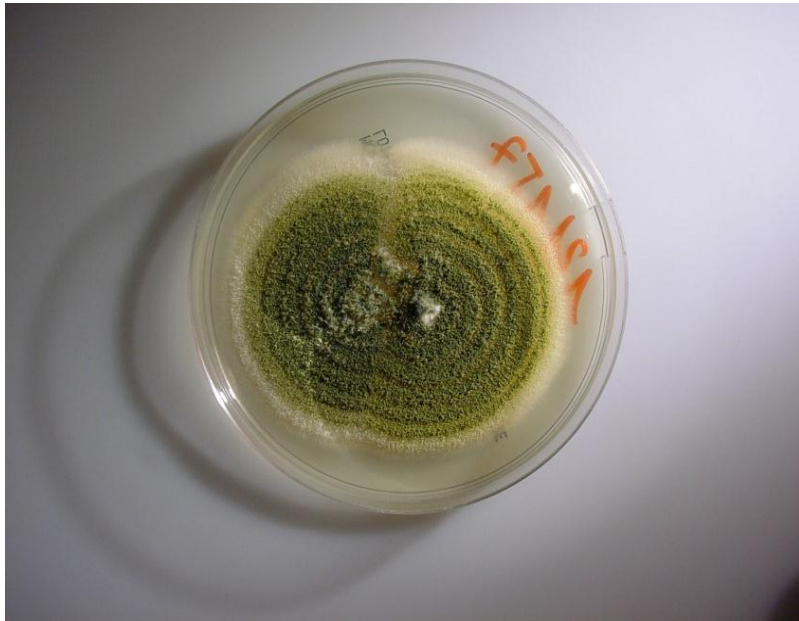


Figure 9: *Aspergillus flavus* [Photo du service de Parasitologie, HMIM V]

- *Aspect microscopique :*

L'identification de l'*Aspergillus* au microscope optique sera basée sur les éléments suivants :

- la morphologie des têtes aspergillaires ;
- la morphologie et la taille des spores ;
- les dimensions et la surface des conidiophores ;
- les périthèces : organes clos renfermant asques et ascospores.

Au terme de ces examens, plus de 300 espèces d'*Aspergillus* sont identifiées, la majorité est saprophyte. L'espèce la plus souvent rencontrée au cours de l'aspergillose pulmonaire est *Aspergillus fumigatus*, plus rares sont : *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger* et *A. glaucus*.

D'autres espèces sont responsables d'Aspergilloses extra-pulmonaire : *A. terreus*, *A. clavatus* et *A. ustus*.

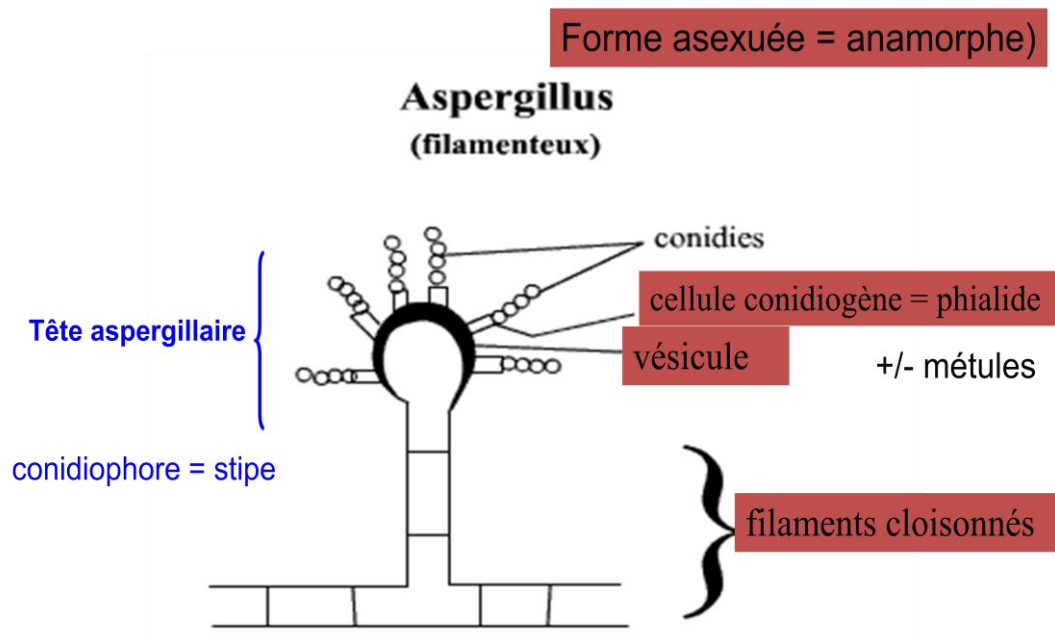


Figure 10 : schéma d'une tête aspergillaire

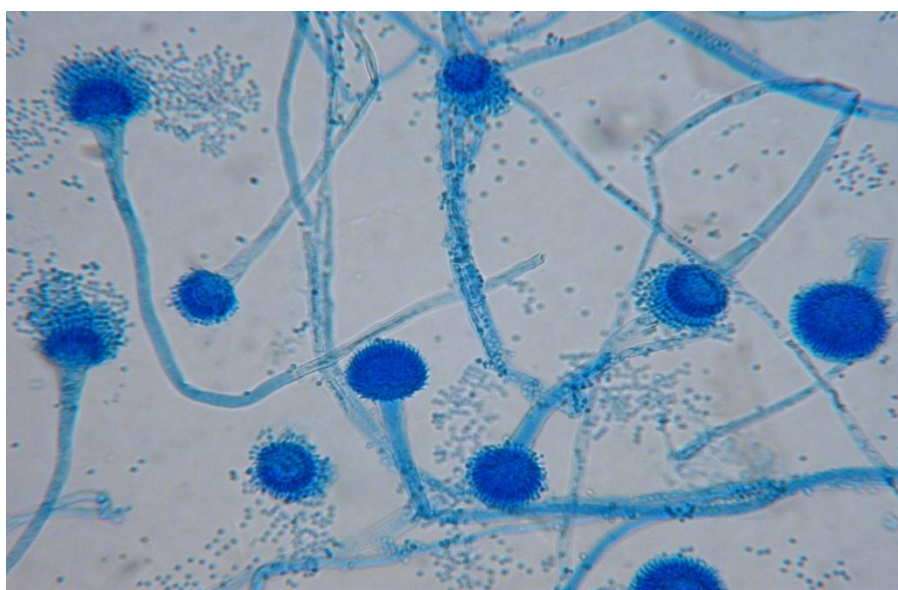


Figure 11 : Filaments mycéliens de type aspergillaire (coloration bleu lactophénol)

[Photo du service de Parasitologie, HMIM V]

Tableau 6: identification des principales espèces du genre *Aspergillus*.

Espèce	Aspect macroscopique	Tête aspergillaire	Conidiophore	Vésicule	Conidies
<i>A.fumigatus</i>	Blanc puis vert, puis vert-gris puis vert foncé Verso : incolore, jaune, vert ou brun-rouge	Unisériée en colonne	Court (300µm), lisse, incolore, évasement progressif au sommet	Hémisphérique, 20-30 µm, phialides au sommet	Rondes, vertes, échinulées ou lisses 2,5-3 µm
<i>A.flavus</i>	Duveteux à poudreux, blanc puis jaune à jaune-vert Verso : incolore, rosé à brun rouge foncé	Radiée uni ou bisériée	Long (jusqu'à 2,5mm) souvent verruqueux incolore parois épaisse	Sphérique (25-45 µm)	Grosse (3,5-4,5µm) globuleuses, vert pâle, échinulées
<i>A.niger</i>	Blanc puis jaune puis granuleux et noirâtre Verso : incolore à jaune pâle	Radiée Bisériée	Long : 1,5-3mm Large 15-20µm Lisse Incolore à jaune brun	Sphérique (30-100µm)	Grosses conidies globuleuses (3,5-5µm), brunes, échinulées
<i>A.nidulans</i>	Duveteux à poudreux, verts foncé à jaunâtres Verso : rougeâtre, pourpre	Bisériée En colonne courte	Court : 75-100µm, sinueux, brun, lisse	Hémisphérique (8-10µm)	Conidies (3-3,5µm), vertes, échinulées
<i>A.terreus</i>	Duveteuse à poudreuses, beige à cannelle Verso : jaune à brun-orange	Bisériée En colonne longue Aspect en éventail	100-250µm, lisse, incolore	Hémisphérique (10-16µm)	Conidies petites (1,5-2,5µm), lisses, globuleuses à légèrement elliptiques
<i>A.glaucus</i>	Poudreux de couleur verte +/- tâches jaune vif Verso : jaune orangé à brun foncé	Unisériée, Radiée ou en forme de colonnes	Lisse incolore	Ronde ou en massue	Globuleuses ou ovales, grandes, finement rugueuses

○ Interprétation :

L'isolement d'un *Aspergillus* au niveau d'une cavité naturelle ne suffit pas au diagnostic, en raison de son caractère ubiquitaire. Seul l'isolement à plusieurs reprises d'un nombre important de colonies constitue un bon argument en faveur d'une infection aspergillaire. A l'inverse, sa mise en évidence à partir d'un liquide biologique normalement stérile est d'emblée significative ^[31]. On tiendra compte également du contexte épidémiologique et clinique :

Patients fortement immunodéprimés : Ces patients, issus essentiellement de services d'onco-hématologie ou de réanimation, sont soumis à des thérapeutiques fortement immunosuppressives et présentent donc un risque important d'aspergillose invasive. Dans un tel contexte, tout *Aspergillus* identifié sera pris en considération quel que soit le prélèvement d'origine.

Patients peu ou non immunodéprimés : Pour ces patients, l'importance sera donnée au champignon isolés de sites ou liquides habituellement stériles (sang, liquide céphalo-rachidien, liquides de drainage, liquide de dialyse péritonéale, biopsies...).

V.3.2.4 Étude de la sensibilité aux antifongiques:

Elle est réalisée sur tout *Aspergillus* provenant d'un patient immunodéprimé. En dehors de ce contexte, l'étude de la sensibilité aux antifongiques n'est réalisée de manière systématique que sur les isolats obtenus d'un site profond normalement stérile. En outre, l'absence de seuil de sensibilité et le faible taux de résistance aux principaux antifongiques ne justifient pas la détermination systématique des CMI sauf en cas d'échec thérapeutique ou d'espèces rares.

A côté des techniques classiques par diffusion en gélose (disques d'antifongiques, Bio-Rad ; tablettes Neosensitabs[®], Rosco) qui ne sont plus guère utilisées aujourd'hui, de nombreux tests ont été développés au cours de ces dernières années pour la réalisation de l'antifongigramme tels que les galeries ATB *Fungus* 2[®] (bioMérieux), Fungitest[®] (Bio-Rad), Fungitotal[®] (International Microbio) et Fungifast[®] ES Twin (International Microbio). Toutefois, la détermination des concentrations minimales inhibitrices à l'aide des

bandelettes E-test® (AB Biodisk) est la technique qui se rapproche le plus de la méthode de référence élaborée par le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) aux États-Unis^[18].

V.3.2.5 *Histopathologie et immunohistochimie:*

Un examen anatomopathologique occupe lui aussi une place importante dans le diagnostic mycologique. Il est indispensable pour l'étude des mycoses profondes. Les colorations habituellement utilisées sont la coloration PAS (Periodic Acid Schiff) et l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott, qui colore intensément la paroi de tous les champignons, et constitue en conséquence la coloration de référence. Les coupes colorées permettent de distinguer les grands groupes de champignons (levures, champignons filamenteux septés ou non septés de type mucorale) mais ne permettent pas d'identifier précisément le champignon en cause car les caractéristiques morphologiques sont très proches au sein de chaque grand groupe^[25].

L'immunohistochimie peut aider à préciser la nature du champignon en cause dans les tissus. Elle fait appel à des techniques d'immunofluorescence ou d'immunopéroxydase utilisant des immuns sérums polyclonaux, ou mieux des anticorps monoclonaux (anti-*Aspergillus*). Toutefois, ces techniques ne permettent pas toujours de conclure formellement^[18].

Dans les sections de tissu, *l'Aspergillus* apparaît généralement sous forme de filaments minces cloisonnés qui présentent une ramification dichotomique angulaire^[51]. Cet examen, bien qu'il ait une place importante dans l'arsenal diagnostique de l'API, son utilisation est limitée chez les personnes gravement malades qui ne supportent pas les examens invasifs car ils représentent un risque infectieux.

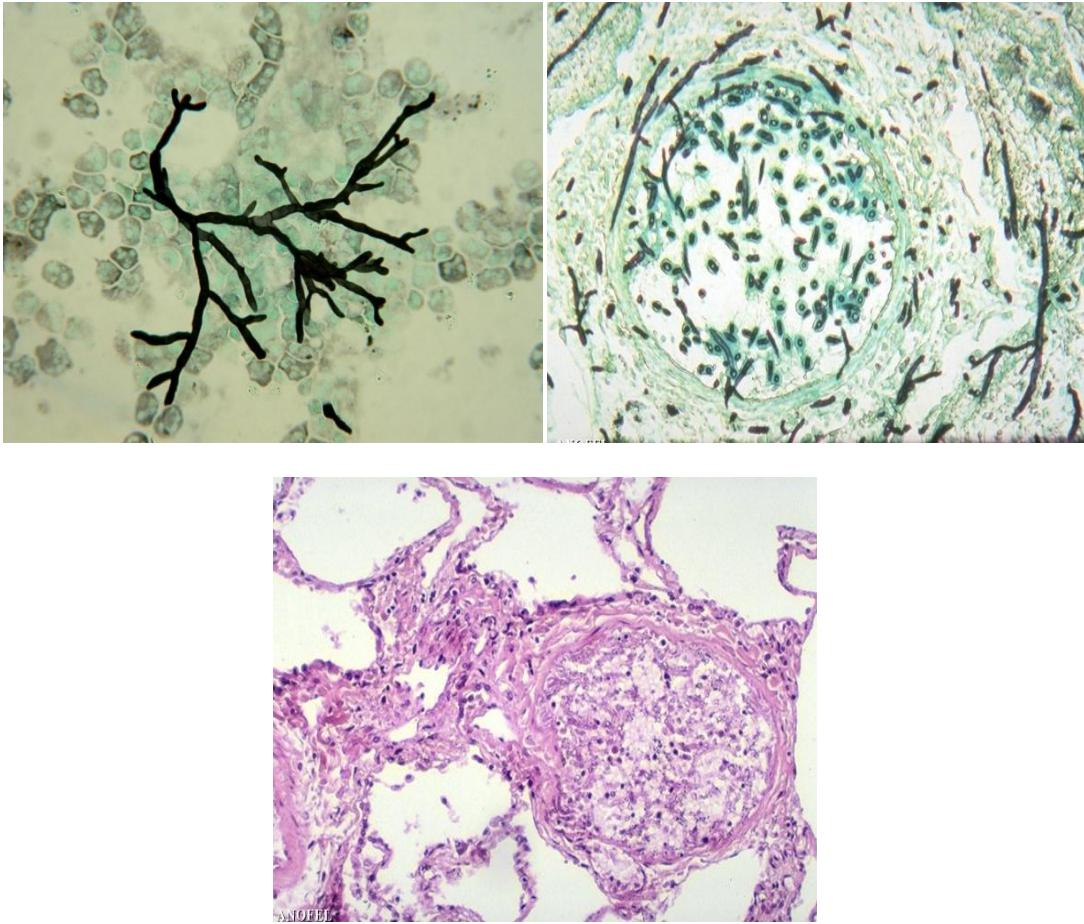


Figure 12 : Aspect de l'Aspergillus dans des sections de tissus : coloration de Gomori-grocott en haut et à l'HES en bas [Photo du service de Parasitologie, HMIM V]

V.3.2.6 Techniques de biologie moléculaire :

La PCR (polymerase chain reaction), largement utilisée pour le diagnostic bactériologique et virologique, n'est pas encore applicable à visée diagnostique en routine dans ce cadre. Aucun test n'est actuellement commercialisé, ni même validé. En revanche, le typage moléculaire des isolats cliniques, notamment *d'Aspergillus* peut se révéler très utile dans l'étude de l'aspergillose pulmonaire invasive nosocomiale dans le cadre d'une épidémie aspergillaire suite à des travaux de construction. Par ailleurs, des automates d'extraction des acides nucléiques et de PCR sont en cours de développement^[18].

V.3.2.7 Détection des antigènes circulants :

Chez les patients suspects d'aspergillose invasive, l'isolement du champignon responsable n'est pas toujours aisé. De plus, le diagnostic mycologique, par son caractère trop souvent tardif, peut compromettre les chances de guérison qui sont d'autant plus grandes que le traitement est instauré plus précocement. Enfin, la sérologie spécifique est souvent mise en défaut chez le sujet immunodéprimé.

La détection des antigènes circulants ou de métabolites (galactomannane, mannitol β -glucanes...) dans le sang, mais aussi dans d'autres liquides biologiques (LCR, LBA, urine...), peut pallier ces inconvénients.

Le galactomannane est un hétéropolysaccharide, stable à la chaleur, présent dans la paroi cellulaire de la plupart des espèces d'*Aspergillus* et de *Penicillium* [30]. La molécule est composée d'un mannane non immunogène avec des chaînes immuno-réactives de longueur variable contenant des unités de galactofuranosyl [30]. La composition varie entre les genres et les souches, ainsi que la souche et les conditions utilisés pour sa production, l'extraction et la purification [62].

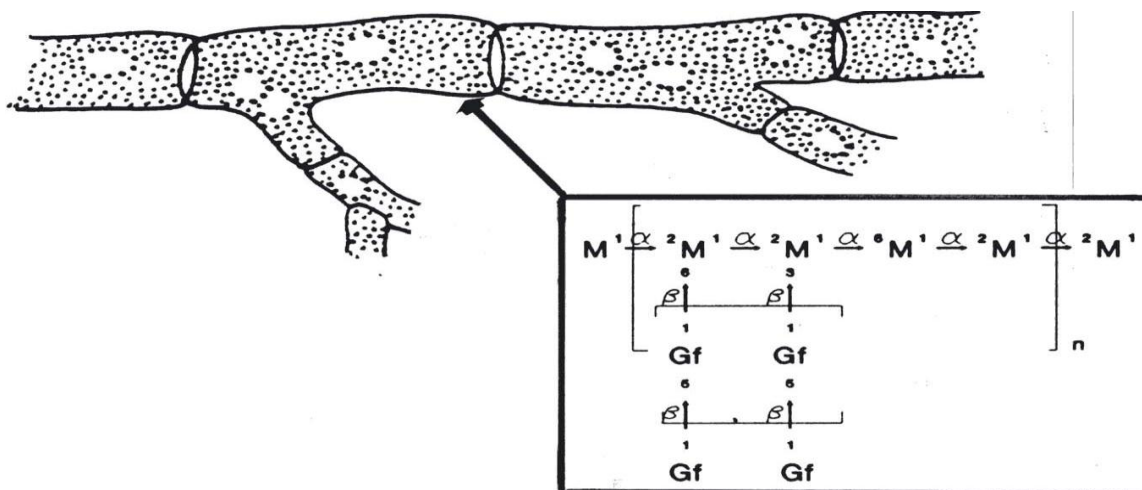


Figure 13 : Structure du galactomannane

Les détails entourant la libération et la cinétique du GM circulant restent largement indéfinis. La phase de croissance, le microenvironnement, le statut immunitaire de l'hôte, et la pathologie peuvent aussi jouer un rôle dans la libération du GM [71]. Plusieurs données appuient la notion de proportionnalité entre la quantité de GM produit et la charge fongique dans les tissus [17, 41, 68]. En outre, les niveaux de GM semblent avoir une signification pronostique. Ainsi, des niveaux élevés et constants de GM en dépit d'un traitement antifongique sont associés à un pronostic défavorable [17, 41, 67, 108].

Le premier test commercialisé (1990) pour la surveillance du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés, est le Pastorex® *Aspergillus* (Bio-Rad), basé sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal anti-GM. Ce test à réponse immédiate présente une bonne spécificité, mais sa sensibilité est médiocre, et il n'est plus guère utilisé aujourd'hui.

Plus récemment (1996) a été développée une technique immunoenzymatique double sandwich (ELISA) utilisant ce même anticorps monoclonal, le Platelia® *Aspergillus* (Bio-Rad). La sensibilité et la spécificité de ce test sont bonnes [6]. Cependant, la fréquence des résultats faussement positifs constitue l'inconvénient majeur de cette technique d'où la nécessité de réaliser un contrôle sur un second prélèvement.

Les causes possibles de réactions faussement positives ont été présumées [6, 81, 99], parmi lesquelles l'interaction directe de certains antibiotiques avec le test Platelia® *Aspergillus* a été récemment mise en évidence [1, 72, 93, 98, 103]. Ces réactions croisées ont été trouvées principalement avec des β -lactamines [6, 93, 104].

Une étude rétrospective portée sur 69 patients d'hématologie clinique recevant des β -lactamines (piperacilline et tazobactam par voie intraveineuse uniquement) pour lesquels on a suivi la cinétique du GM dans le sérum. Cette étude a montré que le GM devient détectable (en utilisant le test Platelia® *Aspergillus*) trois jours après la première administration du β -lactamine chez 90% des patients. Le temps moyen pour que l'antigénémie GM devienne négative a été estimé à 5,5 jours après arrêt du traitement antibiotique. Cette cinétique diffère

nettement de la pharmacocinétique de l'administration des β -lactamines, dont la demi-vie ne dépasse pas 1 heure après perfusion intraveineuse; cette différence suggère fortement que la drogue elle-même n'est pas responsable de la fausse réaction positive. En effet, ces médicaments sont semi-synthétiques dérivés de composés naturels produits par des moisissures du genre *Penicillium* qui contiennent des molécules à support galactofurane dans leur paroi cellulaire ^[99]. Le GM ou des fragments similaires, portant un épitope réagissant avec des anticorps monoclonaux EB-A2, pourraient se former grâce au processus de production de ces antibiotiques et être conservés pendant des mois en raison de la forte résistance des molécules GM ^[8, 62].

Ces interactions doivent être prises en considération pour l'interprétation des résultats afin d'éviter des traitements antifongiques spécifiques inutiles et sources d'interactions médicamenteuses. Le dosage de confirmation sera réalisé dans un délai d'au moins deux jours après l'arrêt des antibiotiques concernés ^[10]. Parallèlement la prescription d'antifongiques pour ces patients tiendra compte du rapport coût/efficacité.

La détection des antigènes aspergillaires par cette méthode est plus précoce que l'apparition des signes cliniques, et anticipe donc le diagnostic d'aspergillose invasive ^[44]. Dans l'étude de Rorhlich, l'antigénémie devance les signes cliniques et radiologiques de 13,4 jours en moyenne avec une fourchette de 0 à 48 jours ^[86].

Concernant notre étude, les résultats préliminaires obtenus ne permettent pas d'établir une relation nette entre l'administration de β -lactamines et la positivité du test en raison du faible effectif des cas inclus. Cependant, on peut confirmer la positivité de l'antigénémie GM pour trois prélèvements sur les six prélèvements positifs, d'une part, parce qu'ils ont été effectués en dehors des périodes de traitement par β -lactamines. D'autre part, il existe des prélèvements effectués chez des patients sous β -lactamines et qui ont donné un résultat négatif d'où l'intérêt du suivi de l'antigénémie aspergillaire dans le diagnostic précoce de l'API chez les patients d'hématologie clinique.

La sensibilité du test utilisé pour l'étude est de 94%, la spécificité est de 92%. Ces valeurs rejoignent la littérature qui indique une sensibilité de 72% à 78% et une spécificité voisine de 99% [33].

Au total, la recherche d'antigène aspergillaire par technique ELISA est un examen sensible lorsqu'il est répété, et spécifique s'il est confirmé sur un 2^{ème} prélèvement 24 à 48 heures. Par ailleurs, l'antigénémie précède souvent les signes radiologiques et la mise en évidence du champignon. En l'absence d'atteinte pulmonaire, une antigénémie positive doit faire rechercher une autre localisation, notamment cérébrale ou sinusienne. Dans le cadre du suivi, l'augmentation du titre de l'antigénémie sous traitement antifongique est péjorative, en revanche la signification d'un titre stable ou diminué reste à établir.

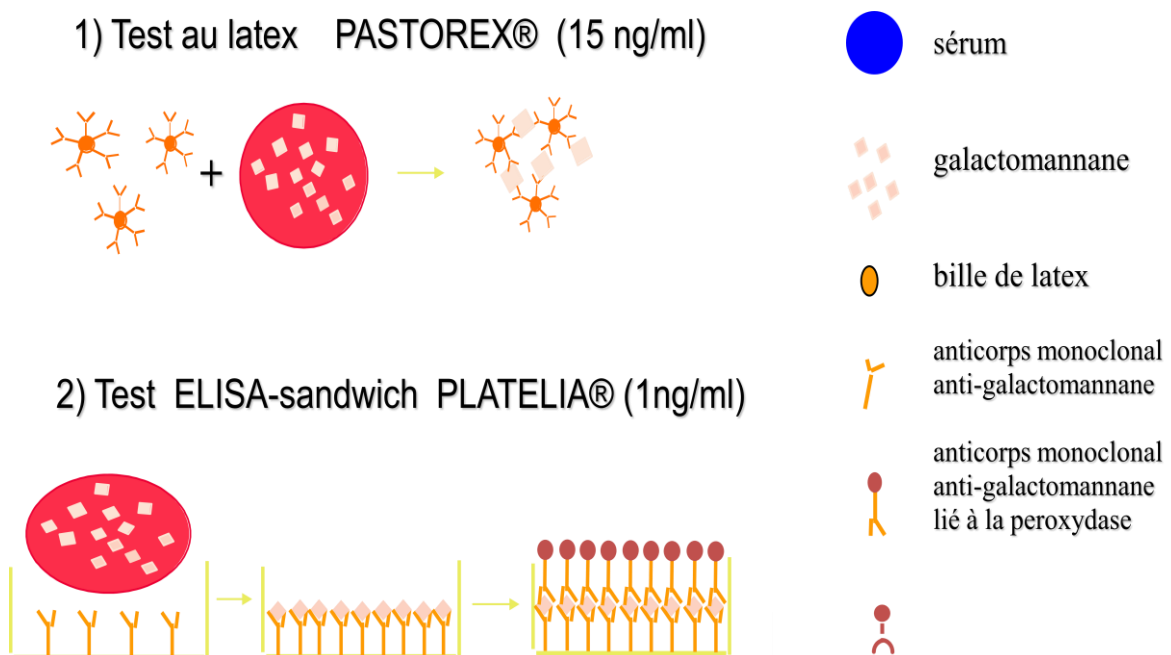


Figure 14 : Principe des techniques utilisées pour la recherche du GM



Figure 15 : le kit Platelia™ *Aspergillus*
[Photo du service de Parasitologie, HMIM V]

V.3.2.8 La sérologie :

Les réactions sérologiques mettent en évidence la présence d'anticorps spécifiques. Elles sont cependant difficilement interprétables en cas d'immunodépression profonde. En effet, chez le sujet dont l'immunité humorale est fortement compromise, la capacité de produire des anticorps est presque nulle ou très retardée et la sérologie est peu rentable; néanmoins elle peut se positiver secondairement en cas d'évolution favorable sous traitement et constitue parfois un argument de diagnostic rétrospectif d'API. La répétition des sérodiagnostics, la diversification des méthodes, la recherche d'une séroconversion et l'utilisation, si besoin d'antigènes d'espèces non *fumigatus* peuvent contribuer au faisceau d'arguments en faveur d'une infection aspergillaire.

Dans l'étude de D. Caillot ^[20] portant sur 36 patients neutropéniques, la sérologie aspergillaire s'est positivée dans 21 cas (58%), avant que le diagnostic d'API ne soit établi. Dans 79% des cas, elle a apporté un argument de valeur au diagnostic définitif. Dans son étude, le taux de positivité des sérologies n'a été que de 4% chez les greffés (un examen positif sur 24 tests), alors qu'il est de 30% chez les non greffés (37 examens positifs sur 125 tests).

Pour cet auteur, il est important de répéter les tests sérologiques une ou deux fois par semaine de façon systématique, pendant la période d'hospitalisation des patients à risque.

Pour la détection des anticorps anti-*Aspergillus*, plusieurs techniques peuvent être mises en œuvre : hémagglutination indirecte, immuno-précipitation en milieu gélosé (immunodiffusion double d'Ouchterlony, immunoélectrophorèse, électrosynérèse), immuno-précipitation sur bande d'acétate de cellulose (électrosynérèse), Elisa (*enzyme linked immunosorbent assay*), immunofluorescence indirecte ou encore fixation du complément. Leur spécificité est correcte: on retrouve des valeurs supérieures à 72 % pour huit de ces techniques testées. En revanche, leur sensibilité est décevante dans les séries de patients présentant une aspergillose pulmonaire invasive : elle est autour de 30 %, probablement en raison d'une faible production d'anticorps liée à l'immunodépression ^[46].

Dans une stratégie de surveillance des patients dans les services à risque, notamment le service d'onco-hématologie, les séroconversions et les ascensions significatives du taux d'anticorps sur deux sérums successifs constituent un argument en faveur d'une aspergillose profonde ^[18].

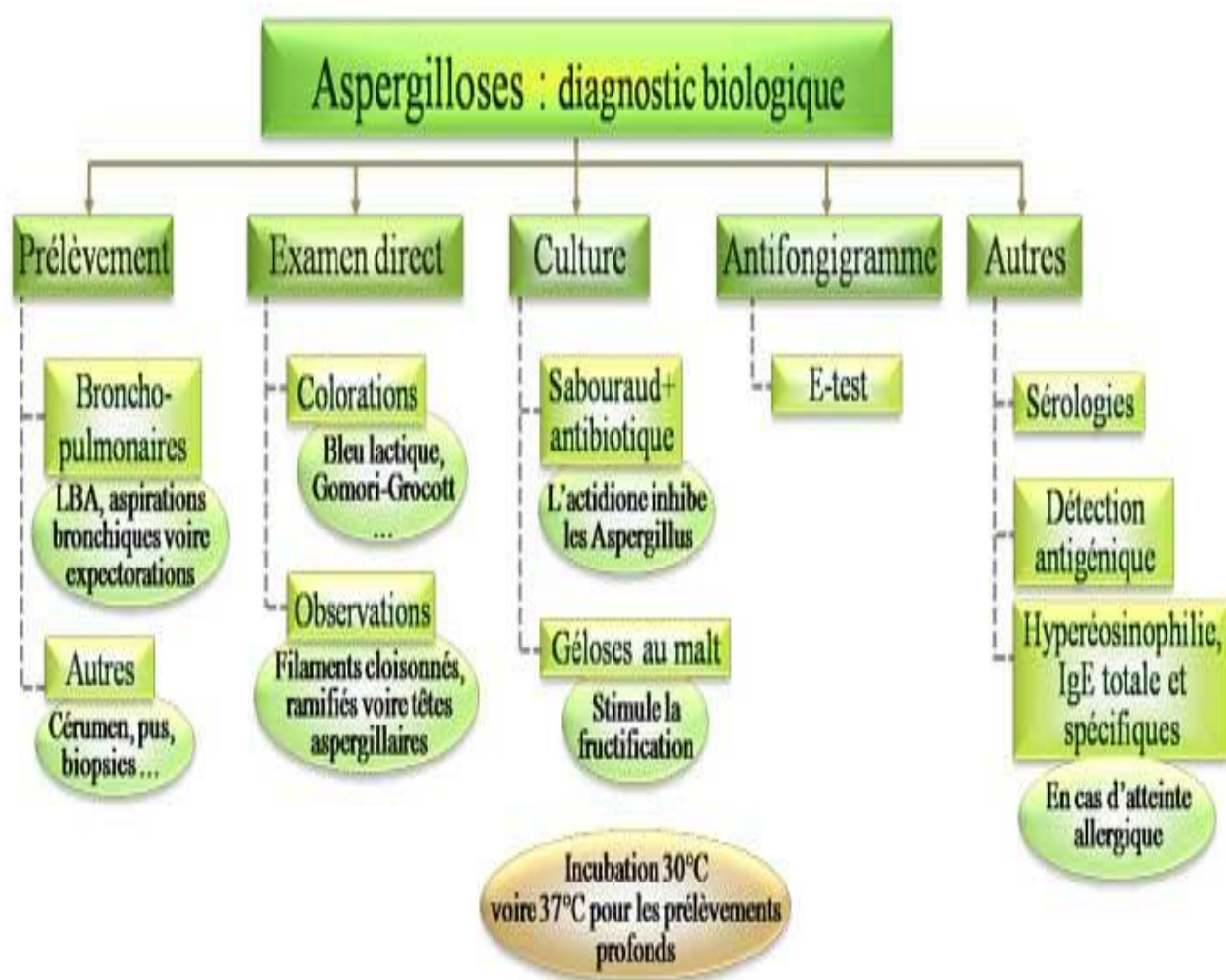


Figure 16 : démarche diagnostique de l'API ^[82]

Le diagnostic d'API est difficile à asseoir avec certitude, surtout chez un patient neutropénique. En effet, le plus souvent, l'*Aspergillus* est obtenu en culture à partir d'un prélèvement non stérile comme le LBA ou les expectorations. En raison du caractère ubiquitaire de ce champignon, il peut s'agir d'une véritable infection, d'une colonisation ou d'une contamination au moment de l'examen ou au niveau du laboratoire. C'est pourquoi de nombreuses définitions de catégories diagnostiques sont proposées par plusieurs auteurs. Les définitions proposées par l'ANAES ^[4] ont été élaborées par deux groupes internationaux (Invasive Fungal Infections Cooperative Group de l'EORTC et le National Institute of Allergy and Infectious Diseases-Mycosis Study Group) :

Trois groupes d'arguments ont ainsi été instaurés : Facteurs d'hôtes, arguments microbiologiques, arguments cliniques et radiologiques.

Trois niveaux de preuve sont également identifiés :

- **aspergillose invasive prouvée** : existence d'un critère histologique (présence de champignons filamenteux au sein d'une lésion tissulaire) et identification en culture à partir d'un site stérile;
- **aspergillose invasive probable** : facteur lié à l'hôte et un critère clinique/radiologique majeur de localisation viscérale (par exemple, infiltrat pulmonaire avec présence d'un halo, d'un croissant gazeux ou d'une cavité au sein d'une condensation) ou deux mineurs (par exemple, symptômes d'infection respiratoire basse) et un critère microbiologique ;
- **aspergillose invasive possible** : facteur lié à l'hôte et un critère clinique/radiologique majeur de localisation viscérale (ou deux mineurs) **ou** un critère microbiologique ^[46].

Critères EORTC ^[78]

❖ *Critères lié à l'hôte* :

- Neutropénie ($< 0,5 \times 10^9$ PN/L depuis plus de dix jours) contemporaine de la survenue de l'infection fongique présumée ;
- Fièvre > 96 heures malgré antibiothérapie large spectre ;
- Température $> 38^\circ\text{C}$ avec chimiothérapie présente ou récente (< 30 j) ;

- Réaction du greffon contre l'hôte « GVHD »
- allogreffe de moelle ;
- corticothérapie prolongée (équivalent au minimum à 0,3 mg/kg de prednisone pendant plus de trois semaines) à l'exclusion des patients traités pour une aspergillose bronchopulmonaire allergique ;
- traitements immunosuppresseurs dirigés contre les lymphocytes T datant de moins de 90 jours : cyclosporine, inhibiteurs du TNF- α , analogues nucléosiques ;
- immunosuppression génétique (ex : maladie granulomateuse chronique familiale).

❖ *Critères cliniques :*

Infections pulmonaires

Critères majeurs :

- Signe du halo ;
- Signe du croissant gazeux ;
- Cavitation.

Critères mineurs :

- Toux, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie ;
- Frottement pleural ;
- Épanchement pleural.

Infections sinusiennes

Critères majeurs :

- Évidence radiologique d'envahissement des sinus.

Critères mineurs :

- Signes cliniques de sinusite : écoulement nasal, encombrement ;
- Ulcération nasale, épistaxis ;

- Œdème périorbitaire ;
- Douleur des sinus maxillaires ;
- Perforation du palais.

❖ ***Critères microbiologique :***

- Mise en évidence du champignon (cytologie positive, examen direct positif, culture positive) : crachat, LBA, aspiration bronchique ou sinusale avec au moins un des éléments suivants :
- mise en évidence indirecte du champignon :
 - GM détecté dans le sérum (sur au moins deux prélèvements) : sérum, LBA ou LCR,
 - β -D glucane détecté dans le sérum.
 - Examen direct/cytologie positifs sur liquide normalement stérile (LCR, plèvre).

V.4 Stratégies thérapeutiques de l'aspergillose pulmonaire invasive :

Définition des types de traitements antifongiques :

En raison de l'absence de consensus au niveau des définitions utilisées pour caractériser les différents modes de traitements antifongiques, l'analyse de la littérature relative à la prophylaxie, au traitement empirique et au traitement préemptif est difficile.

Pendant plusieurs décennies, l'amphotéricine B et les autres polyènes ont été les seuls agents disponibles ^[77]. Le développement de dérivés de l'imidazole, plus particulièrement le groupe des triazolés, nettement moins toxiques, a permis l'introduction de traitements empiriques précoces. L'introduction de dérivés triazolés de seconde génération et celle de nouvelles classes d'antifongiques à large spectre, telles que les échinocandines, ont considérablement renforcé les possibilités thérapeutiques. Leur excellente tolérance par rapport aux polyènes ouvre des perspectives intéressantes (traitements combinés).

Le choix d'un agent antifongique fait l'objet de nombreuses recommandations d'experts et de comités de consensus, périodiquement mises à jour, auxquelles ce chapitre ne saurait se substituer [27,40, 83]. Cependant, il est utile de revoir brièvement quelques-uns des éléments essentiels de chaque option thérapeutique.

Le fluconazole, l'amphotéricine B (AmB) désoxycholate, caspofungine et le voriconazole sont les options de traitement primaire. Leur efficacité a été démontrée par des études randomisées conçues pour les patients non neutropéniques. En revanche, pour les patients neutropéniques peu de données sont disponibles. Dans les grands essais randomisés, les patients neutropéniques ont été soit exclus ou ne représentaient qu'une faible proportion de la cohorte, il est difficile d'atteindre le même niveau de preuve que pour les patients non-neutropéniques [50].

Tableau 7: Définitions des modes de traitements antifongiques

Prophylaxie antifongique	Traitement antifongique empirique	Traitement antifongique préemptif
S'adresse aux patients sans API mais qui présentent des facteurs de risque de développer cette infection	S'adresse aux patients avec suspicion clinique d'API	S'adresse aux patients avec des signes évocateurs d'API

Polyènes

Avec l'amphotéricine B, dont l'expérience remonte à plus de 30 ans, les taux de réponse rapportés varient en fonction du terrain de 14 à 83 %.

Amphotéricine B deoxycholate

L'amphotéricine B dispose d'un très large spectre d'activité antifongique qui englobe pratiquement toutes les levures et champignons filamenteux. Considérée comme agent fongistatique, il est nécessaire d'atteindre une dose cumulative de 1 à 2 g contre la plupart des champignons. Les effets secondaires, liés à l'administration et à la fonction rénale, sont pratiquement inévitables (50 à 90 %). La prolongation de la durée d'administration, de 6 à 24 heures, permet de réduire l'incidence de ces effets secondaires, mais nécessite la présence d'une voie veineuse dédiée et la perfusion de grandes quantités de liquide ^[39].

Certains auteurs préconisent une administration alternée, un jour sur deux, ou un traitement combiné avec la 5-flucytosine de manière à réduire les doses quotidiennes ^[27].

Formes lipidiques de l'amphotéricine B

Des traitements physicochimiques permettent d'associer l'amphotéricine à des complexes lipidiques ou encore à des lipides particuliers. Bien que les effets secondaires de type néphrotoxicité soient effectivement moins fréquents avec ces composés, comparés à ceux de l'amphotéricine B déoxycholate pour une efficacité identique ^[109], les coûts considérables de ces préparations ont conduit la plupart des experts à recommander de restreindre leur utilisation aux situations dans lesquelles les patients sont soit réfractaires, soit intolérants aux traitements conventionnels ^[27, 105].

Tableau 8 : Pharmacologie des antifongiques : polyènes et dérivés

(adapté de ^[39, 77, 105])

	Amphotéricine B deoxycholate	Nystatine liposomale	Amphotéricine B complexes lipidiques	Amphotéricine B dispersion colloïdale	Amphotéricine B liposomale
Spectre					
Aspergillus spp.	+++ ^a	++	+++	+++	+++
Effets secondaires	70-90 % ^b	15-30 %	20-40 %	20-40 %	15-30 %
Frissons	+++	+	++	++	++
Digestifs	+	+	+	+	+
Hépatiques	+	+	+	+	+
Rénaux	+++	+	++	++	+
Autres	Anaphylaxie 1 %				±
Pharmacocinétique					
Pharmacopée	Dispersion colloïdale	Liposomes monolamelaires	Complexes substance-lipidique	Particules colloïdales en suspension	Liposomes monolamelaires
Dose de charge	Non	Non	Non	Non	Non
Dosage (par jour)	0,5-1,5 mg.kg ⁻¹ en 1-6 heures	0,24-4 mg.kg ⁻¹ en 0,5-1 heure	5 mg.kg ⁻¹ en 1-2 heures	3-4 mg.kg ⁻¹ en 1-2 heures	3-6 mg.kg ⁻¹ en 0,5-1 heure
Voie d'administration	Intraveineuse	Intraveineuse	Intraveineuse	Intraveineuse	Intraveineuse
Demi-vie (heures)	15-24 ^c	5	24	28	174
Voie d'élimination	In situ	Inconnue	Inconnue	Inconnue	Inconnue
Pic plasmatique (mg/ml)	0,5-2,0	4-9	Inconnue	Inconnue	7-57
Liaison protéique	91-95 %	90 %	1,0-2,0	1,0-2,0	90 %
Volume de distribution	4 l.kg ⁻¹	10 l.kg ⁻¹	90 %	90 %	131 l.kg ⁻¹
Pénétration du SNC	< 10%	<10 %	173 l.kg ⁻¹	4 l.kg ⁻¹	<10 %
			<10 %	<10 %	

^a Activité antifongique limité contre *A. terreus*.^b Des manifestations liées à l'administration sont rapportées dans 70-90 % des cas. Elles comprennent des nausées, des vomissements, de la fièvre, des frissons, des douleurs au site d'injection, des troubles gastro-intestinaux, des thrombophlébites, des bronchospasmes, des hypotensions et des troubles du rythme cardiaque. Un prétraitement par acétaminophène, diphénhydramine, chlorphéniramine, mépéridine ou des corticoïdes peuvent aider à réduire l'incidence et la sévérité de ces manifestations. Une diminution de la vitesse de perfusion et une prolongation de la durée d'administration jusqu'à six heures peuvent également limiter ces manifestations. Une toxicité rénale se développe chez 25-80 % des patients traités. Essentiellement liée à une vasoconstriction rénale avec une diminution secondaire de la filtration glomérulaire, cette toxicité se manifeste sous la forme d'une tubulopathie avec perte d'importantes quantités de potassium et de magnésium. Cette toxicité progresse irrémédiablement vers une insuffisance rénale aiguë si les doses administrées ne sont pas réduites. Une charge importante en chlorure de sodium (jusqu'à 150 mmol j⁻¹) peut limiter la sévérité de la tubulopathie ^[48, 77].^c la demi-vie d'élimination de l'organisme est d'environ 15 jours.

5-flucytosine

Convertie en fluoro-uracile, la flucytosine est incorporée dans les acides nucléiques, messagers fongiques ; elle bloque la synthèse des protéines d'une large variété de champignons. Associée au développement rapide de résistance, la flucytosine est utile en combinaison avec d'autres antifongiques ; son administration est recommandée par de nombreux experts dans le traitement d'atteintes particulièrement sévères, telles que celles du système nerveux central. Des cas d'insuffisance hépatique aigue, une myélotoxicité potentiellement létale et l'absence d'étude clinique randomisée expliquent que cet agent ne soit actuellement que rarement utilisé^[27, 105].

Dérivés de l'imidazole

Les dérivés de l'imidazole ont ouvert une ère nouvelle dans le traitement des infections fongiques. Ils inhibent sélectivement le cytochrome P450 fongique, provoquant une diminution de la synthèse des ergostérols membranaires. Ils sont toutefois caractérisés par une biodiversité aléatoire et à l'origine de nombreuses interactions rendant leur utilisation parfois délicate.

Itraconazole

L'Itraconazole possède un large spectre antifongique comprenant la plupart des levures et champignons filamenteux. Les taux de réponse varient de 39 à 63 %. Cependant, la biodisponibilité non prédictible des formes encapsulées et la mise à disposition tardive d'une forme parentérale ont largement contribué à limiter son utilisation^[111, 113].

Voriconazole

Le Voriconazole est un dérivé triazolé de seconde génération, structurellement proche du Fluconazole, disposant d'un spectre antifongique élargi incluant les souches résistantes de *Candida*, *Aspergillus* et la plupart des autres champignons pathogènes, tels que *Blastomyces*, *Fusarium* et *Penicillium* ^[80]. Disponible par voie parentérale et orale, le Voriconazole s'est imposé comme traitement de premier choix pour toutes les formes d'aspergilloses invasives. Chez les patients traités par Voriconazole, des effets secondaires visuels transitoires, entièrement réversibles, sont survenus dans 20 à 40% des cas et une perturbation des tests hépatiques dans 5 à 15% ^[16].

L'efficacité du Voriconazole pourrait être influencée par une pharmacocinétique non linéaire (c'est-à-dire une modification du dosage se traduisant par une modification non proportionnelle de la concentration sérique) et un polymorphisme important du cytochrome CYP2C19, impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments. La vérification des taux plasmatiques peut permettre de les ajuster entre 1-2 et 6 mg/l dans les situations où le pronostic vital est en cause ^[76, 94]. Le Voriconazole est ainsi le traitement de choix des API. Sa supériorité sur l'Amphotéricine B conventionnelle est démontrée aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance, quelle que soit la cause de l'immunodépression, le site de l'infection, le taux de PNN ou le niveau de certitude de l'infection aspergillaire (prouvée ou probable). La posologie est de 2 x 6 mg/kg le premier jour puis 2 x 4 mg/kg les jours suivants par voie IV et, pour la voie orale, 2 x 400 mg le premier jour puis 2 x 200 mg/j les jours suivants (pour un adulte de 40 Kg). La durée du traitement est toujours longue et varie selon l'évolution de l'état immunitaire et la réponse thérapeutique.

Posaconazole

D'autres dérivés triazolés de seconde génération ont été développés ^[80]. Disponible par voie orale uniquement, le Posaconazole semble progressivement s'imposer comme agent prophylactique de première ligne des aspergilloses invasives chez les patients sévèrement immunodéprimés.

Echinocandines

Les échinocandines inhibant la synthèse des 1,3- β -glucane de la paroi cellulaire de la plupart des champignons sont une classe d'antifongiques nouvellement développée. Elles sont fongicides contre une large variété de champignons [29, 92]. Avec des taux de mortalité pour la première fois inférieurs à 30 %, il est possible que ces agents représentent un réel progrès dans le traitement des infections fongiques invasives.

Caspofungine

Cette molécule fongistatique vis-à-vis d'*A. fumigatus* est indiquée dans le traitement de seconde intention des aspergilloses invasives réfractaires ou aux différentes formes d'Amphotéricine B et/ou Itraconazole. Son spectre d'activité envers les autres moisissures est peu connu. Son administration est intraveineuse à la posologie de 70 mg le premier jour puis de 50 mg/j les jours suivants. Le profil de tolérance de cette molécule est particulièrement satisfaisant. Une évaluation a pu être menée chez 83 patients ayant reçu au moins une dose du produit parmi les 90 inclus. La majorité (80 %) était en échec d'un traitement préalable. Seuls 23% étaient neutropéniques à l'inclusion. Vingt-cinq pour cent étaient allogreffés. Le taux de réponse global était de 44,6 % dont 39,4 % en cas d'atteinte réfractaire et de 75 % en cas d'intolérance ($p = 0,3$). La réponse était de 41,7 % pour les hémopathies malignes contre 14,3% chez les allogreffés ($p < 0,1$), 26,3% chez les neutropéniques et 50% chez les non-neutropéniques [3].

Micafungine

L'activité de la Micafungine contre l'aspergillose invasive a été mise en évidence dans des études non comparatives. La tolérance au cours de ces essais a été bonne, identique à celle du Fluconazole ou de la Caspofungine et supérieure à celle de l'Amphotéricine B liposomale. Les interactions médicamenteuses sont peu intenses et limitées (Sirolimus, Itraconazole et Nifédipine) [36].

Anidulafungine

Elle a montré une excellente activité in vitro contre plusieurs souches d'*Aspergillus* avec une action inhibitrice au niveau des sites de croissance cellulaire des hyphes. La particularité essentielle de l'Anidulafungine est au niveau de son métabolisme la distinguant des autres échinocandines : une dégradation chimique lente, absence de métabolisme hépatique et absence d'interaction significative avec les cytochromes P450, particulièrement la ciclosporine, le Tacrolimus, le Voriconazole et l'Amphotéricine B liposomale. Elle ne nécessite pas d'ajustement en cas d'insuffisance hépatique ou rénale quelle que soit la sévérité [88].

Traitements combinés

Compte tenu de la sévérité du pronostic des aspergilloses invasives et de la diversité actuelle des antifongiques à disposition, les traitements combinés font l'objet d'intenses recherches. Cependant, étant donné la grande variabilité des résultats in vitro, probablement en raison de l'absence de standardisation des méthodes, il est difficile d'en prédire l'efficacité dans les modèles animaux et chez l'homme [82, 89]. Il convient par ailleurs de demeurer prudent, comme le montre le cas particulier de la combinaison de polyènes et de dérivés azolés. Ces derniers inhibent la synthèse des ergostérols de la paroi cellulaire, cible principale de l'Amphotéricine B. cet antagonisme est confirmé dans un modèle animal d'aspergillose [57, 89]. Il n'est également pas validé en clinique où un effet additif est même possible.

Dans la stratégie thérapeutique de l'API, le traitement de référence bien que d'efficacité médiocre (estimée à environ 30% de réponses objectives [5]), reste l'Amphotéricine B intraveineuse à la posologie d'au moins 1 mg/kg/j chez le neutropénique [97]. Elle ne doit plus être utilisée de manière très prolongée (≤ 2 semaines), en raison de la fréquence des effets secondaires immédiats et du risque de néphrotoxicité. Celui-ci a pu être estimé à 29% avec un risque de décès accru dans certains sous groupes de malades ayant présenté une toxicité rénale [112]. Les alternatives thérapeutiques disponibles sont l'utilisation des dérivés lipidiques de l'Amphotéricine B, complexe lipidique (Abelcet®) ou forme liposomale (AmBisome®).

Ceux-ci ont démontré leur efficacité, qui n'est pas supérieure à celle de l'Amphotéricine B dans l'aspergillose invasive des patients neutropéniques et leur meilleure tolérance rénale ^[105]. L'Itraconazole est également une alternative thérapeutique ^[28] en l'absence de troubles digestifs et d'utilisation de médicaments interférant (inducteurs enzymatiques ou ceux dont le métabolisme est ralenti par l'azolé). Une dose de charge doit être administrée (600 mg/j pendant 72 h) relayée par une posologie de 400 mg/j avec dosage sérique à réaliser une huitaine de jours après le début du traitement. Celui-ci sera donc en pratique administré le plus souvent en relais, en association initiale avec un polyène pendant plusieurs jours ^[65]. On notera enfin que la chirurgie pulmonaire peut être indispensable au stade aigu de l'aspergillose invasive pour diminuer le risque hémorragique en cas de lésion fongique située à proximité des gros vaisseaux pulmonaires ^[19].

Les nouveaux antifongiques azolés (voriconazole et posaconazole, notamment) et les échinocandines (caspofungine notamment) vont élargir l'arsenal thérapeutique dans l'aspergillose invasive.

Dans notre étude, le traitement antifongique probabiliste a été instauré chez les trois cas d'API possible. Ce traitement fait appel à l'Amphotéricine B et le Voriconazole conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

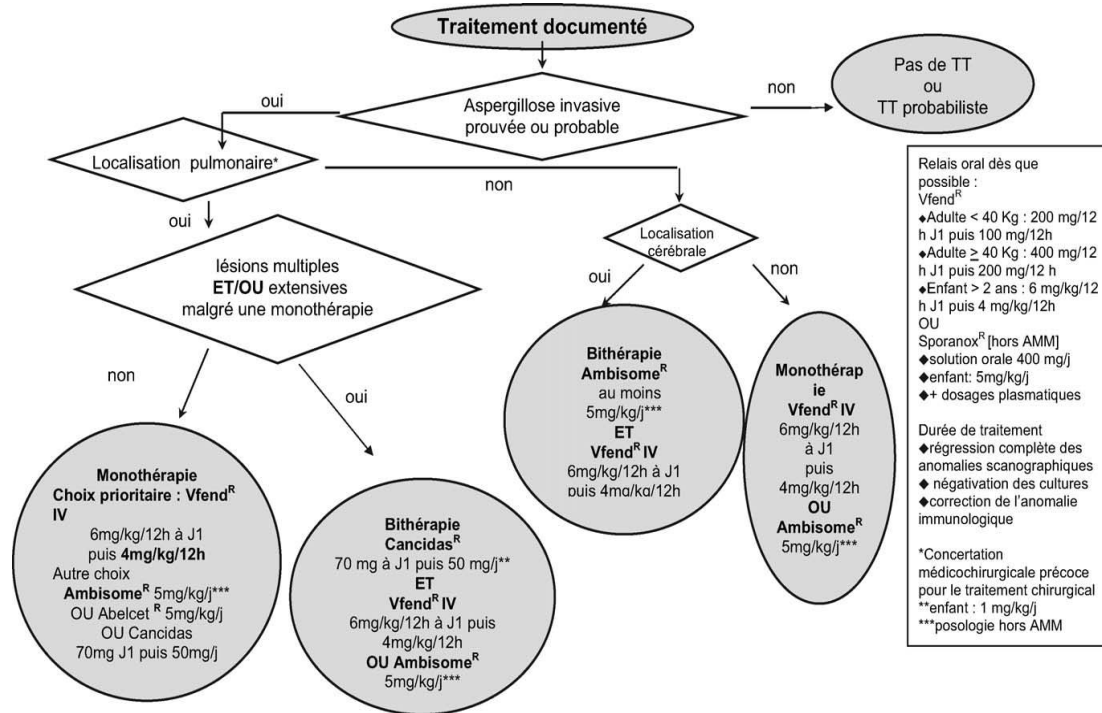


Figure 17: arbre décisionnel dans le traitement de l'API [3]

V.5 Stratégies préventives de l'aspergillose pulmonaire invasive :

Les stratégies préventives de l'API font appel à trois mesures d'efficacité inégale : isolement des personnes à haut risque d'infection dans un environnement protégé, chimioprophylaxie (primaire ou secondaire selon les cas) visant la prévention de la colonisation potentielle par *Aspergillus* et amélioration des moyens de défense de l'hôte (cytokines, transfusions granulocytaires)^[23].

V.5.1 Isolement dans un environnement protégé :

La prévention de l'aérocontamination repose sur des règles strictes d'hygiène et d'isolement des patients les plus à risque en milieu hématologique. Des recommandations issues de la conférence de consensus sur la prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés sont:

- ✓ Traitement de l'air associant trois procédés : insuffler un air dépourvu d'*Aspergillus* grâce à une filtration efficace ; empêcher la pénétration des spores aspergillaires à l'intérieur de la chambre grâce à la surpression et épurer rapidement l'air pollué à l'intérieur du local par un taux de renouvellement élevé, c'est le système des filtres HEPA (Haute Efficacité Particulaire de l'Air).
- ✓ Isolement dans des chambres individuelles, isolées des locaux de soins par un sas, avec un gradient de pression croissante entre local de soins, sas et chambre.
- ✓ Port d'une charlotte, d'un masque, d'une casaque, de couvre-chaussures et de gants pour toute personne pénétrant à l'intérieur du secteur protégé.
- ✓ L'eau et l'alimentation distribuées aux patients à haut risque doivent être exemptes de spores fongiques.

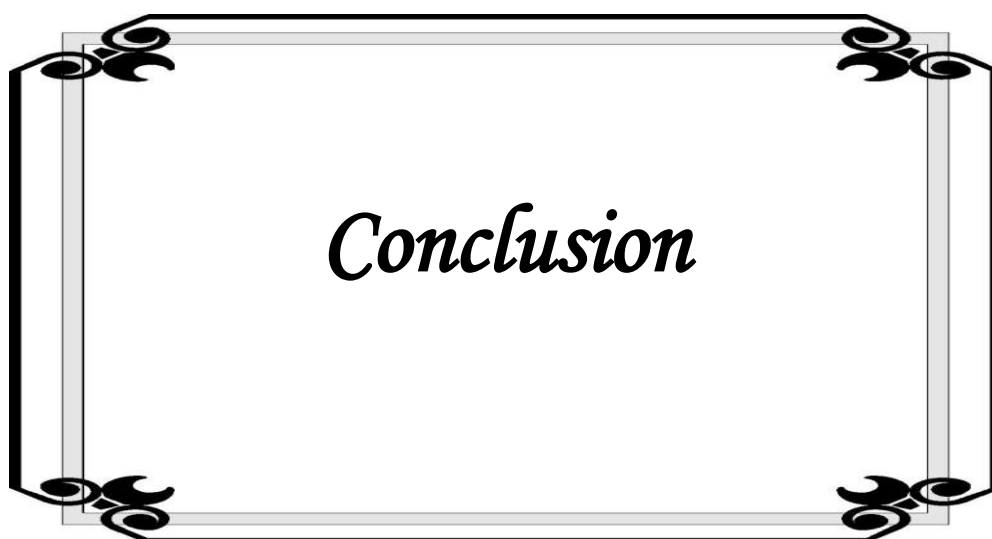
V.5.2 Chimio prophylaxie :

Les stratégies sont moins bien définies lorsque l'aspergillose pulmonaire invasive n'est que suspectée et qu'il n'existe aucun argument microbiologique ou scannographique. Il existe un consensus pour ne pas proposer de prophylaxie primaire à l'ensemble des patients à risque d'infection fongique car aucune n'a prouvé son efficacité. Une méta-analyse des résultats obtenus par 24 études incluant 2758 patients neutropéniques ayant reçu une chimio prophylaxie anti-aspergillaire à base d'amphotéricine B conventionnelle ou liposomale ou de dérivés azolés dont l'itraconazole, ne démontre aucun bénéfice de la chimio prophylaxie primaire. Par contre, la chimio prophylaxie secondaire a fait l'objet d'un consensus pour les patients à haut risque, mais ses modalités optimales restent à définir ^[23].

Le traitement empirique se différencie de la prophylaxie dans la mesure où seuls les patients à risque présentant une fièvre persistant malgré la prescription d'antibiotiques sont candidats. Cette attitude, très fréquente en hématologie chez les patients neutropéniques, repose sur des études anciennes qui préconisent l'addition d'antifongiques quand la fièvre persiste après 3 ou 5 jours selon les centres. Les difficultés diagnostiques n'ont fait que renforcer cette attitude, avec la crainte justifiée des cliniciens de méconnaître une infection fongique. L'amphotéricine B et sa forme liposomale étaient les seules molécules à avoir l'AMM dans cette indication de traitement empirique. ^[106] Tout récemment, la caspofungine a obtenu une extension d'AMM dans cette indication ^[107].

V.5.3 Immunomodulation :

Modifier le terrain, dont le déficit des moyens de défense joue un rôle essentiel dans l'évolution, est un volet considéré depuis de nombreuses années. L'utilisation de facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF, transfusion de globules blancs) n'a pas diminué la mortalité mais peut réduire la durée d'aplasie et permettre un meilleur suivi des cycles de la chimiothérapie. L'interféron gamma n'est vraiment utile que dans les granulomatoses septiques chroniques et les transfusions de neutrophiles sont encore du domaine de l'expertise ^[35].



Conclusion

CONCLUSION

Malgré les véritables progrès dans la prise en charge de l'API, elle reste l'infection la plus redoutable en hématologie clinique, non par sa fréquence, mais par le taux de mortalité trop élevé. Le pronostic dépend essentiellement de la précocité du diagnostic et du statut immunitaire du malade. Ainsi, un diagnostic précoce permet l'instauration rapide d'un traitement antifongique. Le diagnostic délicat de l'API reste le plus souvent possible grâce à un faisceau d'arguments, issu d'une collaboration étroite entre clinicien, radiologiste et biologiste. La détection du GM sérique, par technique Elisa, constitue un apport précieux pour le clinicien permettant le diagnostic précoce de la maladie.

A l'issu de ce travail, nous proposons la stratégie globale suivante pour un diagnostic précoce de l'API :

- Imagerie + mycologie du LBA
- Détection du GM dans le sérum par technique ELISA en bi-hebdomadaire chez les patients à risque. Ce test servira également dans le suivi thérapeutique de ces patients.
- Détection du GM dans le LBA par technique au latex.



Résumé

Résumé

Titre : Intérêt de la recherche de l'antigène galactomannane dans le diagnostic de l'aspergillose pulmonaire invasive : expérience du laboratoire de parasitologie mycologie de l'HMIM V.

Auteur : BEN FOUILA Fatima Zahra

Mots clés : Aspergillose pulmonaire invasive □ galactomannane □ neutropénie □ hématologie clinique □ Elisa.

Introduction : l'aspergillose pulmonaire invasive est l'infection fongique la plus redoutable dans les services d'hématologie clinique. L'incidence de l'API est en augmentation et la mortalité reste très élevée, malgré le progrès notable de la thérapeutique, qui est due au retard du diagnostic. La précocité du diagnostic et donc une prise en charge thérapeutique adaptée permettent d'améliorer le pronostic de cette infection.

Le but de notre étude est d'évaluer l'intérêt de la recherche de l'antigène galactomannane dans le diagnostic précoce de l'aspergillose pulmonaire invasive.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective observationnelle menée sur six mois (septembre 2010 à mars 2011) au service d'hématologie clinique de l'HMIMV. Pour dépister précocement les cas d'API, nous avons systématiquement réalisé, sur les sérums des patients neutropéniques hospitalisés dans le secteur protégé du service d'Hématologie Clinique, un dosage du galactomannane aspergillaire par technique Elisa (Platelia *Aspergillus*, BioRad®) en bihebdomadaire. Les résultats sont exprimés en index.

Résultats : Durant la période d'étude, 10 patients ont été inclus. Sept hommes et trois femmes, d'âge moyen 37,3 ans. Les facteurs de risques retrouvés chez patients sont ceux rapportés dans la littérature, la neutropénie profonde étant le facteur majoritaire. Sur les 27 prélèvements effectués, 6 sérums ont été positifs (index > 0,5). D'après les critères EORTC, les trois patients présentaient une API possible. La sensibilité du test était de 94%, la spécificité étant de 92%.

Conclusion : Le diagnostic d'API est un diagnostic difficile, souvent posé tardivement. La détection du GM sérique et/ ou dans le LBA reste la méthode la plus recommandée pour le diagnostic précoce chez les patients immunodéprimés ainsi que pour le suivi thérapeutique.

Abstract

Title: Interest of galactomannan antigen detection in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: laboratory of parasitology mycology HMIM V's experience.

Keywords: invasive pulmonary aspergillosis □ galactomannan □ neutropenia □ clinical hematology □ diagnosis □ ELISA.

Author: BEN FOUILA Fatima Zahra

Introduction: Invasive pulmonary aspergillosis is the most redoubted infection in clinical hematology services. The incidence of the API is increasing and the mortality remains very high despite the significant progress of therapy, which is due to delayed diagnosis. Early diagnosis and, therefore appropriate therapeutic management, can improve the prognosis of this infection.

The purpose of our study was to evaluate the usefulness of the search for galactomannan antigen in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis.

Materials and methods: This is a prospective observational study conducted over six months (September 2010-March 2011) in Clinical Hematology service of the IMHM V. For early detection of API's cases, we have systematically performed on the serum of neutropenic patients, hospitalized in the Protected Sector of Hematology Clinical Service, a dosage of *Aspergillus* galactomannan by ELISA (Platelia1 *Aspergillus*, BioRad ®) twice a week. The results are expressed as indexes.

Results: 10 patients were included, 7 men and 3 women, mean age 37.3 years. The risk factors found in patients are those reported in the literature, profound neutropenia is the majority factor. Of the 27 withdrawals, 6 serums were positive (index > 0.5). According to the EORTC criteria, three patients had a possible API. Test sensitivity was%, specificity was 92%.

Conclusion: The diagnosis of IPA is difficult, often made late. The detection of GM in serum and / or BAL remains the most recommended method for early diagnosis in immunocompromised patients and therapeutic monitoring.

ملخص

العنوان : أهمية البحث عن مستضد الغالاكتومانان في تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازية : تجربة مختبر علم الفطريات و الطفيليات بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

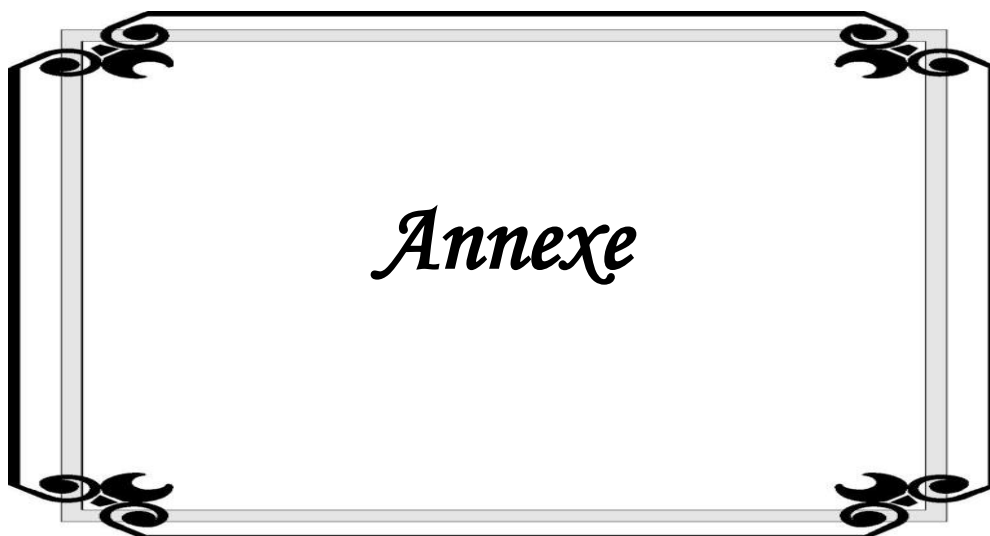
من طرف : فاطمة الزهراء بنفويلة

الكلمات الأساسية : داء الرشاشيات الرئوي الغازية □ □ قلة العدلات □ أمراض الدم السريرية □ Elisa

مقدمة : يعتبر داء الرشاشيات الرئوي الغازية أكثر الالتهابات الفطرية خطورة في قسم أمراض الدم السريرية. فقد لوحظ ارتفاع في عدد حالات الإصابة و عدد الوفيات خلال السنوات الأخيرة على الرغم من تقدم وسائل العلاج ، والذي يرجع إلى تأخر التشخيص. ويمكن التشخيص المبكر و بالتالي تقديم العلاج المناسب لذلك من تحسين تطور حالات هذا المرض.

المواد والأساليب : يتعلق الأمر بدراسة استطلاعية أجريت على مدى ستة أشهر (من سبتمبر 2010 إلى مارس 2011) بقسم أمراض الدم السريرية بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط . للكشف المبكر عن حالات داء الرشاشيات الرئوي الغازية ، قمنا بأخذ عينات مصل من مرضى قسم أمراض الدم السريرية بالمستشفى ، تحديدا بوحدة العناية المركزة، الذين يعانون من قلة العدلات ، مرتين في الأسبوع و ذلك من اجل البحث عن الغالاكتومانان باستخدام تقنية Elisa (Platelia) (BioRad ®) في إطار تشخيص. عبر عن النتائج المحصل عليها على شكل مؤشرة.

النتائج : شملت الدراسة 10 مريضى منهم سبعة رجال و ثلاث نساء، متوسط العمر هو 37.3 سنة. عوامل الخطر الموجودة لدى المرضى هي تلك التي ذكرت في المراجع ، و قلة العدلات هو العامل السائد . من بين 27 عينة أخذت، 6 أمصال كانت ذات مؤشر إيجابي (> 0.5) و وفقا للمعايير EORTC، ثلاثة مرضى ممكن أن يكونوا يعانون من داء الرشاشيات الرئوي الغازية. قدرت حساسية هذا الاختبار 94%، و خصوصيته ب 92%.



ANNEXE: Fiche d'exploitation

Incidence de l'API en hématologie clinique

Détails des patients : patient code n° : Age : Sexe : M F

1.0 Date d'hospitalisation .../.../.....

1.1 Date d'admission dans les unités de soins intensifs .../.../.....

1.2 Présence de la candidose invasive avant l'admission dans l'ICU OUI NON date .../.../.....

1.3 Apache score :

1.4 Durée d'hospitalisation jusqu'à détection de l'infection fongique (jours) :

1.5 Sites de l'infection fongique :

LES PATHOLOGIES SOUS JACENTES

2.1 Pancréatite

2.2 VIH

2.3 Transplantation d'organes solides : date .../.../...

2.4 Les hémopathies malignes date .../.../.....

2.5 Tumeur solide : date .../.../.....

2.6 Maladie rhumatologique : date .../.../.....

2.7 Autres : date .../.../.....

LES FACTEURS DE RISQUE

3.0 Antibiotique à spectre élargi Corticothérapie

3.1 Immunosuppresseurs Brûlures

3.2 Nutrition parentérale (jours) :

3.3 Dialyse Hémodialyse Hémofiltration autre :

3.4 Ventilation assistée (jours) :

3.5 KT veineux central KT artériel Sonde urinaire autre :

3.6 Neutropénie

3.7 Hémopathie maligne

LE DOSAGE DU GM

4.0 Date du premier prélèvement.../.../.....

4.1 Nombre de prélèvements effectués.....

4.2 Nombre de prélèvements positifs.....

TRAITEMENT

5.0 Antifongique systémique prophylactique oui non

Le médicament : Durée du traitement prophylactique:.....

5.1 Traitement initial de l'API oui non

Le médicament : Durée traitement thérapeutique :

ASPERGILLOE PULMONAIRE INVASIVE

6.1 Prouvée :

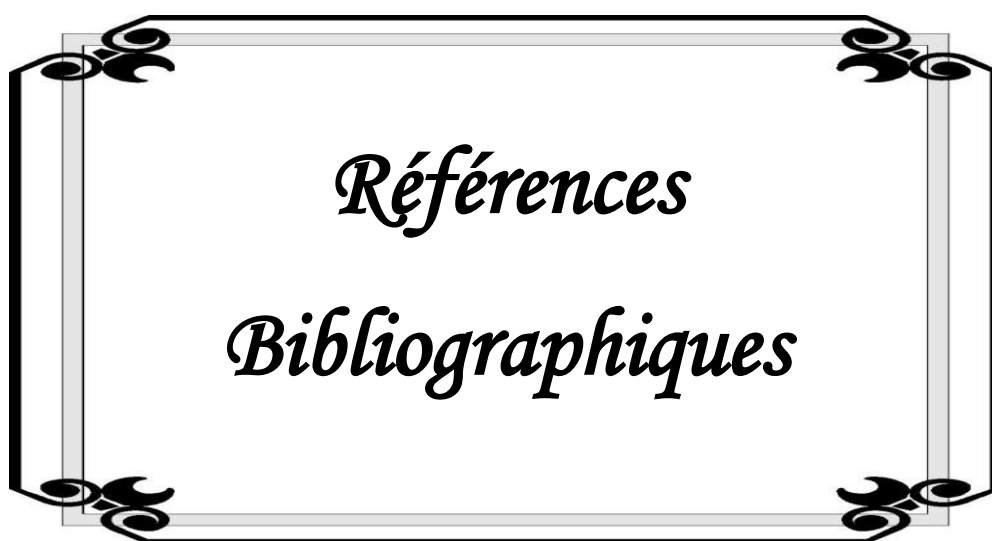
6.2 Probable :

6.3 Possible :

EVOLUTION

Vivant Décédé date .../.../.....

perdu de vue



Références
Bibliographiques

- [1] **Adam O, Auperin A, Wilquin F, et al.** Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive *Aspergillus* galactomannane antigen test results for patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* **2004**; 38: 917 – 920.
- [2] **Ader F, Nseir S, Guery B, Tillie-Leblond I.** Aspergillose pulmonaire aiguë invasive et pathologies pulmonaires chroniques. *Rev Mal Respir* **2006**; 23: 6S11-6S20
- [3] **Alfandari S, Leroy O, de Botton S, et al.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à *Aspergillus* sp. chez le patient immunodéprimé. Recommandations du CHRU de Lille. *Médecine et maladies infectieuses* **2005**; 35 : 121–134.
- [4] **Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé).** Conférence de consensus sur la prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (hématologie, transplantation). *Institut Pasteur, Paris*, 21 mars **2000**. (<http://www.anaes.fr>).
- [5] **André MH, Jarrin I, Lortholary O.** Chimio prophylaxie de l'aspergillose invasive chez les malades immunodéprimés. *Hygiènes* **2000**; 8: 389-97.
- [6] **Ansorg R, van den Boom R, and Rath PM.** Detection of *Aspergillus* galactomannane antigen in foods and antibiotics. *Mycoses* **1997**; 40: 353–357.
- [7] **Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B.** Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *J Clin Infect Dis* **2002** ; 34 : 7-14.
- [8] **Aubry A, Porcher R, Bottero J, et al.** Occurrence and Kinetics of False-Positive *Aspergillus* Galactomannan Test Results following Treatment with β Lactam Antibiotics in Patients with Hematological Disorders. *Journal of Clinical Microbiology*, **2006**: 389–394.
- [9] **Augusti C, Rano A, Fillela X, Gonzalez J, Moreno A, Xaubet A, Torres A.** Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. *Chest* **2003** ; 123 : 488-98.

- [10] **Bailly E, Provôt S, Kujas P, et al.** Interférence des beta-lactamines sur le dosage de l'antigène Galactomannane aspergillaire sérique : évaluation et conduite au CHU de Tours. Congrès SNPHPU **2004**.
- [11] **Barczyk A, Sozanska E, Trzaska M, Pierzchala W.** Decreased levels of myeloperoxidase in induced sputum of patients with COPD after treatment with oral glucocorticoids. *Chest* **2004** ; 126 : 389-93. *Erratum in Chest* **2005** ; 127 : 415.
- [12] **Blot F.** Pronostic des infections en oncohématologie. *Réanimation* **2003**. 12: 235–247.
- [13] **Bocquet P, Patris S, Dumartin C, Gotto S, Rykner G, Brücker G.** Aspergillose invasive humaine. *Ann Med Interne* **1995** ; 146 : 79-83 .
- [14] **Bodey GP, Vartivarian S.** Aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1989**; 8: 413–37.
- [15] **Bougharf A.** Les Aspergillomes et Aspergilloses pulmonaires invasives : Données de la littérature et Enquête prospective à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V – Rabat Thèse Pharmacie. N°20/**2008**.
- [16] **Boyd AE, Modi S, Howard SJ, et al.** Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* **2004**; 39: 1241-4
- [17] **Bretagne S, Marmorat-Khuong A, Kuentz M, et al.** Serum *Aspergillus* galactomannan antigen testing by sandwich ELISA: practical use in neutropenic patients. *J Infect* **1997**; 35: 7–15.
- [18] **Brun S, Bouchara JP, Chabasse D.** Diagnostic au laboratoire des mycoses profondes. *Revue Française des Laboratoires janvier* **2004**, N° 359.
- [19] **Caillot D, Casanovas O, Couaillier J F et al.** Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* **1997**; 15: 139-47.
- [20] **Caillot D, Durand C, Casanovas O et al.** Aspergillose pulmonaire invasive des patients neutropéniques : Analyse d'une série de 36 cas: apport du scanner thoracique et de l'itraconazole . *Ann Med Interne* **1995** ; 146 : 84-90

- [21] **Carette MF, Isnard F, Mayaud C, et al.** Aspect radiologiques de l'aspergillose pulmonaire aigue invasive chez 18 malades immunodéprimés. *J Radiol* **1986** ; 67 : 381- 389.
- [22] **Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al.** Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* **2003**; 37: 382-9.
- [23] **Conférence de consensus.** Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (hématologie, transplantation). *Institut Pasteur - Paris*, 21 mars **2000**
- [24] **Cordonnier C, Cunningham I. Pneumonia.** In: **Bowden RA, Ljungman P, Paya CV**, editors. Transplant infections. Philadelphia: *Lippincott-Raven publishers*; **1998**. p. 105–20.
- [25] **Cordonnier C, Herbrecht R.** In "Infections en hématologie". *Collection FMC*.
- [26] **Couch RB.** The effects of influenza on host defenses. *J Infant Dis* **1981** ; 144 : 284-291.
- [27] **Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA.** British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3: 230-40.
- [28] **Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al.** NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. *Am J Med* **1994**; 97: 135-44.
- [29] **Denning DW.** Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362: 1142-51.
- [30] **Denning DW, Stevens DA.** Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* **1990**;12: 1147–201.
- [31] Diagnostic biologique de l'Aspergillose invasive In "Guide des analyses spécialisées". *Elsevier Masson*, **2007**: 209.
- [32] **Diamond RD.** Inhibition of monocyte-mediated damage to fungal hyphae by steroid hormones. *J Infect Dis* **1983**; 147: 160.

- [33] **Doermann F, Accoceberry I, Well FX, et al.** Intérêt du dosage sérique de l'antigène galactomannane par méthodes ELISA chez les patients présentant un risque d'aspergillose invasive dans un service d'hématologie. *J Mycol Med* **2002**; 12 : 131-135.
- [34] **Donowitz GR, Harman C, Pope T, Stewart FM.** The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch intern Med* **1991** ; 151:701-4.
- [35] **Dupont B.** Aspergilloses invasives – Actualités thérapeutiques. *Réanimation* **2003** ; 12 : 221–226.
- [36] **Dupont B.** Micafungine. *Journal de Mycologie Médicale* **2010** ; 20 : 194-205.
- [37] **Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J, Cornely OA, Engert A, Hallek M.** Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol* **2008**.
- [38] **Epstein SM, Verney E, Miale TD , Sidransky H.** Studies of the pathogenesis of experimental pulmonary aspergillosis. *Am J Path* **1967**; 51: 769-84.
- [39] **Eriksson U, Seifert B, Schaffner A.** Comparison of effects of Amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* **2001**; 322: 579-82.
- [40] **Fluckiger U, Marchetti O, Bille J.** Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly* **2006**; 136: 477-63.
- [41] **Francis P, Lee JW, Hoffman A, et al.** Efficacy of unilamellar liposomal amphotericin B in treatment of pulmonary aspergillosis in persistently granulocytopenic rabbits: the potential role of bronchoalveolar D-mannitol and serum galactomannan as markers of infection. *J Infect Dis* **1994**; 169: 356–68.
- [42] **Gornet M, et al.** Epidémiologie des aspergilloses invasives en France: étude multicentrique sur 6 ans 1994-1999 dans 18 CHU de la région parisienne. *J Hosp Infect* **2002**; 51 : 288-296.
- [43] **Gangneux JP, Sophie Drogoul AS.** Infections fongiques invasives : nouvelles données épidémiologiques et écologiques. *Hématologie* **2008** ; 14 (spécial 4) : 5-11

- [44] **Gari-Toussaint M, Piens MA**, et le groupe de recherche sur les infections fongiques (GRIF). Diagnostic de l'aspergillose et des autres infections invasives à champignons filamenteux en hématologie. *Press Med* **2001**; 30: 1912-1917.
- [45] **Girois SB, Chapuis F, Decullier E, Revol BG**. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2005**; 24: 119-30.
- [46] **Grandière-Perez L, Penn P, Gardembas M and Boasson M**. Approche diagnostique non agressive de l'aspergillose pulmonaire invasive en hématologie. Analyse rétrospective d'une série de 16 cas. *Rev Med Interne* **2002** ; 23 : 259-66
- [47] **Hachem RY, Raad II, Afif CM et al**. An open, non-comparative multicenter study to evaluate efficacy and safety of posaconazole (SCH 56592) in the treatment of invasive fungal infections refractory to or intolerant to standard therapy. 40th Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy ICAAC, Toronto, Canada. September 17-20, **2000**: Abstract 1103.
- [48] **Harari S**. Current strategies in the treatment of invasive *Aspergillus* infections in immunocompromised patients. *Drugs* **1999**; 58: 621-31.
- [49] **Hennequin C**. Rôle du laboratoire dans le diagnostic et la prévention des infections fongiques. *Ann Fr Anesh Réanim* **2001**; 30: 1912-1917.
- [50] **Herbrecht R, Fluckiger U, Gachot B, et al**. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. *E J C Supplements* **2007**; 5: 49 –59.
- [51] **Hope WW, Walsh TJ, Denning DW**. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* **2005**; 5: 609-22.
- [52] **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al**. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* **2002**; 34: 730-51.
- [53] **Jacques Frija**. In "radiologie du thorax". *Elsevier Masson*, **2002** : pp 416-417.
- [54] **Jantz MA, Sahn SA**. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Crit Care Med* **1999**; 160 : 1079-1100.

- [55] **Jochelson MS, Atschuler J, Stomper PC.** The yield of chest radiography in febrile and neutropic patients. *Ann intern Med* **1986**; 105 : 708-9.
- [56] **Kibbler C.** Evolution de l'épidémiologie des candidoses et aspergilloses invasives. *Médecine et maladies infectieuses* **2007**; 37: 2-4.
- [57] **Kontoyiannis DP, Lewis RE.** Combination chemotherapy for invasive fungal infections: what laboratory and clinical studies tell us so far. *Drug Resist Updat* **2003**; 6: 257-69.
- [58] **Kontoyiannis DP, Bodey GP.** Invasive aspergillosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2002**; 21: 161–72.
- [59] **Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS.** Invasive Pulmonary Aspergillosis in acute leukemia: Characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* **1985** ; 157 : 611-4.
- [60] **Lanternier F, Lortholary O.** Aspergillose pulmonaire invasive en hématologie. *Rev Respir* **2001**; 18: 595-598.
- [61] **Latgé JP.** *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* **1999** ; 12 : 310-50.
- [62] **Latge JP, Kobayashi H, Debeaupuis JP, et al.** Chemical and immunological characterization of the extracellular galactomannan of *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* **1999**; 62:5424–5433.
- [63] **Le Conte P, Blanloeil Y, Germaud P, Morin O, Moreau P.** Aspergillose invasive en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* **1995** ; 14 : 198-208
- [64] **Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B et al.** Invasive Aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. French Cooperative Study Group on Aspergillosis in AIDS. *Am J Med* **1993** ; 95 : 177-87.
- [65] **Lortholary O, Tod M, Dupont B.** Antifongiques. In "Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Maladies Infectieuses" 8-004-M-10, **1999**, 21 p.

- [66] **Maertens J, Raad I, Sable C et al.** Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, AMB lipid formulations. 40th Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy ICAAC, Toronto, Canada. September 17-20, **2000**: Abstract 1103.
- [67] **Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M.** Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* **2001**; 97: 1604–10.
- [68] **Marr K A, Balajee S A, McLaughlin L et al.** Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* **2004**; 190: 641–49.
- [69] **Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, et al.** Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients : a cohort study. *Blood* **2003** ; 102 : 2768-76.
- [70] **Mc Neil MM, Nash SL, Hajjeh RA et al.** Trends in mortality due to invasive mycosis diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 641-7.
- [71] **Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE.** Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* **2004**; 4: 349–57.
- [72] **Metan G, Durusu M, and Uzun O.** False positivity for *Aspergillus* antigenemia with amoxicillin-clavulonic [sic] acid. *J Clin Microbiol* **2005**; 43: 2548–2549.
- [73] **Mokart D, Sannini A, Brun J P, Blache J L.** Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile, admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique. *Réanimation* **2008**; 17, 213-224.
- [74] **Mouy R, Vilmer E., Griscelli C.** Infection aspergillaire et granulomatose septique chronique. *Médecine et Maladie Infectieuses* **1984** ; 14 : 566-71.

- [75] **Palmer LB, Greenberg HE, Schiff MJ.** Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. *Thorax* **1991**;46:15–20.
- [76] **Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al.** Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* **2008**; 46: 201-11.
- [77] **Patel R.** Symposium on Antimicrobial agents. Part III. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* **1998**; 73: 1205-25.
- [78] **Paugam A, Baixench MT, Lebuissou A, Dupouy-Camet J.** Diagnostic de l'aspergillose bronchopulmonaire invasive : valeur du dosage du galactomannane dans le lavage bronchoalvéolaire de patients immunodéprimés. *Pathologie Biologie* **2010** ; 58 : 100–103.
- [79] **Penn P, Bouchara J P, Cimon B, De Gentile L, Chabasse D.** L'étape pré-analytique en parasitologie-mycologie: approche synthétique. *Rev Fr Lab* **1999**; 317: 47-55.
- [80] **Pfaller M A, Diekema D J, Messer S A, Boyken L, et al.** In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 78-83.
- [81] **Polak A.** The past, present and future of antimycotic combination therapy. *Mycoses* **1999**; 42: 355-70.
- [82] **Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte.** *Médecine et maladies infectieuses* **2004** : 13 p.
- [83] **Reginald E.** Greene Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. *Clin Infect Dis* **2007**; 44: 373–379
- [84] **Ribaud P, Chastang C, Latgé JP et al.** Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* **1999**; 28:322–30.
- [85] **Rohrlich P, Sarfati J, Mariani P, et al.** Prospective sandwich enzyme linked immunosorbent assay for serum galactomannan : early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis* **1996**; 15: 232-7.

- [86] **Safdar A.** Strategies to enhance immune function in hematopoietic transplantation recipients who have fungal infections. *Bone Marrow Transplantation* **2006**; 38: 327–337.
- [87] **Saliba F.** L'anidulafungine : état de la littérature. *Journal de Mycologie Médicale* **2010** ; 20 : 206-211.
- [88] **Schaffner A, Frick P G.** The effect of ketoconazole on amphotericin B in a model of disseminated aspergillosis. *J Infect Dis* **1985**; 151: 902-10.
- [89] **Schaffner A.** Therapeutic concentrations of glucocorticoids suppress the antimicrobial activity of human macrophages without impairing their responsiveness to gamma interferon. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 1755-64.
- [90] **Scheineberg MA, Blacklow NR, Goldstein AL, et al.** Influenza: response of T-cell lymphopenia to thymosin. *N Engl J Med* **1976** ; 294 : 1208-11.
- [91] **Scheinfeld N.** A review of the new antifungals: posaconazole, micafungin, and anidulafungin. *J Drugs Dermatol* **2007**; 6: 1249-51.
- [92] **Singh N, Obman A, Husain S, et al.** Reactivity of Platelia *Aspergillus* galactomannan antigen with piperacillin-tazobactam: clinical implications based on achievable concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48: 1989–1992.
- [93] **Smith J, Safdar N, Knasinski V.** Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50: 1570-2.
- [94] **Soubani AO, Chandrasekar PH.** The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988–99.
- [95] **Stankovic K, Sève P, Hot A, et al.** Aspergilloses au cours de maladies systémiques traitées par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs : analyse de neuf cas et revue de la littérature. *La revue de médecine interne* **2006**; 27: 813-827.
- [96] **Stevens D A, Kan V L, Judson M A et Coll.** Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2000**; 30: 696-709.

- [97] **Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, et al.** Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer* **2001**; 91:311–318.
- [98] **Swanink CM, Meis JF, Rijs AJ et al.** Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting *Aspergillus* galactomannan. *J Clin Microbiol* **1997**; 35:257–260.
- [99] **Torres HA, Rivero GA, Lewis RE, et al.** Aspergillosis caused by non-fumigatus *Aspergillus* species: risk factors and in vitro susceptibility compared with *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2003**; 46: 25-8.
- [100] **Urban Ph. Chevrolet J C, Schifferli J, Sauter E, COX.** Aspergillose pulmonaire invasive associée à une infection aiguë à virus influenza. *Rev Mal Resp* **1985** ; 2 : 255-57.
- [101] **Van der Velden WJ, Blijlevens NM et al.** Primary hepatic invasive aspergillosis with progression after rituximab therapy for a post transplantation lymphoproliferative disorder. *Ann Hematol* **2006** ; 85 : 621-3.
- [102] **Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, et al.** False-positive galactomannan Platelia *Aspergillus* test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:913–916.
- [103] **Walsh TJ, Shohal S, Petraitiene R, et al.** Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* **2004**; 42:4744–4748
- [104] **Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL.** Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* **1998**; 26: 1383-96.
- [105] **Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al.** Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* **2002**; 346: 255-34.

- [106] **Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR et al.** Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **2004**; 351: 1391-402.
- [107] **Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, et al.** Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. *J Infect Dis* **2003**; 188: 305–19.
- [108] **Washburn RG, Hammer CH, Bennet JE.** Inhibition of complement by culture supernatants of *Aspergillus fumigatus*. *J Infect Dis* **1986**; 154 : 945-951.
- [109] **Watson JG.** Problems of infection after Bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* **1983** ; 36 : 683-92
- [110] **Willems L, Van der Geest R, de Beule K.** Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther* **2001**; 26: 159-69.
- [111] **Wingard JR, Kubillis P, Lee L et al.** Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* **1999**; 29: 1408-10.
- [112] **Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH.** Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* **2003**; 138: 705-13.
- [113] **Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.** Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* **2003**; 36: 1103-10.
- [114] **Yong RC, Bennett JE.** Aspergillosis. The spectrum of the disease in 98 patients. *Medecine* **1970** ; 49 : 147-173.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.

قسم الصيدلي

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و اعترف لهم بالجميل و
أبقى دوما وفية لتعاليمهم

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية و ألا اقصر
أبدا في مسؤوليتي و واجباتي تجاه المريض و كرامته الإنسانية

أن التزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب السلوك و الشرف و
كذا بالاستقامة و الترفع

ألا افشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد اطلع عليها أثناء القيام بمهامي و ألا
أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف
بالتزاماتي

و الله على ما أقول شهيد.

**أهمية البحث عن مستضد الغالاكتومانان
في تشخيص داء الرشاشيات الرئوي الغازية:**
تجربة مختبر علم الفطريات و الطفيليات بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : فاطمة الزهراء بنفوييلة
الزادة في 25 ابريل 1986 بالقطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: داء الرشاشيات الرئوي الغازية – قلة العدلات – أمراض الدم السريرية
– الغالاكتومانان – Elisa

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد : محمد مقدم أستاذ في علم الدم السريري
مشرف	السيد : بدر الدين ليموني أستاذ في علم الطفيليات و القطريات السيدة : وفاء اللوكي أستاذة في علم الطفيليات و القطريات
أعضاء	السيد : كمال الدخسي أستاذ مبرز في علم الدم السريري السيد : عبد القادر بلمكي أستاذ في علم الدم