

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

**ANNEE: 2013**

**THESE N°: 145**

**LES PRINCIPALES INFECTIONS  
EN ONCOHEMATOLOGIE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : 29 mai 2013*

**PAR**

**Mr. Hamza ETTAHRI**

*Né le 17 Novembre 1987 à Rabat*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Candidose – Immunodépression – Neutropénie – Oncohématologie –  
Pneumopathie.

**JURY**

**Mr. H. ERRIHANI**

Professeur d'Oncologie Médicale

**PRESIDENT**

**Mme. S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

**RAPPORTEUR**

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

}

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

اللهم  
صادق  
العظيم

سورة البقرة: الآية: 32

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء

من كل داء وسقم



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

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur 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  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
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 :***

**Mars, Avril et Septembre 1980**

1.

**Mai et Octobre 1981**

|    |                          |                             |
|----|--------------------------|-----------------------------|
| 2. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 3. | Pr. TAOBANE Hamid*       | Chirurgie Thoracique        |

**Mai et Novembre 1982**

|    |                              |                        |
|----|------------------------------|------------------------|
| 4. | Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 5. | Pr. BENSOUHA Mohamed         | Anatomie               |
| 6. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique   |
| 7. | Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie            |

**Novembre 1983**

|    |                               |                |
|----|-------------------------------|----------------|
| 8. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie |
| 9. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie   |

**Décembre 1984**

|     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 10. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 11. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 12. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 13. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 14. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

### Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENS Aid Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie



### Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
22. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

### Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADN AOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed\*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

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

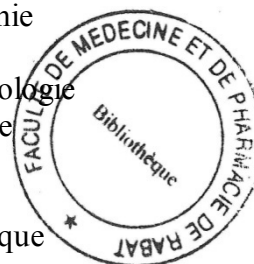
### Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
48. Pr. BENS OUDA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina
50. Pr. BEZZAD Rachid

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique



#### Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUDA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss\*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Noureddine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad
87. Pr. HADRI Larbi\*
88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan
90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie

92. Pr. MOUDENE Ahmed\*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

#### Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed\*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed\*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

#### Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAoui Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amokrane\*
116. Pr. CHAARI Jilali\*
117. Pr. DIMOU M'barek\*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
119. Pr. EL MESNAoui Abbas
120. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid\*
124. Pr. IBEN ATTIA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz
127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie



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

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

### Décembre 1996

- 130. Pr. AMIL Touriya\*
- 131. Pr. BELKACEM Rachid
- 132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 134. Pr. GAOUZI Ahmed
- 135. Pr. MAHFOUDI M'barek\*
- 136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
- 137. Pr. MOHAMMADI Mohamed
- 138. Pr. MOULINE Soumaya
- 139. Pr. OUADGHIRI Mohamed
- 140. Pr. OUZEDDOUN Naima
- 141. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



### Novembre 1997

- 142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 143. Pr. BEN AMAR Abdesselem
- 144. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 145. Pr. BIROUK Nazha
- 146. Pr. CHAOUIR Souad\*
- 147. Pr. DERRAZ Said
- 148. Pr. ERREIMI Naima
- 149. Pr. FELLAT Nadia
- 150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 151. Pr. HAIMEUR Charki\*
- 152. Pr. KADDOURI Nouredine
- 153. Pr. KOUTANI Abdellatif
- 154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
- 155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
- 156. Pr. NAZI M'barek\*
- 157. Pr. OUAHABI Hamid\*
- 158. Pr. TAOUFIQ Jallal
- 159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

- 160. Pr. AFIFI RAJAA
- 161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*
- 162. Pr. ALOUANE Mohammed\*
- 163. Pr. BENOMAR ALI
- 164. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 165. Pr. ER RIHANI Hassan
- 166. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 167. Pr. LAZRAK Khalid \*

Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie

### Novembre 1998

- 168. Pr. BENKIRANE Majid\*
- 169. Pr. KHATOURI ALI\*
- 170. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

### Janvier 2000

- 171. Pr. ABID Ahmed\*
- 172. Pr. AIT OUMAR Hassan
- 173. Pr. BENCHERIF My Zahid
- 174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
- 175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
- 176. Pr. CHAOUI Zineb
- 177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
- 178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
- 179. Pr. EL FTOUH Mustapha
- 180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*
- 181. Pr. EL OTMANY Azzedine
- 182. Pr. HAMMANI Lahcen
- 183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
- 184. Pr. ISMAILI Hassane\*
- 185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
- 186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*
- 187. Pr. TACHINANTE Rajae
- 188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

- 189. Pr. AIDI Saadia
- 190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 191. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 192. Pr. BENAMR Said
- 193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 194. Pr. CHERTI Mohammed
- 195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 196. Pr. EL HASSANI Amine
- 197. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 198. Pr. EL KHADER Khalid
- 199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*
- 200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 201. Pr. HSSAIDA Rachid\*
- 202. Pr. LAHLOU Abdou
- 203. Pr. MAFTAH Mohamed\*
- 204. Pr. MAHASSINI Najat
- 205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 206. Pr. NASSIH Mohamed\*
- 207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique



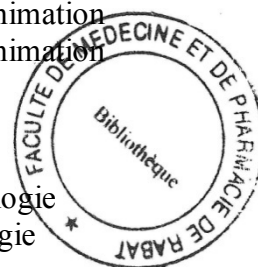
Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation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

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

Décembre 2001

208. Pr. ABABOU Adil  
209. Pr. BALKHI Hicham\*  
210. Pr. BELMEKKI Mohammed  
211. Pr. BENABDELJIL Maria  
212. Pr. BENAMAR Loubna  
213. Pr. BENAMOR Jouda  
214. Pr. BENELBARHDADI Imane  
215. Pr. BENNANI Rajae  
216. Pr. BENOUCACHANE Thami  
217. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
218. Pr. BERRADA Rachid  
219. Pr. BEZZA Ahmed\*  
220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
221. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
222. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
223. Pr. CHAT Latifa  
224. Pr. CHELLAOUI Mounia  
225. Pr. DAALI Mustapha\*  
226. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira  
228. Pr. EL HIJRI Ahmed  
229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
230. Pr. EL MADHI Tarik  
231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
232. Pr. EL OUNANI Mohamed  
233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
234. Pr. ETTAIR Said  
235. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
236. Pr. GOURINDA Hassan  
237. Pr. HRORA Abdelmalek  
238. Pr. KABBAJ Saad  
239. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
240. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
241. Pr. LEKEHAL Brahim  
242. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
243. Pr. MEDARHRI Jalil  
244. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
245. Pr. MOHSINE Raouf  
246. Pr. NOUINI Yassine  
247. Pr. SABBAH Farid  
248. Pr. SEFIANI Yasser  
249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
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  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



Décembre 2002

250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
251. Pr. AMEUR Ahmed \*  
252. Pr. AMRI Rachida  
253. Pr. AOURARH Aziz\*  
254. Pr. BAMOU Youssef \*  
255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
256. Pr. BENBOUAZZA Karima  
257. Pr. BENZEKRI Laila  
258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
259. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
261. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
262. Pr. CHKIRATE Bouchra  
263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
265. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
266. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
267. Pr. EL MANSARI Omar\*  
268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
270. Pr. HADDOUR Leila  
271. Pr. HAJJI Zakia  
272. Pr. IKEN Ali  
273. Pr. ISMAEL Farid  
274. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
275. Pr. KRIOUILE Yamina  
276. Pr. LAGHMARI Mina  
277. Pr. MABROUK Hfid\*  
278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
280. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
281. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
282. Pr. OUJILAL Abdelilah  
283. Pr. RACHID Khalid \*  
284. Pr. RAISS Mohamed  
285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
286. Pr. RHOUEH Hakima  
287. Pr. SIAH Samir \*  
288. Pr. THIMOU Amal  
289. Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Rhumatologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale



## **PROFESSEURS AGREGES :**

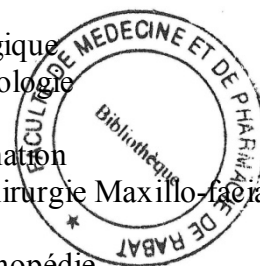
### **Janvier 2004**

290. Pr. ABDELLAH El Hassan
291. Pr. AMRANI Mariam
292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
293. Pr. BENKIRANE Ahmed\*
294. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*
295. Pr. BOULAADAS Malik
296. Pr. BOURAZZA Ahmed\*
297. Pr. CHAGAR Belkacem\*
298. Pr. CHERRADI Nadia
299. Pr. EL FENNI Jamal\*
300. Pr. EL HANCHI ZAKI
301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*
303. Pr. HACHI Hafid
304. Pr. JABOUIRIK Fatima
305. Pr. KARMANE Abdelouahed
306. Pr. KHABOUZE Samira
307. Pr. KHARMAZ Mohamed
308. Pr. LEZREK Mohammed\*
309. Pr. MOUGHIL Said
310. Pr. SASSENOU ISMAIL\*
311. Pr. TARIB Abdelilah\*
312. Pr. TIJAMI Fouad
313. Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

314. Pr. ABBASSI Abdellah
315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*
316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
317. Pr. ALLALI Fadoua
318. Pr. AMAZOUZI Abdellah
319. Pr. AZIZ Noureddine\*
320. Pr. BAHIRI Rachid
321. Pr. BARKAT Amina
322. Pr. BENHALIMA Hanane
323. Pr. BENHARBIT Mohamed
324. Pr. BENYASS Aatif
325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
327. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*
328. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
329. Pr. HAJJI Leila
330. Pr. HESSISSEN Leila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
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  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie

- 331. Pr. JIDAL Mohamed\*
- 332. Pr. KARIM Abdelouahed
- 333. Pr. KENDOSSI Mohamed\*
- 334. Pr. LAAROUSSI Mohamed
- 335. Pr. LYAGOUBI Mohammed
- 336. Pr. NIAMANE Radouane\*
- 337. Pr. RAGALA Abdelhak
- 338. Pr. SBIHI Souad
- 339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
- 340. Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

- 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*
- 425. Pr. AKJOUJ Said\*
- 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*
- 428. Pr. BENCHEIKH Razika
- 429. Pr. BIYI Abdelhamid\*
- 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
- 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*
- 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
- 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
- 434. Pr. DOGHMI Nawal
- 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
- 436. Pr. FELLAT Ibtiham
- 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\*

Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique



Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
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

458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

458.

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

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

Pneumo – Phtisiologie

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 plastique

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 phtisiologie

Pneumo phtisiologie

Pharmacie clinique

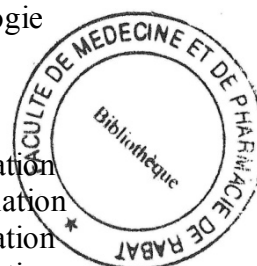
Pharmacie galénique

Psychiatrie

Radiologie

Radiologie

Radiothérapie



500. Pr. SIFAT Hassan \*

501. Pr. HADADI Khalid \*

502. Pr. ABIDI Khalid

503. Pr. MADANI Naoufel

504. Pr. TANANE Mansour \*

505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

Pr ZOUBIR Mohamed\*

### **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 \*

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

Radiothérapie

Radiothérapie

Réanimation médicale

Réanimation médicale

Traumatologie orthopédie

Traumatologie orthopédie



Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Biochimie

Cardiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Chirurgie Cardio-vasculaire

Chirurgie Générale

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

Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. KADI Said \*

### **Octobre 2010**

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

### **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
 Pr. Mounir ER-RAJI  
 Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
 Pr. Ahmed JAHID  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. RAISSOUNI Maha\*  
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
 Pr. MEHSSANI Jamal\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. BENCHEBBA Drissi\*

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Rhumatologie  
 Traumatologie orthopédique  
 Traumatologie orthopédique



Médecine interne  
 Gastro entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Médecine aérologique  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Chirurgie pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie Orthopédie  
 ORL  
 Ophtalmologie  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique  
 Anatomie pathologique  
 Physiologie  
 Biochimie chimie  
 Microbiologie

Chirurgie Pédiatrique  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Psychiatrie  
 Psychiatrie  
 Pneumophtisiologie  
 Traumatologie Orthopédique

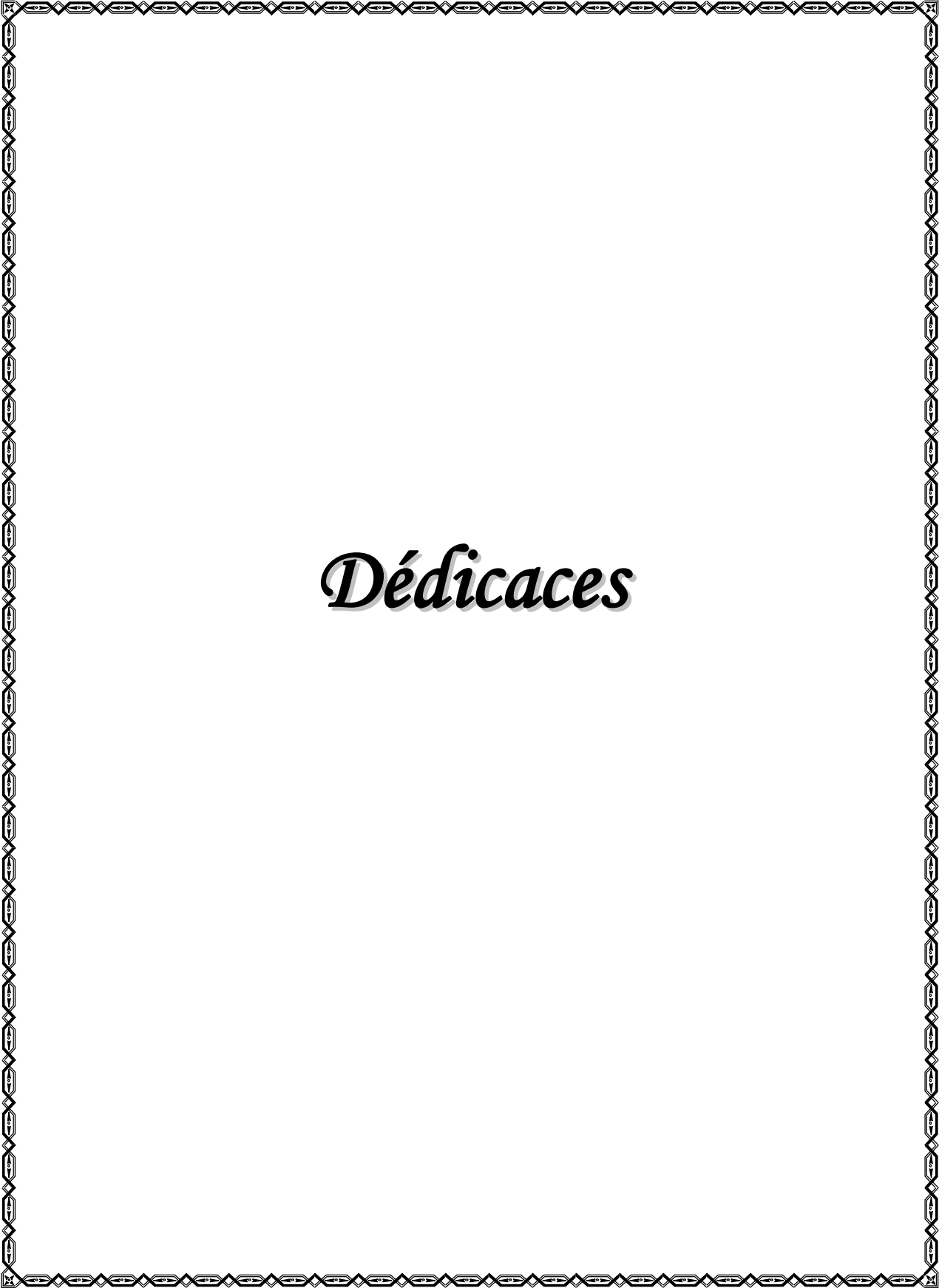
**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

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. HMAMOUCI Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M<sup>ed</sup>
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina



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

**\* *Enseignants Militaires***

A decorative border composed of repeating diamond-shaped motifs, each containing a small stylized figure or symbol, framing the entire page.

# *Dédicaces*

*À mon très cher père*

*Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.*

*Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.*

*Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.*

*Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.*

*C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.*

*Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».*

*Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.*

*A ma très chère mère*

*Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage  
sont admirables.*

*Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous réconforter et nous  
montrer le droit chemin.*

*Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de  
rien.*

*Vous êtes une mère formidable.*

*Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.*

*A mes chers frères AYOUB ET SAAD*

*Pour votre soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.*

*A ma très chère épouse*

*Dr Asmae TAHIR*

*Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté, toujours compréhensive, toujours présente.*

*J'espère que tu trouveras dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments les plus sincères de reconnaissance et de mon profond attachement car c'est grâce à ton aide si précieuse que ce travail a pu voir le jour;*

*Puisses-tu trouver dans ce travail le témoignage de mon amour le plus sincère.*

*A mes beaux parents*

*Mr TAHIR Ahmed*

*Mme Bensouda Leila*

*Vous nous avez accueillis chez vous, vous nous avez soutenus et aidé dans les moments difficiles.*

*Je vous en serai toujours reconnaissante et soyez assurés de mon estime et mon profond respect.*

*A tous les oncles, tantes, cousins et cousines : Abdelouahab, Abdellah, Youness,*

*Anass, Omar, Jawad, Khadija, Fatima, Aicha et tous les membres de la famille ETTAHRI*

*A mes tantes Fatima, Najia, Touria, et mon oncle Khalid et toute la famille SARHANE*

*A mes grands-parents*

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour que je vous dois.*

*Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.*

*A mes beaux frères Abdellah et Yacine et leurs épouses*

*A mes belles sœurs Khadija et Meryem et son époux*

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une grande source de motivation pour moi.*

*Votre aide m'a toujours été précieux. Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.*

*Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.*

*A mes amis(es)*

*Hamza ELJADI, Mohamed Aziz FADILI, Youness JABBOUR,  
AYAD Anass, ANDALOUSSI RABIE Mohammed, ZAHDI Othmane,  
ROCHDI Anass, LACHHAB Omar, AZIRAR Amine, ELOUAZANI  
Amine, YDDOUSALAH Othmane, BELHASSAN Salim, RHOUNIMI  
Mounir, HANI Redouane, ABDELLAOUI Taoufik, EL GAJOUI Brahim,  
SAOUD Driss, SASBOU Tarik*

*A tout les internes promotion 2012*

A decorative border composed of a repeating geometric pattern of small diamonds and squares, enclosing the central text.

# *Remerciements*

*A notre maître et président de thèse*  
*Monsieur le professeur Hassan ERRIHANI*  
*Professeur d'oncologie médicale*

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury  
de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à  
suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse*  
*Mme le professeur Sakina ELHAMZAOUI*  
*Professeur de la Microbiologie*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Mme le professeur Saida TELLAL*  
*Professeur de Biochimie*

*Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos  
sincères remerciements et notre profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Mme le professeur MESSOUADI Nezha*

*Professeur d'Hématologie-Biologie*

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

*Veuillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.*

*A notre Maître et juge de thèse*  
*Monsieur le Docteur S Boutayeb*  
*Médecin spécialiste d'oncologie médicale*

*Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer au jury de notre thèse et très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours accueillis.*

*Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profond respect et notre gratitude la plus sincère.*



## *Liste des illustrations*



## Liste des abréviations

|        |                                                    |
|--------|----------------------------------------------------|
| ASP    | : Abdomen sans préparation                         |
| BGN    | : Bactéries Gram négatif                           |
| BGP    | : Bactéries à Gram positif                         |
| BLSE   | : $\beta$ -lactamases à spectre étendu             |
| CMH    | : Complexe majeur d'histocompatibilité             |
| CSH    | : Cellules souches hématopoïétiques                |
| CVC    | : Cathéter veineux central                         |
| FCH    | : Facteurs de croissance hématopoïétique           |
| G-CSF  | : Granulocyte colony-stimulating factor            |
| GM-CSF | : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor |
| IF     | : Immunofluorescence                               |
| ILC    | : Infections liées aux cathéters                   |
| IRM    | : Imagerie par résonance magnétique                |
| LAL    | : Leucémie aiguë lymphoïde                         |
| LBA    | : Lavage broncho-alvéolaire                        |
| LCR    | : Liquide céphalo-rachidien                        |
| LLC    | : Leucémie lymphoïde chronique                     |
| MGCH   | : Maladie de greffon contre l'hôte                 |
| NK     | : Natural killer                                   |

|              |                                           |
|--------------|-------------------------------------------|
| OMS          | : Organisation mondiale de la santé       |
| ORL          | : oto-rhino-laryngologiques               |
| PCR          | : Protein chain reaction                  |
| PDP          | : Prélèvement distal protégé              |
| PNN          | : Polynucléaires neutrophiles             |
| SDRA         | : Syndrome de détresse respiratoire aiguë |
| TDM          | : Tomodensitométrie                       |
| TNF $\alpha$ | : Tumor necrosis factor alpha             |

## **Listes des figures**

**Figure 1 :** Incidences spécifiques des cas de cancers selon l'âge et le sexe, RCRC, 2005 – 2007

**Figure 2 :** Distribution du nombre de cas de cancers selon l'âge et le sexe.

**Figure 3 :** Principales localisations des cancers chez l'homme.

**Figure 4 :** Principales localisations des cancers chez la femme.

**Figure 5 :** schéma récapitulatif des principales atteintes immunologique et des infections associées.

**Figure 6 :** aspect TDM d'une pneumocystose caractérisée par la présence de nombreuses opacités en verre dépoli diffuse.

**Figure 7 :** aspect TDM d'une aspergillose pulmonaire invasive montrant une plage de condensation alvéolaire entourée de verre dépoli.

**Figure 8 :** aspect TDM d'une toxoplasmose pulmonaire caractérisé par la présence de nodules pulmonaires associés à des opacités verre dépoli diffus.

**Figure 9 :** conduite à tenir en cas de suspicion d'infection liée au cathéter.

**Figure 10 :** Prise en charge des neutropénies fébriles : antibiothérapie probabiliste et réévaluation.

## **Liste des tableaux**

**Tableau 1 :** Incidence du cancer chez l'homme, RCRC, 2004 – 2007(toutes les localisations).

**Tableau 2 :** Incidence du cancer chez la femme, RCRC, 2004 – 2007 (toutes les localisations).

**Tableau 3:** Les cinq premières localisations des cancers chez l'homme.

**Tableau 4 :** Les cinq premières localisations des cancers chez la femme.

**Tableau 5 :** Incidence standardisée globale des cancers, comparaison avec d'autres pays.

**Tableau 6 :** Tableau récapitulatif des principaux agents pathogène en fonction du type d'immunodépression.

**Tableau 7 :** Facteurs de risque de décès par cancers en France .Le risque est exprimé en % ; par exemple 33% des cancers sont dus au tabac.

**Tableau 8 :** Profondeur de la neutropénie selon l'OMS.

**Tableau 9 :** Risque d'infection sévère chez le patient neutropénique.

**Tableau 10 :** Principales complications infectieuses liées aux hémopathies.

**Tableau 11:** Eléments diagnostiques d'une pneumopathie chez un sujet immunodéprimé en oncohématologie.

**Tableau 12:** Diagnostic de l'insuffisance respiratoire aigue en fonction de données cliniques et radiologiques.

**Tableau 13 :** Traitements antifongiques au cours des infections graves chez l'immunodéprimé.

**Tableau 14 :** Traitements antiparasitaires au cours des infections graves chez l'immunodéprimé.

**Tableau 15 :** Mesures de prévention des infections durant une période de neutropénie.



# *Sommaire*



|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Introduction</b> .....                                                  | 1  |
| <b>Historique du cancer</b> .....                                          | 4  |
| <b>Epidémiologie</b> .....                                                 | 7  |
| I-Epidémiologie des cancers.....                                           | 8  |
| 1. Incidence .....                                                         | 9  |
| 2. Incidence selon l'âge et le sexe.....                                   | 11 |
| 3. Répartition des différentes localisations du cancer selon le sexe ..... | 13 |
| 4. Comparaison de l'incidence des cancers avec d'autres pays.....          | 15 |
| 5. Evolution des cancers dans le monde .....                               | 16 |
| II- Les infections au cours des cancers .....                              | 17 |
| 1-Agents pathogènes.....                                                   | 17 |
| a-Infections bactériennes .....                                            | 17 |
| a.1- <i>Bactéries à Gram positif</i> .....                                 | 17 |
| a.1-1- <i>Staphylocoque aureus</i> .....                                   | 17 |
| a.1-2- <i>les streptocoques</i> .....                                      | 18 |
| a.1-3- <i>les entérocoques</i> .....                                       | 19 |
| a.1-4- <i>Listéria</i> .....                                               | 20 |
| a.2- <i>Bactéries à Gram négatif (BGN)</i> .....                           | 21 |
| a.2-1- <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....                                  | 22 |
| a.2-2- <i>Escherichia coli (E. coli)</i> .....                             | 22 |
| a.2-3- <i>Neisseria meningitidis</i> .....                                 | 23 |
| a.2-4- <i>Haemophilus influenzae</i> .....                                 | 23 |
| a.2-5- <i>légionelles</i> .....                                            | 24 |
| a.3- Autres infections bactériennes .....                                  | 24 |
| b- infections fongiques .....                                              | 25 |
| b.1- Principales atteintes fongiques.....                                  | 25 |
| b.1-1 Infection à « <i>Candida</i> ».....                                  | 25 |
| b.1-2 Infection aspergillaire.....                                         | 26 |

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| b.2 : Autres infections fongiques.....                           | 27 |
| c-infections virales.....                                        | 29 |
| c.1- Famille des « <i>Herpesviridae</i> » .....                  | 29 |
| c.2- <i>Virus respiratoires</i> .....                            | 31 |
| c.3-Autres virus .....                                           | 32 |
| d .infections parasitaires .....                                 | 33 |
| d.1. La <i>toxoplasmose</i> .....                                | 33 |
| d.2. autre infections parasitaires .....                         | 34 |
| 2- Réceptivité .....                                             | 35 |
| a-Hôte .....                                                     | 35 |
| b- Agent pathogène.....                                          | 36 |
| <b>Physiopathologie</b> .....                                    | 38 |
| I-Oncogenèse .....                                               | 39 |
| a- Histoire naturelle du développement des tumeurs solides ..... | 39 |
| b- Etiologie des cancers .....                                   | 41 |
| II- Immunodépression au cours des cancers .....                  | 43 |
| 1-physiologie des défenses immunitaires .....                    | 43 |
| 2- Neutropénie et risque infectieux.....                         | 44 |
| 3 – Rôle de la néoplasie sous-jacentes.....                      | 46 |
| 4– Effets secondaires des traitements .....                      | 48 |
| <b>Manifestations cliniques</b> .....                            | 54 |
| I- Atteinte respiratoire.....                                    | 55 |
| 1-Incidence .....                                                | 55 |
| 2- Clinique .....                                                | 55 |
| 3- Apports de l'imagerie.....                                    | 57 |
| 4- Prélèvements respiratoires .....                              | 62 |
| 5-Diagnostic différentiel.....                                   | 65 |
| 6- En pratique .....                                             | 66 |
| II- Atteinte neurologique .....                                  | 68 |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 1- Présentation neurologique.....                             | 69 |
| 2- Signes extra-neurologiques.....                            | 70 |
| 3- Analyse du LCR .....                                       | 71 |
| 4- Apports de l'imagerie.....                                 | 73 |
| 5-Diagnostic différentiel.....                                | 74 |
| III- Infections liées aux dispositifs intra-vasculaires. .... | 75 |
| 1- Épidémiologie.....                                         | 75 |
| a- Micro-organismes responsables .....                        | 75 |
| b- Morbidité, Mortalité .....                                 | 76 |
| c- Mécanismes de contamination du cathéter .....              | 76 |
| d- Facteurs de risque.....                                    | 77 |
| 2- Diagnostic .....                                           | 78 |
| a- Clinique des ILC .....                                     | 78 |
| b- Diagnostic, cathéter enlevé .....                          | 79 |
| c- Diagnostic, cathéter en place .....                        | 79 |
| d- Remplacement du cathéter sur guide .....                   | 81 |
| e- Stratégie globale face à une suspicion d'ILC .....         | 82 |
| IV-Atteintes hépato-digestive.....                            | 84 |
| 1- Diarrhées infectieuses .....                               | 84 |
| 2- Syndromes abdominaux aigus .....                           | 85 |
| 3- Atteintes hépatiques et pancréatiques .....                | 87 |
| V- Atteinte cutanée.....                                      | 90 |
| 1- Atteintes bactériennes « cellulites » infectieuses .....   | 90 |
| 2- Atteintes fongiques, virales et parasitaires .....         | 90 |
| 3- Atteintes non infectieuses .....                           | 91 |
| VI-Autres atteintes .....                                     | 92 |
| 1- Atteintes hématologiques .....                             | 92 |
| 2- Atteintes urologiques .....                                | 93 |
| 3- Atteintes oto-rhino-laryngologiques .....                  | 93 |

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Principes thérapeutique</b> .....                             | 94  |
| I-Traitement des infections bactériennes .....                   | 95  |
| II-Traitement des infections fongiques .....                     | 97  |
| 1- Amphotéricine B.....                                          | 97  |
| 2- Fluconazole .....                                             | 98  |
| 3- Itraconazole .....                                            | 98  |
| 4- autres antifongique .....                                     | 99  |
| 5- Modalités thérapeutiques .....                                | 100 |
| III- Traitements antiviraux.....                                 | 102 |
| IV- Traitements antiparasitaires .....                           | 105 |
| V- Facteurs de croissance hématopoïétique .....                  | 106 |
| VI- Transfusion de leucocytes.....                               | 107 |
| VII- conduite à tenir devant une neutropénie fébrile .....       | 107 |
| <b>Pronostic des infections chez le neutropénique</b> .....      | 109 |
| I-Facteurs pronostics .....                                      | 110 |
| II – Scores de gravité .....                                     | 112 |
| III- Caractéristiques de la néoplasie sous-jacente .....         | 112 |
| IV- Place des techniques invasives .....                         | 113 |
| <b>Prévention</b> .....                                          | 114 |
| I- Prévention des infections .....                               | 115 |
| II- Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique ..... | 117 |
| <b>Conclusion</b> .....                                          | 118 |
| <b>Résumé</b> .....                                              | 121 |
| <b>Bibliographie</b> .....                                       | 125 |



# *Introduction*



Le cancer est une maladie grave qui correspond à la multiplication anarchique de certaines cellules anormales de l'organisme, qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. En outre, ces cellules sont capables d'envahir le tissu normal avoisinant, en le détruisant, puis de migrer à distance pour former des métastases.

Ainsi nous pouvons schématiser l'évolution de la lésion cancéreuse à partir d'une cellule normale :

Cellule normale → cellule mutée → cellule néoplasique maligne.

Cette pathologie prend de plus en plus d'ampleur, avec le vieillissement de la population et l'exposition aux facteurs environnementaux.

Le diagnostic précoce reste le meilleur garant d'une prise en charge optimale permettant d'améliorer le pronostic à court et à moyen terme.

Les protocoles thérapeutiques anticancéreux sont basés sur des méthodes chirurgicales ainsi que sur des cures de chimiothérapie, de radiothérapie et des traitements adjuvants.

A côté des complications liées aux traitements, l'infection reste un problème majeur chez le malade en phase d'immunodépression en oncohématologie ; 9 à 12% d'infections nosocomiales contre 6 à 7% chez le malade non cancéreux [1] En effet, le sujet néoplasique est fragilisé par les différents protocoles thérapeutiques, le rendant neutropénique et anémique, à la merci d'infections sévères souvent opportunistes aboutissant au décès du malade en dehors d'une prise en charge multidisciplinaire.

En effet l'intensification des protocoles de chimiothérapie, les nouvelles indications de ces traitements lourds et la prise en charge de malades à des stades de plus en plus avancé dans la néoplasie, ont abouti à l'émergence de pathologies infectieuses nouvelles ou plus sévères. [1]

Le but de notre travail étant de :

- Décrire les principales infections chez les sujets cancéreux.
- Diagnostiquer précocement les infections chez les sujets néoplasiques.
- Déterminer la conduite à tenir adéquate visant à réduire la morbi-mortalité chez ces patients.



## *Historique du cancer*



Le cancer existe fort probablement depuis l'origine de la vie. Les premières descriptions connues de cancer datent de la haute Antiquité !

L'histoire est là pour en témoigner.

➤ Un million d'années avant J.C. : des tumeurs osseuses ont été notées sur des squelettes d'animaux préhistoriques.

- **10 000 ans avant J.C.** : cancer osseux de l'humérus mis en évidence sur un guerrier de l'âge de fer.

- **1 500 ans avant J.C.** : papyrus Ebers rapporte la connaissance du cancer par les Égyptiens.

➤ Pour Hippocrate, le "carcinome" était une tumeur envahissante conduisant à une mort inéluctable. Le mot "carcinos" signifiant crabe en Grec évoque le crabe dévorant les tissus.

- **En l'an 1000**, Avicenne observa que le cancer augmentait lentement et qu'ensuite il envahissait et détruisait les tissus avoisinants.
- **En 1115**, Ibn Zohr de Cordoue décrit le cancer de l'œsophage et de l'estomac.
- **En 1585**, Ambroise Paré, dans son traité des "tumeurs contre nature" décrit la tumeur du sein d'une dame d'honneur de la reine Catherine de Médicis.
- **En 1666**, la reine Anne D'Autriche meurt d'un cancer du sein.
- **En 1693**, Houppeville écrit un traité sur "la guérison du cancer du sein" La théorie infectieuse qu'il défend fait croire à la contagiosité du cancer.
- **En 1775**, Pott met en évidence le premier cancer professionnel ; le cancer des bourses des ramoneurs, ce cancer était provoqué par le

frottement sur le scrotum de la corde imprégnée de suie qui servait aux "petits ramoneurs" à descendre dans les conduits de cheminée.

- **En 1802**, Xavier Bichat, puis Laennec, sont à l'origine de la théorie cellulaire moderne du cancer.

Les premières révolutions sont apparues à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle avec le développement de l'asepsie (1870), les progrès des techniques chirurgicales (1890) et la découverte des rayons X par Röntgen (1895).

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, des sociétés savantes ont commencé à se développer. Après la 1ère guerre mondiale, les centres de cancer proliférèrent un peu partout en Europe avec, pour la première fois dans l'histoire, multidisciplinarité, c'est-à-dire, concentration de disciplines différentes (chirurgie, radiologie, laboratoires de recherches, chimiothérapie...) pour combattre la même maladie. [130 ,131]



# *Epidémiologie*



## **I-Epidémiologie des cancers**

Historiquement, les autorités sanitaires n'ont accordé que peu d'intérêt à l'épidémiologie des cancers, et les données épidémiologiques sont insuffisantes et épisodiques. Dans ces conditions, il est difficile de cerner l'ampleur du problème.

Au Maroc et jusqu'à 2007, il n'existait pas de registre de mortalité liées au cancer, il était donc impossible d'estimer le nombre de décès.

Cependant, selon les archives du centre d'Oncologie Ibn Rochd, nous pouvons dire que le cancer du col utérin était presque le seul cancer de la femme connu au Maroc dans les années 40 [2]. Il est resté le premier cancer jusqu'aux années 90, à partir desquelles il a été constaté une augmentation importante des cancers du sein chez la femme et du poumon chez l'homme. Ces mêmes constatations sont rapportées par les données de l'Institut National d'Oncologie Sidi Mohamed Ben Abdellah à Rabat. [3]

Sans un registre, il est impossible de conduire une surveillance épidémiologique, ni mettre en place un plan national de lutte contre le cancer adapté à notre situation.

Il aura fallu attendre 2007 pour avoir la première édition d'un registre de cancer de la région du grand Casablanca offrant les données de l'année 2004, suivie d'une deuxième édition en mai 2012, relatant les données épidémiologiques des années 2005, 2006 et 2007.

Ces données bien qu'elles ne soient que régionales, elles peuvent être une source d'informations concernant la cancérologie dans notre pays, vu que la région du grand Casablanca est assez représentative de l'ensemble du Maroc.

Les informations tirées de ce registre sont importantes aussi bien sur le plan local, que sur celui national et international. Sur le plan local, elles permettent de chiffrer l'impact de la maladie cancéreuse sur la communauté dans son ensemble, et dans ses différentes localisations. Et ce à défaut d'une couverture nationale d'enregistrement du cancer (qui n'est de règle que dans peu de pays au monde) [4]

Le Registre du Grand Casablanca, en termes de population observée, est un des plus grands de l'Afrique du Nord ; il inclue la population urbaine de la grande ville industrielle et commerciale, mais il observe aussi une fraction non négligeable de la population rurale. [4]

## **1. Incidence**

Durant l'année 2004, le Registre de Cancers de la Région de Casablanca (RCRC) a enregistré 3336 cas de cancers, toutes localisations confondues dont 1503 chez les hommes et 1833 chez les femmes. L'incidence globale brute par sexe a été plus élevée chez le sexe féminin (100.1 versus 84.3). [3]

Durant les années 2005, 2006 et 2007 le RCRC a enregistré 11923 cas de cancers, toutes localisations confondues, dont 5551 cas chez l'homme (Tableau 1) et 6372 cas chez la femme (Tableau 2). Durant ces trois années, il a noté une légère augmentation concernant aussi bien le nombre de nouveaux cas que les incidences chez les deux sexes. L'incidence standardisée est de 120,7 chez l'homme et 115,9 chez la femme. [4]

**Tableau 1 :** Incidence du cancer chez l'homme, RCRC, 2004 – 2007(toutes les localisations) [3,4]

|                                                         | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> | <b>2007</b> |
|---------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Nombre de nouveaux cas</b>                           | 1503        | 1680        | 1788        | 2083        |
| <b>Incidence brute</b>                                  | 84          | 93,1        | 97,8        | 112,4       |
| <b>Incidence cumulée 0-74(%)</b>                        | 11 ,6       | 13,49       | 14,33       | 16,3        |
| <b>Incidence standardisée a la population marocaine</b> | 100,3       | 88,8        | 94          | 106         |

**Tableau 2 :** Incidence du cancer chez la femme, RCRC, 2004 – 2007 (toutes les localisations) [3,4]

|                                                         | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> | <b>2007</b> |
|---------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Nombre de nouveaux cas</b>                           | 1833        | 1994        | 2091        | 2287        |
| <b>Incidence brute</b>                                  | 100         | 107,4       | 111         | 119,8       |
| <b>Incidence cumulée 0-74(%)</b>                        | 11,5        | 12,15       | 13,04       | 13,04       |
| <b>Incidence standardisée a la population marocaine</b> | 104 ,2      | 95,1        | 99,7        | 107,5       |

Nous pouvons retenir que l'incidence globale standardisée des cancers au Maroc est de 117,1 nouveaux cas pour 100000 habitants par an. Cette incidence est plus élevée chez l'homme (120,7) que chez la femme (115,9). [4]

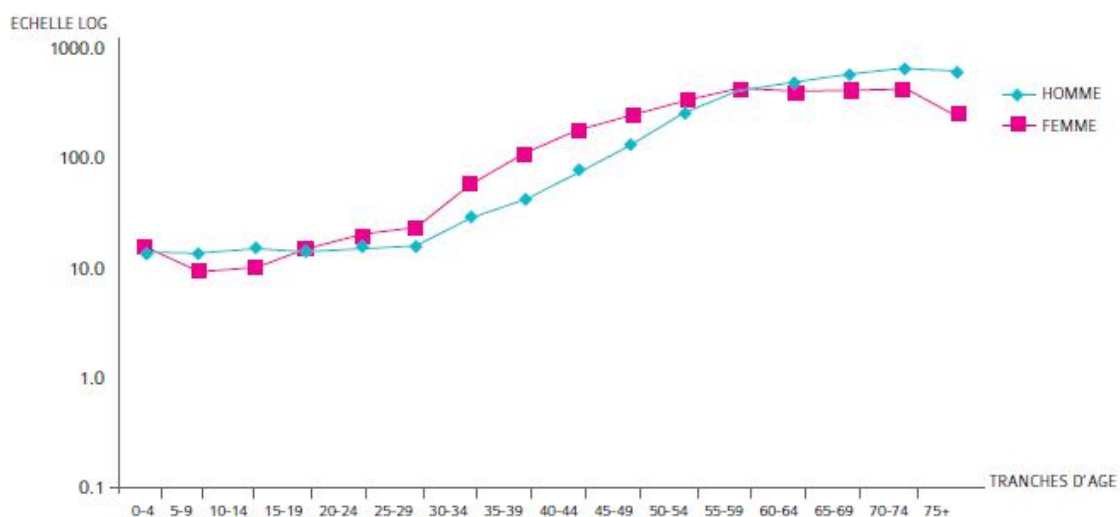
L'analyse de la répartition des cancers, tout sexe confondu, montre que les cinq cancers dont l'effectif est le plus important sont, par ordre décroissant :

- Le cancer du sein
- Le cancer du poumon
- Le cancer du col utérin
- Les cancers colorectaux
- Le cancer de la prostate.

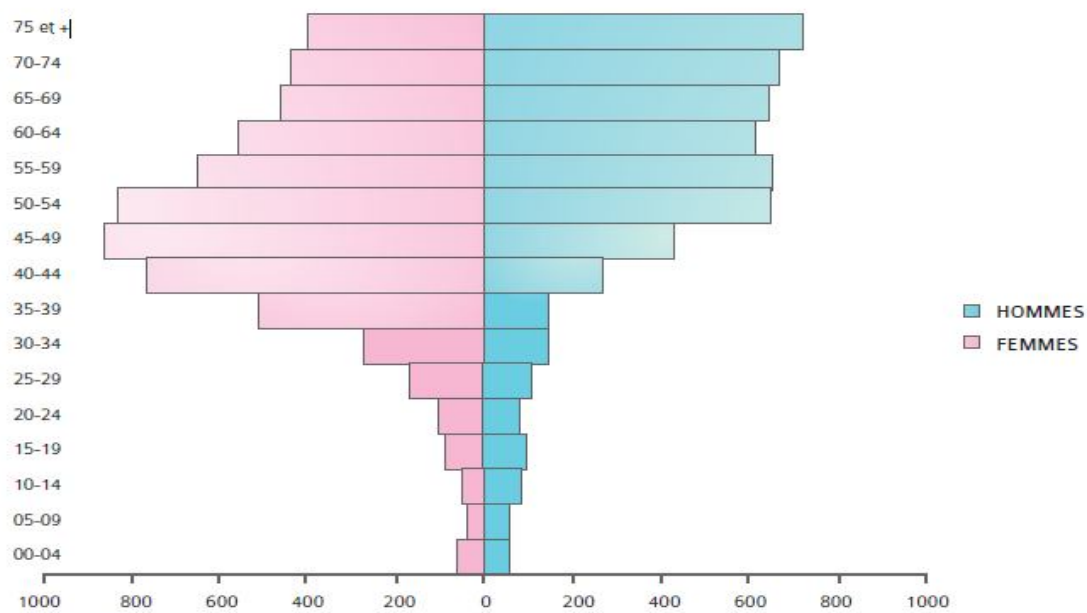
L'extrapolation des données de l'année 2007 sur la population marocaine permet d'estimer le nombre de nouveau cas annuel à 35 000. [4]

## **2. Incidence selon l'âge et le sexe**

L'incidence du cancer dépend très fortement de l'âge. Les cancers chez les enfants de moins de 15 ans sont très rares. Chez l'adulte l'incidence reste plus élevée chez la femme que chez l'homme jusqu'à la tranche d'âge de 55 à 59 ans à partir de laquelle l'incidence devient plus élevée chez l'homme. (Figure 1 et 2)



**Figure 1 :** Incidences spécifiques des cas de cancers selon l'âge et le sexe,  
RCRC, 2005 – 2007 [4]

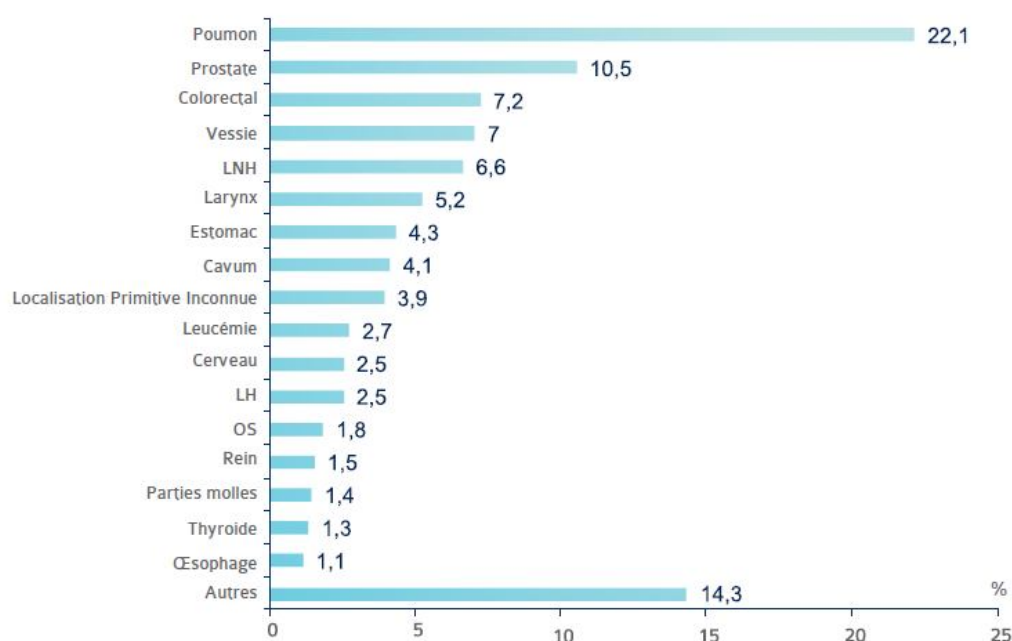


**Figure 2 :** Distribution du nombre de cas de cancers selon l'âge et le sexe. [4]

### 3. Répartition des différentes localisations du cancer selon le sexe

Les principales localisations cancéreuses chez l'homme sont les cancers du poumon suivi du cancer de la prostate puis les cancers colorectaux. Chez la femme les cancers gynéco-mammaires représentent à eux seuls plus de la moitié des cancers de la femme (56,3% peau exclue).

#### A. Chez l'homme



**Figure 3 :** Principales localisations des cancers chez l'homme. [4]

Le cancer colorectal représente la première localisation cancéreuse du tube digestif chez l'homme, il vient en troisième position par rapport à l'ensemble des cancers, dépassant ainsi le cancer du larynx et les lymphomes non hodgkinien (LNH). Celui de la vessie représente le deuxième cancer urologique après le cancer de la prostate (Tableau 3, Figure3). [4]

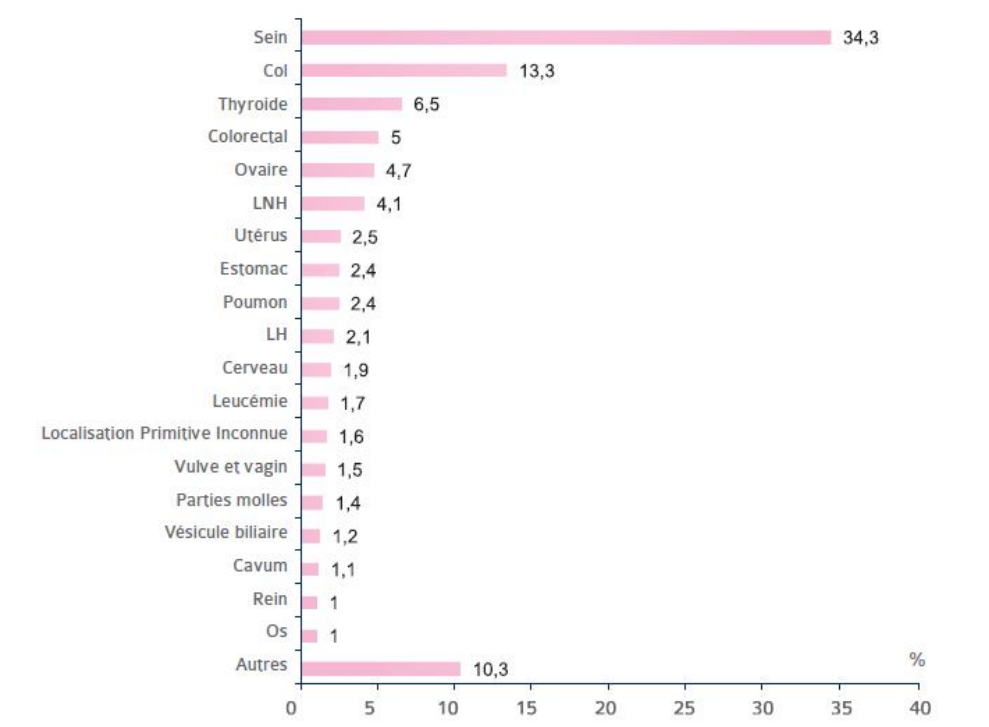
**Tableau 3:** Les cinq premières localisations des cancers chez l'homme, RCRC, 2005 – 2007. [4]

| Position | Cancer     | Fréquence * | Incidence brute | Incidence** standardisée | Moyenne d'âge |
|----------|------------|-------------|-----------------|--------------------------|---------------|
| 1        | Poumon     | 22,1        | 20,8            | 25,9                     | 59,5          |
| 2        | Prostate   | 10,5        | 10              | 13,5                     | 70,4          |
| 3        | Colorectal | 7,2         | 6,9             | 8,1                      | 57,7          |
| 4        | Vessie     | 7           | 6,7             | 8,7                      | 64,7          |
| 5        | LNH        | 6,6         | 6,4             | 7,2                      | -             |

\* Fréquence peau exclue sauf mélanome

\*\* Population mondiale de référence

## B. Chez la femme



**Figure 4 :** Principales localisations des cancers chez la femme. [4]

Chez la femme le cancer colorectal représente le premier cancer du tube digestif, alors que le cancer de l’ovaire représente le deuxième cancer gynécologique après celui du col utérin. Il faut signaler au passage que l’incidence des cancers du col utérin reste élevée chez nous par comparaison avec les pays occidentaux. (Figure 4)

L’ensemble des cancers gynéco-mammaires représentent 56,3% des cancers de la femme au Maroc (Tableau 4). [4]

**Tableau 4 :** Les cinq premières localisations des cancers chez la femme, RCRC, 2005 – 2007. [4]

| Position | Cancer     | Fréquence * | Incidence brute | Incidence** standardisée | Moyenne d'âge |
|----------|------------|-------------|-----------------|--------------------------|---------------|
| 1        | Sein       | 34,3        | 37,5            | 36,4                     | 49,5          |
| 2        | Col utérin | 13,3        | 14,4            | 15                       | 52,9          |
| 3        | Thyroïde   | 6,5         | 7,1             | 6,7                      | 44,8          |
| 4        | Colorectal | 5           | 5,4             | 5,8                      | 55,6          |
| 5        | Ovaire     | 4,7         | 5,1             | 5,3                      | 52,4          |

\* Fréquence peau exclue sauf mélanome

\*\* Population mondiale de référence

#### 4. Comparaison de l'incidence des cancers avec d'autres pays

Les chiffres d'incidences recueillies par le registre de cancer du grand Casablanca sont comparables à ceux observés dans les différents registres du Maghreb et restent faibles par rapport aux données des registres des pays occidentaux et nord américains (Tableau 5).

**Tableau 5 :** Incidence standardisée globale des cancers, comparaison avec d'autres pays. [4]

|                                        | Incidence standardisée |       |
|----------------------------------------|------------------------|-------|
|                                        | Homme                  | Femme |
| USA 2004 - 2008 [9]                    | 541                    | 411,6 |
| France (FRANCIM) 2005 [10]             | 376,1                  | 251,9 |
| Egypte (Gharbiah) 1999 [11]            | 154,3                  | 137   |
| Jordanie 2008 [12]                     | 134,7                  | 136   |
| Algérie (Oran) 1996 - 2004 [13]        | 102,5                  | 122,2 |
| Tunisie (Nord Tunisie) 1999 - 2003 [7] | 133,2                  | 101,4 |
| Maroc RCRC 2005 - 2007                 | 120,7                  | 115,9 |

## 5. Evolution des cancers dans le monde

Les taux standardisés les plus élevés sont observés aux États-Unis et en Europe, les plus faibles en Inde, dans le Sud-est asiatique et en Afrique. Le cancer le plus fréquent dans le monde est celui du poumon responsable de plus de 1 million de décès par an devant le cancer de l'estomac. [5] De manière générale, les cancers liés à des virus comme le cancer du col utérin et du foie sont prédominants dans les pays en voie de développement, tandis que les pays développés présentent des cancers liés à l'environnement et à l'alimentation (cancer du colon) et d'autre au profil hormonal comme ceux du sein, de l'endomètre et de la prostate (Tableau 5). [5]

## II- Les infections au cours des cancers

### 1-Agents pathogènes

#### a-Infections bactériennes

L'épidémiologie des infections bactériennes, en particulier chez les neutropéniques, a considérablement évolué.

Les infections à *bactéries à Gram négatif* (deux tiers des cas dans les années 1970) ont fait place à une majorité (60-70 %) d'infections à Gram positif. [6]

#### a.1- *Bactéries à Gram positif* :

##### a .1-1- *Staphylocoque aureus*

Parmi les bactéries à Gram positif, *Staphylocoque aureus* (*S. aureus*) est surtout responsable d'infections de sites opératoires, de cathéters ou pulmonaires. [7]

Le *S. aureus* est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées et, dans certains cas extrêmes, de septicémies observées lors greffes, et les prothèses cardiaques.

*S. aureus* se présente comme un coque en amas (grappes de raisin), Gram positif et catalase positif.

L'espèce *S. aureus* est commensale de l'homme et se révèle être pathogène opportuniste dans certains emplacements ou dans certaines circonstances, il possède des pouvoirs pathogènes, notamment un pouvoir invasif, c'est la capacité à se multiplier et à se disséminer dans l'organisme pouvant donner une

septicémie et un pouvoir toxique, c'est capacité d'élaborer une toxine par la bactérie qui exerce à la fois des propriétés toxiques et antigéniques chez l'hôte.

*S. aureus* est naturellement résistant à la fosfomycine et la novobiocine.

Longtemps prédominant, *S. aureus*, s'il reste à l'origine d'infections sévères, fait néanmoins place, en particulier chez le neutropénique, au *staphylocoque à coagulase négative (SCN)* ou au *streptocoque du groupe viridans (S. viridans)*. La place prépondérante des SCN s'explique en partie par la fréquence des cathéters intra-vasculaires en oncohématologie. *Staphylocoque epidermidis (S. epidermis)* représente la grande majorité des isolats, le plus souvent résistants à la méticilline. La mortalité attribuable à ce type de germes est considérée comme faible, de l'ordre de 13 % chez le non neutropénique. [1]

Au cours des neutropénies, 60 % des SCN responsables de bactériémies sont résistants à la méticilline, contre moins de 5 % des *S. aureus*. [8] [ ]27

#### **a.1-2- les streptocoques**

Les *streptocoques (le genre Streptococcus)* regroupent un vaste ensemble de microorganismes ubiquitaires et qui comprend de nombreuses espèces. En raison de leur nombre, on distingue les espèces pathogènes et des espèces commensales et saprophytes.

Ce sont des petits cocci gram positifs, immobiles, ronds ou ovalaires, disposés en chaînettes. Ils n'ont généralement pas de capsule visible. Les *streptocoques* sont aérobies - anaérobies, mais la majorité des souches pousse mieux en anaérobiose relative.

*Streptococcus pneumoniae (le pneumocoque)* est une espèce de bactérie du genre *Streptococcus*. C'est un important agent pathogène chez l'Homme.

Observé au microscope, le *pneumocoque* se présente sous forme de diplocoques Gram positifs lancéolés accolés par leur côté pointu, formant un chiffre 8. Dans les produits pathologiques, les *pneumocoques* pathogènes sont entourés d'une capsule bien visible

Le *pneumocoque* est présent comme commensal des voies respiratoires chez 5 à 10 % des individus normaux.

Il est naturellement résistant à bas niveau aux aminoglycosides, et à la péfloxacin.

Les bactériémies *S. viridans* (*S. mitis*, *S. sanguis*) touchent les malades sévèrement neutropénique. Parfois létales (la mortalité peut atteindre 20 %), elles peuvent se compliquer d'état de choc ou d'un SDRA [9]. Une prophylaxie par amino-pénicillines après autogreffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) périphériques ne semble pas réduire leur incidence, et pourrait favoriser l'émergence de souches résistantes [10]. Les facteurs de risque sont une mucite sévère, une chimiothérapie par cytarabine à forte dose, une antibiothérapie par fluoroquinolones ou cotrimoxazole, ou l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons.

### **a.1-3- les entérocoques**

Les *entérocoques* sont des bactéries à métabolisme anaérobie, dite cocci Gram positif, se présentant habituellement sous forme de chaînettes. Ce sont des pathogènes opportunistes causant des septicémies, infections urinaires, ou abdominales d'origine intestinale. Ils sont la cause de plus de 10 % des infections nosocomiales

Les deux principales espèces sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.

Les *entérocoques* sont naturellement résistants à l'oxacilline, aux céphalosporines, à l'ertapénème, aux aminoglycosides (bas niveau), à la péfloxacin, au fosfomycine (bas niveau), et aux sulfamides.

Les infections à *entérocoque*, dont la pathogénicité est discutée, associent bactériémies et infections péritonéales. Peu favorisées par la neutropénie, ces infections sont fréquemment poly microbiennes, et létales dans environ 30 % des cas. Quoique encore marginal en Europe, l'élément le plus inquiétant semble être l'émergence d'*entérocoques* résistants à la vancomycine, favorisée par l'administration d'imidazolés [11], l'administration orale de vancomycine, ou encore l'usage combiné de céphalosporines de troisième génération et de vancomycine, bien que ce dernier élément soit discuté [12]. L'usage prolongé de vancomycine peut également faire le lit de *S. aureus*, intermédiaire aux glycopeptides, véritable inquiétude en termes écologiques.

Certaines bactéries à Gram positif « rares » sont responsables d'infections chez l'immunodéprimé : *Listeria* sp. (de type monocytogènes ou non, favorisées par une immunodépression cellulaire), corynébactéries (notamment *Corynebacterium jeikeium*, chez les patients porteurs de cathéter), *Bacillus* sp., responsable d'infections sur cathéters, ou encore, mais rarement en oncohématologie, *Rhodococcus equi*, à l'origine de nodules pulmonaires. [1]

#### **a.1-4- *Listéria***

Les *Listeria* sont des bacilles de petite taille, mobiles à 20 °C (grâce à des flagelles), gram positif.

Toutes les espèces sont catalases positives, non sporulées, et anaérobies facultatifs. Elles doivent leur nom à Joseph Lister qui les a découvertes.

Ce sont des bactéries ubiquitaires qu'on trouve presque partout ; dans le sol, en épiphyte sur les végétaux et l'eau. Très résistantes, elles peuvent survivre aux traitements de nettoyage-désinfection et ainsi persister dans les ateliers de production de l'industrie agro-alimentaire.

Elles sont naturellement résistantes à l'oxacilline, aux céphalosporines, aux lincosamides, au fosfomycine, et aux fluoroquinolones.

#### **a.2- Bactéries à Gram négatif (BGN) :**

Les infections à *BGN* ont surtout pour origine les urines, la bile, le tube digestif ou les poumons, plus rarement les cathéters. Le tube digestif en est le principal pourvoyeur chez l'aplasique, par translocation bactérienne. Parmi les *entérobactéries*, *E. coli* et *Klebsiella sp.* sont les plus fréquemment en cause, l'importance de *Klebsiella*, *Enterobacter* ou *Serratia*, étant croissante. Même si la fréquence des infections à *BGN* a diminué, de façon relative, la mortalité attribuable reste en revanche élevée, jusqu'à 60 %, en particulier lorsque *P. aeruginosa* est en cause. La réduction des infections à *BGN* s'explique en partie par l'utilisation d'alimentations stériles, ou l'usage extensif des fluoroquinolones en prophylaxie [13]. Cet usage est en outre à l'origine de l'émergence de souches résistantes. La coproculture quantitative en début d'aplasie permet d'identifier précocement les germes, en particulier entérobactéries et bacilles non fermentants, ultérieurement responsables de bactériémie.

### **a.2-1- *Klebsiella pneumoniae***

Les *Klebsiella* appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae*, ce sont des bacilles gram négatif, immobiles et capsulés (sauf 6 % des souches de *K. pneumoniae*).

Ce sont des bactéries ubiquitaires présentes dans le tube digestif et dans l'appareil respiratoire des Hommes et des animaux en tant que bactéries commensales. Elles sont fréquemment retrouvées dans les selles et peuvent être un indicateur d'une contamination fécale. Et sont abondantes dans le sol, les eaux.

*Klebsiella pneumoniae* détermine des infections respiratoires tels que des pneumonies, des abcès pulmonaires, et pleurésies, des infections intestinales et urinaires. Elle a un effet cytotoxique sur les épithéliums des voies aériennes et peut être responsable d'infections nosocomiales.

Naturellement résistante aux aminopénicillines et à la tircacilline.

### **a.2-2- *Escherichia coli* (*E. coli*)**

*E. coli*, également appelée colibacille, est une bactérie intestinale des mammifères, très commune chez l'être humain.

*E. coli* est un bacille gram négatif radiorésistant de la famille des *Enterobacteriaceae*.

C'est un hôte commun de la flore intestinale commensale. Certaines souches spécialisées d'*E. coli* sont associées à des pathologies très diverses tant chez l'être humain que chez l'animal ; diarrhées, gastro-entérites, infections urinaires, méningites, et septicémies.

### **a.2-3- *Neisseria meningitidis***

*Neisseria meningitidis*, également connue sous le nom de *meningococcus* ou *méningocoque*, est une bactérie diplocoque gram-négative disposée en grains de café associés par leur côté aplati, éventuellement intracellulaires dans les produits pathologiques (LCR). Elles sont généralement encapsulées

Les *méningocoques* sont des germes que l'on ne trouve que chez les humains, dans le rhinopharynx, où ils peuvent provoquer une rhinopharyngite bénigne ou un état de portage asymptomatique

Ils sont naturellement résistant aux lincosamides, la colistine, et au polymyxine B.

### **a.2-4- *Haemophilus influenzae***

*Haemophilus influenzae* sont des coccobacilles immobiles à Gram négatif. Les souches virulentes sont fréquemment encapsulées mais la capsule est difficilement visible.

C'est une bactérie isolée présente au niveau des voies respiratoires chez l'Homme.

- La forme sans capsule est saprophyte de la sphère ORL et peut être responsable d'infections locales ;
- La forme capsulée peut être responsable d'otites, ou de méningites.

Ils sont naturellement résistant aux macrolides (spiramycine, josamycine, midécamycine) et aux lincosamides.

### **a.2-5- légionelles**

Les bactéries du genre *Legionella*, sont des bacilles à Gram négatif, naturellement présentes dans l'eau et dans les boues, responsables d'une maladie respiratoire, la légionellose. Elles colonisent fréquemment les réseaux d'eau, notamment les réseaux d'eau chaude sanitaire, les installations de climatisation ainsi que les tours aéro-réfrigérantes.

*Legionella pneumophila* est à l'origine de pneumopathies souvent nosocomiales, favorisées par une immunodépression cellulaire, notamment sous corticoïdes, ou dans les leucémies à tricholeucocytes.

Les infections à BGN anaérobies tels que *Bacteroides sp.* sont rares (2 à 4 %), et sont liées à une cellulite périnéale, ou une complication tumorale digestive ou cervico-faciale, en particulier postopératoire [48]. En revanche, la survenue d'une bactériémie à BGN anaérobie, notamment chez le malade asplénique ou en période de neutropénie, doit faire évoquer la responsabilité de *Capnocytophaga sp.* Une mucite sévère ou une périodontite sont souvent retrouvées. Du fait de résistances fréquentes aux imidazolés, le traitement est basé sur l'association amoxicilline/clavulanate, la clindamycine ou l'imipenem. Le taux de mortalité peut atteindre 30 %.

### **a.3- Autres infections bactériennes :**

La survenue d'une tuberculose est favorisée par un déficit de l'immunité cellulaire. Cette infection reste rare en oncohématologie : elle est par exemple de 0,2 % seulement sur un total de 5 000 greffes de CSH. Cependant, l'incidence de la tuberculose en hématologie dépend de la prévalence de la maladie dans les différents pays ; une série prospective de Hong-Kong rapporte par exemple une

incidence de 5,5 % après greffe. Ce serait éventuellement le cas au Maroc vu l'incidence élevée de la tuberculose dans notre pays. Les facteurs de risque identifiés étaient l'allogreffe, l'irradiation corporelle totale et une maladie de greffon contre l'hôte (MGCH) chronique. Les techniques diagnostiques font appel à la recherche du bacille tuberculeux par examen direct et culture, éventuellement par PCR sur liquide pleural, expectoration, rarement par biopsie pulmonaire, parfois la seule positive. [1,15]

## **b- infections fongiques**

### **b.1- Principales atteintes fongiques :**

Les atteintes fongiques chez l'immunodéprimé sont principalement liées à une neutropénie profonde et/ou prolongée. Les autres facteurs de risque sont l'âge élevé, un index de performance abaissé ou une dissémination viscérale. Le risque aspergillaire apparaît surtout après la première semaine d'aplasie. La corticothérapie à forte dose est également responsable d'aspergilloses invasives.

#### **b.1-1 Infection à « *Candida* » :**

*Candida* est un genre de levures (dont la plus importante espèce est *Candida albicans*) qui forme normalement un agent pathogène commensal parfaitement toléré par l'homme sain dans la bouche, sur la peau, dans le système digestif et dans la flore vaginale. Il devient pathologique et provoque parfois des mycoses.

L'infection à *Candida* est la plus fréquente des infections fongiques si on considère l'ensemble des malades d'oncohématologie. Jusqu'à 50 % des candidoses ne sont diagnostiquées qu'à l'autopsie. Les candidémies sont inconstantes, y compris au cours des atteintes disséminées. C'est pourquoi il est

nécessaire d'évoquer le diagnostic, et au besoin d'entreprendre un traitement, de façon précoce. La persistance d'hémocultures positives au-delà de 2 jours, l'absence de sortie d'aplasie, l'atteinte disséminée, ont une valeur pronostique péjorative. La mortalité à 1 mois des malades candidémiques atteint 40 % et apparaît liée à la gravité de la néoplasie, à l'âge avancé - ou encore, chez les patients atteints d'hémopathie - à l'allogreffe et à l'absence de prophylaxie antifongique. [16]

Majoritaire chez les malades atteints de tumeurs solides, l'espèce *C. albicans* est dépassée en hématologie par les atteintes, de plus en plus fréquentes, à *Candida non albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*). Bien que controversé, l'usage extensif du kétoconazole, puis du fluconazole, pourrait en partie rendre compte de cette évolution. Quelques souches de *C. albicans* résistantes au fluconazole apparaissent en oncohématologie. [13]

Les patients d'oncohématologie peuvent cumuler plusieurs facteurs de risque de candidose : antibiothérapie à large spectre, présence de cathéters intra-vasculaire, traitements immunosuppresseurs, neutropénie, chirurgie abdominale lourde, colonisation multiple ; dans ce dernier cas, et en particulier après chirurgie lourde, la colonisation de deux sites non contigus peut suffire à instaurer un traitement préemptif.

### **b.1-2 Infection aspergillaire :**

Les *Aspergillus* sont des champignons filamenteux, de type moisissure, dont la colonie se présente sous forme duveteuse.

L'aspergillose, plus fréquente que les candidoses en hématologie, est une cause majeure de mortalité, celle-ci ayant peu varié au cours des dernières

années [17]. Le pronostic est en particulier défavorable au cours des atteintes disséminées, après allogreffe de CSH (survie médiane : 1 mois), et chez les malades sous ventilation mécanique. L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une pneumonie nécrosante caractérisée par une prolifération mycélienne aspergillaire intra-parenchymateuse et une atteinte invasive de la vascularisation pulmonaire entraînant des lésions d'infarctus hémorragique. [18]

Environ deux tiers des aspergilloses sont d'acquisition communautaire. Le rôle des aliments est souligné : poivre, thé, certains fruits... L'espèce prédominante est *Aspergillus fumigatus*. Les localisations sont en premier lieu pulmonaire et sinusienne, témoignant d'une contamination par voie aérienne. Le tableau fait de fièvre avec toux, douleur thoracique et expectoration hémoptoïque est évocateur. Les aspergilloses pulmonaires invasives s'associent dans 30 % des cas à une atteinte cérébrale, justifiant la réalisation systématique d'une TDM (ou IRM) cérébrale (qui explore en outre les sinus). Les fongémies à *Aspergillus* sont exceptionnelles.

Le diagnostic est basé sur l'isolement du champignon et l'antigénémie, dont la validité est très supérieure à celle de l'antigénémie *Candida*. [1]

## **b.2 : Autres infections fongiques :**

*Les cryptococcoses* sont plus rares en oncohématologie qu'au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida). L'atteinte principale est neuroméningée, des formes disséminées, parfois septicémiques, sont possibles. Le diagnostic est basé sur l'examen direct et la culture du liquide céphalorachidien (LCR), et la mise en évidence de l'antigène de capsule dans le sérum et le LCR.

Les infections à *Mucorales*, champignons filamenteux, sont rares. Les infections à *Mucor sp.* sont responsables d'atteintes pulmonaires, ORL (sinusites extensives), cérébrales ou disséminées. L'évolution peut être fulminante. L'activité de l'amphotéricine B sur cette espèce est inconstante.

Les atteintes liées à *Fusarium sp.*, champignon filamenteux comme *Aspergillus*, sont cutanées (> 80 % des cas) ou pulmonaires (20 %). Les fongémies sont ici fréquentes à raison de 50 % des cas.

La *pneumocystose*, infection fongique due à *pneumocystis carinii* (*P. carinii*), est surtout favorisée par la corticothérapie et la lymphopénie T ; hors sida, le risque apparaît pour un nombre de lymphocytes inférieur à 600/mm<sup>3</sup>. Les macrophages et lymphocytes T sont les éléments essentiels de défense anti-*P. carinii*. La pneumocystose s'observe également chez les malades atteints de leucémie aiguë lymphoïde (LAL) ou de maladie de Hodgkin, ou sous traitement par le méthotrexate, la fludarabine ou la cyclophosphamide à haute dose. Chez les malades non-VIH, le pronostic est médiocre : 35 à 50 % de mortalité [19]. Le diagnostic est fondé sur la détection des kystes ou des trophozoïtes du parasite dans de lavage broncho-alvéolaire (LBA), par coloration de Gomori-Grocott ou de Gram-Weigert ; l'immunofluorescence (IF) et la polymérase chain reaction (PCR) sont également disponibles (LBA > sécrétions oropharyngées). Le traitement de l'infection à *P. carinii*, résistant aux azolés et à l'amphotéricine B, est basé sur le cotrimoxazole ; l'intérêt d'une corticothérapie adjuvante n'est pas défini. Dans le cas de lymphopénie profonde ou de corticothérapie prolongée, une prévention s'impose, par cotrimoxazole oral, pentamidine en aérosol, dapsons associé ou non à la pyriméthamine, voire l'atovaquone.

## **c-infections virales**

Les atteintes virales chez l'immunodéprimé sont liées à des infections primaires (*virus respiratoires, parvovirus*) ou à des réactivations virales (*Herpesviridae, adénovirus*). [20]

### ***c.1- Famille des « Herpesviridae » :***

Les infections à *Herpes Simplex Virus 1 et 2 (HSV 1 et 2)*, favorisées par l'immunodépression cellulaire et l'atteinte des polynucléaires, ont des manifestations similaires à celles des non-immunodéprimés tel que des atteintes cutanées ou encéphalitiques. Les méningoencéphalites, en particulier, sont à peine plus fréquentes, mais plus graves, que chez l'immunocompétent. En revanche, en cours d'aplasie médullaire, la responsabilité d'*HSV* oropharyngé est incriminée dans la genèse de mucites sévères. Le traitement repose sur l'aciclovir, voire le valaciclovir. Le foscarnet est proposé en cas de résistance à l'aciclovir.

Les infections sévères, disséminées, à *Varicelle Zona Virus (VZV)* sont souvent observées au-delà du sixième mois postgreffe de CSH, favorisées par le caractère allogénique de la greffe, une maladie de greffon contre l'hôte (MGCH), un âge compris entre 10 et 30 ans, l'utilisation de sérum antilymphocytaire [21]. Des douleurs abdominales chez un patient porteur d'une MGCH chronique doivent alerter.

Le *cytomégalo virus (CMV)* est responsable d'atteintes respiratoires, neurologiques ou hépatiques, après allogreffe de CSH. Les nouvelles modalités de greffe semblent favoriser la survenue de rétinites, jusque-là très rares. Si la fréquence des pneumopathies précoces a diminué du fait des stratégies de

prévention, trois quarts d'entre elles surviennent après le 100<sup>ème</sup> jour post greffe, favorisées par une maladie de greffon contre l'hôte chronique ou une greffe de lymphocytes T déplétées, et le plus souvent fatales dans 85 % des cas [22]. L'infection à *CMV* après allogreffe témoigne de la reconstitution immunologique défectueuse, la survenue d'une MGCH jouant ici un rôle majeur, et contribue à une immunodépression consécutive. Les antiviraux sont instaurés selon une riposte graduée : traitement prophylactique, au cours d'une situation à risque en dehors de tout prélèvement positif ; traitement préemptif, par exemple dès la positivation de l'antigénémie après greffe ; traitement curatif, au cours d'une atteinte viscérale. Le traitement repose sur le ganciclovir ou le foscarnet. L'aciclovir, même à forte dose, n'a pas démontré son intérêt. [23]

L'infection à *Human Herpesvirus - 6 (HHV-6)* est liée à une réactivation virale à la faveur de l'immunodépression, en particulier après greffe de CSH. Les signes cliniques peuvent alors associer fièvre, rash cutané, cytopénie, pneumopathie interstitielle, sinusite ou méningoencéphalite [24], mais restent souvent asymptomatiques [25]. La responsabilité propre d'*HHV-6* dans ces atteintes n'est pas clairement démontrée et les co-infections virales, notamment à *VRS* ou *CMV*, sont fréquentes ; le rôle favorisant d'*HHV-6* dans la survenue d'infections fongiques est également rapporté. Le diagnostic se fait par PCR, d'interprétation difficile du fait de la latence virale [26], ou par culture (LCR, sang), cependant non disponible dans un laboratoire de routine. Une PCR positive dans le LCR semble avoir une grande valeur, alors que dans le sang, seule la PCR quantitative a un intérêt. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité ; le ganciclovir ou le foscarnet pourraient avoir un intérêt, seuls [24] ou associés aux Immunoglobuline intraveineuses. [27]

Le *Human Herpesvirus - 8 (HHV-8)* a été associé au sarcome de Kaposi, au syndrome de Castelman dans sa forme disséminée, aux lymphomes des séreuses et, quoique de façon non formelle et controversée, à certains syndromes lymphoprolifératifs de type B : myélome, maladie de Waldenström. La détection de l'ADN viral par PCR, par exemple dans les séreuses ou le LCR, et plus récemment la sérologie permettent le diagnostic d'infection à *HHV-8*. [28]

La réactivation du *virus Epstein-Barr (EBV)* peut être à l'origine de lymphoproliférations bénignes ou malignes [29], parfois explosives après greffe. Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique efficace ; le pronostic est parfois favorable après arrêt de l'immunodépression. L'immunothérapie cellulaire T pourrait être intéressante pour la prophylaxie et le traitement. [1]

### ***c.2-Virus respiratoires :***

Au cours des infections respiratoires, les « virus respiratoires conventionnels », fréquemment incriminés chez l'immunodéprimé, sont associés à une mortalité élevée (23 %) [30,31]. Le *virus respiratoire syncytial (VRS)*, responsable de pneumopathies interstitielles sévères, peut être mis en évidence par culture, IF ou par test immunoenzymatique, sur les cellules du LBA ; les *virus influenzae* et *parainfluenzae* peuvent être également détectés par IF. En fonction des techniques utilisées, un virus est isolé dans 10 à 50 % des épisodes infectieux respiratoires chez ces patients [31, 32,33].

Les *adénovirus* sont responsables d'atteintes respiratoires (pneumopathie), digestives (diarrhée), hépatiques (hépatites fulminantes), oculaires (conjonctivite), urinaires (cystite hémorragique) ou disséminées [34], notamment après greffe de CSH. Il n'y a pas de recrudescence saisonnière. L'infection, favorisée par le caractère allogénique de la greffe, une MGCH, et le

nombre d'immunosuppresseurs, survient autour du troisième mois postgreffe. Le virus est détecté par culture cellulaire à partir de prélèvements respiratoires, nasopharyngés, oculaires ou de selles. Cependant, les atteintes digestives sont dues le plus souvent aux sérotypes 40 et 41, qui ne sont pas cultivables. La mortalité attribuable est de 20 % environ, plus importante en cas d'atteinte pulmonaire (60 %) ou disséminée (80 %). Aucune molécule n'a démontré son efficacité sur l'*adénovirus*. Les traitements proposés sont la ribavirine, en aérosol ou en intraveineuse, ou le cidofovir, proposé avec succès pour *CMV* et *adénovirus* après greffe de CSH. [1,35]

### **c.3-Autres virus :**

Le *polyomavirus JC* (John Cunningham), de la famille des *Papovaviridae*, est l'agent de la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), réactivé à l'occasion d'une immunodépression cellulaire, au cours du sida ou de lymphomes ; 85 % de la population adulte sont immunisés. La symptomatologie est purement neurologique. Le diagnostic repose sur la PCR dans le LCR ; la charge virale semblerait avoir une valeur pronostique. [36]

Le *BK-virus*, responsable de cystites hématuriques, peut être détecté par PCR dans les urines.

Le *parvovirus B19* est responsable d'érythroblastopénie aiguë, d'éruption érythémateuse ou d'arthropathies, rarement d'atteinte méningée [37]. L'ADN viral est détecté précocement par PCR à partir d'échantillons de sérum ou de moelle.

La sérologie ne se positive qu'après le 15<sup>ème</sup> jour, les IgM peuvent persister plusieurs mois. La virémie est brève : environ 3 jours. [1]

## **d .infections parasitaires**

### ***d.1. La toxoplasmose***

*Toxoplasma gondii* est un protozoaire intracellulaire, il est l'agent de la toxoplasmose.

C'est un parasite intracellulaire obligatoire. Une fois le parasite installé dans la cellule-hôte, celle-ci lui assure de larges ressources en nutriments ainsi qu'une protection contre le système immunitaire de l'hôte.

Les *toxoplasmes* sont présents sur des plantes ou de la terre souillée par des déjections de Félinés. De là, ils peuvent passer sur les aliments, sur les mains ou dans l'eau consommée, puis être ingérés. Les kystes sont également une source de contamination, car ils sont présents dans la viande de nombreux animaux (ovins et caprins en particulier). Cependant une cuisson adaptée de la viande évite cette contamination, en tuant les parasites enkystés

La *toxoplasmose* est une des infections parasitaires les plus répandues : il est estimé qu'environ 50 % de la population adulte mondiale est infectée. La toxoplasmose est habituellement bénigne et passe inaperçue, mais c'est une affection redoutable chez les sujets fragiles, dont la réponse immunitaire ne peut pas endiguer la dissémination des parasites, notamment chez les sujets cancéreux.

La *toxoplasmose*, dont l'incidence reste inférieure à 0,5 %, est surtout décrite dans les 6 mois suivant une greffe de CSH, avec un pic vers le deuxième ou troisième mois [38,39]. Elle résulte dans 95 % des cas de la réactivation d'une infection latente, et reste rarissime après greffe si le receveur est séronégatif, même si le donneur est séropositif. Les facteurs de risque sont la

séropositivité prégreffe, la greffe allogénique et la MGCH. Le tropisme de *T. gondii* est surtout cérébral, responsable d'abcès ou d'encéphalites diffuses, mais aussi volontiers disséminé, dans environ deux tiers des cas autopsiques, envahissant les tissus pulmonaire ou cardiaque. Une atteinte pulmonaire isolée est possible [39]. Les sérologies sont peu contributives chez l'immunodéprimé. Le diagnostic est basé sur les constatations scanographiques, ou la mise en évidence de *T. gondii* dans le LCR, le sang, le liquide de lavage alvéolaire, ou les prélèvements biopsiques : visualisation des tachyzoïtes par coloration de Giemsa, IF directe, et surtout PCR. Le traitement repose sur l'association de sulfadiazine, ou clindamycine, et pyriméthamine. Le pronostic est extrêmement péjoratif.

La fréquence de la toxoplasmose et de la pneumocystose a nettement diminué depuis la mise en œuvre de mesures prophylactiques communes. Une prophylaxie par cotrimoxazole ou sulfadiazine/pyriméthamine n'exclut cependant pas la survenue d'une toxoplasmose. La sulfadoxine pourrait être supérieure à la sulfadiazine dans ce cadre.

#### **d.2. autre infections parasitaires**

L'*anguillulose* est une infection parasitaire due à *Strongyloides stercoralis* (*S. stercoralis*). Elle est favorisée par l'immunodépression, en particulier la corticothérapie. Deux formes sont décrites. La gastro-duodéno-jéjunite associe des douleurs abdominales, une diarrhée, des vomissements, et aboutit à une déshydratation, une anémie et une dénutrition parfois majeures, voire létales. L'*anguillulose* maligne disséminée touche en priorité les poumons et le tube digestif, où elle est à l'origine de perforations et d'hémorragies, ou tout autre organe. Les translocations digestives, notamment à *bacilles à Gram négatif*, sont

responsables de bactériémies, méningites ou endocardites, souvent mortelles. L'hyperéosinophilie est souvent absente chez l'immunodéprimé. L'isolement des larves de *S. stercoralis* dans les selles (possibilité de faux négatifs), le liquide de tubage duodénal (examen le plus sensible), ou d'autres liquides biologiques (LBA, épanchements) permet le diagnostic. Le traitement repose sur l'albendazole ou le tiabendazole, associés à la prise en charge des complications. Une prophylaxie s'impose chez des patients immunodéprimé ayant séjourné en zone d'endémie.

La *babésiose*, maladie d'inoculation par morsure d'arthropode, due à un protozoaire, touche les malades aspléniques. Le tableau associe une fièvre élevée, « pseudopalustre », une insuffisance rénale, une anémie hémolytique. Le frottis sanguin permet la mise en évidence du parasite dans les hématies. Le traitement est basé sur la clindamycine, la quinine ou l'échange transfusionnel. [1]

## **2- Réceptivité**

### **a-Hôte**

Plusieurs facteurs influencent la réceptivité de l'hôte vis à vis de l'agent pathogène

- La profondeur est la durée de la neutropénie,
- La présence de lésions muqueuses,
- La présence d'une voie veineuse centrale.

## **b- Agent pathogène**

Lorsque l'immunité est altérée, les bactéries opportunistes de l'hôte ou de l'environnement deviennent potentiellement pathogènes. A la différence du patient immunocompétent, l'infection polymicrobienne n'est alors pas rare.

La flore commensale du patient peut être modifiée en raison de l'exposition répétée aux antibiotiques. Il peut s'y substituer une flore composée de bactéries multirésistantes d'origine hospitalière : entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE), *S. aureus* résistants à la méticilline, entérocoques résistants à la vancomycine.

L'origine de l'agent infectieux est soit endogène, c'est le phénomène de translocation bactérienne, notamment avec la flore issue du tube digestif, soit exogène, c'est la flore environnementale, avec des portes d'entrée comme les cathéters. L'origine nosocomiale de ces infections est souvent discutée. [40, 41,42]

**Tableau 6 :** \_tableau récapitulatif des principaux agents pathogène en fonction du type d'immunodépression. [1]

| <u>Déficit immun</u>                      | <u>Bactéries</u>                                                                                                                                                                                                                                                                | <u>Champignons</u>                                                                     | <u>Virus</u>                                                                                                 | <u>Parasites</u>                                                                                                      |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropénie                               | <i>Bacilles à Gram négatif</i><br><i>Ps aeruginosa</i><br><i>E Coli</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Enterobacter sp</i><br><br><i>Cocci Gram positif</i><br><i>Staph aureus</i><br><i>Staph epidermidis</i><br><i>Streptococcus spp</i><br><i>Corynebacterium spp</i> | <i>Candida spp</i><br><i>Torulopsis glabrata</i><br><i>Aspergillus spp</i>             | <i>Herpes simplex</i>                                                                                        |                                                                                                                       |
| Déficiences cellulaires des lymphocytes T | <i>Listeria monocytogenes</i><br><i>Mycobacterium spp</i><br><i>Nocardia sp</i><br><i>Legionella sp</i><br><br><i>Rhodococcus equi</i>                                                                                                                                          | <i>Candida spp</i><br><br><i>Cryptococcus neoformans</i><br><br><i>Aspergillus spp</i> | <i>Herpes simplex</i><br><i>Herpes zoster</i><br><i>CMV</i><br><i>VRS</i><br><i>EBV</i><br><i>Adénovirus</i> | <i>Pneumocystis carinii</i><br><i>Toxoplasma gondii</i><br><i>Cryptosporidium</i><br><i>Strongyloides stercoralis</i> |
| Déficiences cellulaires des lymphocytes B | <i>Pneumocoque</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Neisseria meningitis</i><br><i>Salmonella sp</i>                                                                                                                                                                      |                                                                                        |                                                                                                              |                                                                                                                       |
| Splénectomie                              | <i>Pneumocoque</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Neisseria meningitis</i>                                                                                                                                                                                              |                                                                                        |                                                                                                              |                                                                                                                       |
| Obstruction viscérale                     | <i>Bactéries colonisantes</i>                                                                                                                                                                                                                                                   | <i>Candida spp</i><br><br><i>Aspergillus spp</i>                                       |                                                                                                              |                                                                                                                       |
| Atteinte des barrières anatomiques        | <i>Staphylocoques</i><br><i>Streptocoques Ps aeruginosa</i><br><i>Entérobactéries</i><br><i>Corynebacterium spp</i>                                                                                                                                                             | <i>Candida spp</i>                                                                     | <i>Herpes simplex</i>                                                                                        |                                                                                                                       |



# *Physiopathologie*



## **I-Oncogenèse:**

L'oncogenèse est un phénomène multi-étape, qui résulte de l'accumulation dans une seule cellule d'événements génétiques et épigénétiques. Ces événements portent sur des proto-oncogènes qui subissent des gains de fonction et sur des gènes suppresseurs de tumeur avec perte de fonction. L'existence de mécanismes cellulaires (par exemple apoptose) qui protègent les tissus contre la transformation d'une cellule maligne limite pour chaque tissu les combinaisons d'altérations géniques efficaces. [43]

La modélisation du processus de cancérogenèse comporte trois étapes :

Une première étape d'**initiation** consiste en une dysrégulation génomique (multiples événements mineurs) aboutissant à une dysrégulation majeure. Il en résulte une transformation cellulaire.

Une deuxième étape de **promotion** est le résultat d'un faisceau d'interactions entre cytokines (facteurs de croissance) et leurs récepteurs. Ceci aboutit à une perte de l'homéostasie tissulaire et l'émergence de clones cellulaires transformés.

La troisième étape d'**invasion** locale qui est à l'origine du phénomène de dissémination métastatique, elle résulte d'interactions entre le stroma et l'épithélium.

### **a- Histoire naturelle du développement des tumeurs solides**

Quatre phases caractérisent l'évolution naturelle des tumeurs solides : une phase préclinique, une phase infra-clinique, une phase clinique et une phase terminale.

1. **La phase préclinique** résulte de la présence d'une anomalie génomique acquise ou transmise, incapable à elle seule de transformer une cellule normale en cellule cancéreuse.

2. **La phase infra-clinique** comporte une étape d'initiation aboutissant à une transformation cellulaire (Acquisition d'un phénotype de cellule maligne). Il s'agit d'une étape acquise par action conjointe sur le génome d'agents carcinogènes (initiateurs : mutagènes) et d'agents cocarcinogènes (promoteurs : non mutagènes, ce sont des facteurs de croissance-like).

L'étape de promotion entraîne l'apparition d'un phénotype cellulaire tumoral indépendant des contrôles tissulaires. Elle est associée à une étape de progression infra-clinique lente initiale puis exponentielle.

3. **La phase clinique** apparaît lors du développement de plus  $10^9$  cellules tumorales. Une progression métastatique apparaît après une première phase d'invasion locale. Le phénomène métastatique résulte de multiples étapes :

- croissance de la tumeur primitive (angiogénèse)
- invasion par différent moyens : sécrétion d'enzymes protéolytiques et migration cellulaire.
- survie dans la circulation générale
- arrêt dans les organes cibles avec adhésion spécifique à l'endothélium vasculaire et aux membranes basales.
- extravasation par sécrétion d'enzymes protéolytiques et migration cellulaire.

- croissance dans l'environnement tissulaire spécifique au sein de l'organe cible de la métastase primaire
- métastases secondaires

4. **La phase terminale** est le résultat d'un échappement thérapeutique. Les cellules tumorales sont caractérisées par une autonomie de croissance, une adaptabilité métabolique cellulaire, et des phénomènes de pharmaco-résistance.

### **b- Etiologie des cancers**

Selon les données expérimentales et les données actuelles de l'épidémiologie, de nombreux facteurs favorisent le développement des cancers. Chez l'homme plusieurs agents sont nécessaires et dont il est difficile d'apprécier l'effet respectif. Dans les pays développés, environ un tiers des cancers serait lié à l'alimentation, 25% au tabac, 10% à l'alcool. Une transmission héréditaire est retrouvée dans 5% des cancers du sein, du colon et de la prostate. [5]

Les facteurs environnementaux sont prépondérants mais la prédisposition génétique explique pourquoi certains individus soumis au même cancérigène présentent la maladie ou pas.

Certains de ces facteurs environnementaux sont modifiables au niveau individuel et collectif tel que :

- Le tabac : principale agent cancérigène chez l'espèce humaine responsable de la quasi-totalité des cancers du poumon.
- L'alcool : agit par l'irritation des muqueuses oropharyngée et en potentialisant les effets du tabac.

- L'alimentation : les études rétrospectives apportent des preuves de relation entre le comportement alimentaire et certains cancers. De manière générale un excès d'apport calorique est corrélé à un risque accru de cancers du sein, de la prostate, de l'endomètre, du colon et du rectum. A l'inverse, une consommation importante de légumes et de fruits frais a un effet protecteur pour les cancers des poumons et du tube digestif.
- Les infections sexuelles par le virus du papillome.
- L'exposition aux cancérogènes dans les milieux professionnels.

A l'inverse, les facteurs génétiques ne sont pas modifiables, mais on peut individualiser des sujets à haut risque de mutations génétiques dans le cancer du sein et du colon et leur proposer des méthodes de dépistages renforcé permettant un diagnostic précoce (Tableau 7). [5]

**Tableau 7** : facteurs de risque de décès par cancers en France .Le risque est exprimé en % ; par exemple 33% des cancers sont dus au tabac. [45]

| <b>Facteurs de risque</b>           | <b>Homme</b> | <b>Femme</b> |
|-------------------------------------|--------------|--------------|
| <b>Tabac</b>                        | 33           | 10           |
| <b>Alcool</b>                       | 9            | 3            |
| <b>Toxiques professionnels</b>      | 4            | 1            |
| <b>Agents infectieux</b>            | 3            | 4            |
| <b>Obésité</b>                      | 1            | 2            |
| <b>Rayons UV</b>                    | 1            | 1            |
| <b>Pollution</b>                    | 1            | 1            |
| <b>Inactivité physique</b>          | 1            | 3            |
| <b>Hormonothérapie ou grossesse</b> | 1            | 3            |
| <b>Autres</b>                       | 47           | 72           |

## **II- Immunodépression au cours des cancers :**

### **1-physiologie des défenses immunitaires :**

Nos moyens de défenses peuvent se diviser en différentes lignes:

1ère ligne : les défenses non spécifiques comprenant

- l'intégrité de la peau et des muqueuses,
- les sécrétions respiratoires et digestives,
- et la flore microbienne résidente.

- Ainsi l'obstruction viscérale néoplasique entraîne une colonisation de zones de l'organisme habituellement stériles et peut être source d'infections bactériennes et mycotiques.

- L'atteinte des barrières anatomiques par des gestes invasifs tels que la mise en place de cathéters, chimiothérapie, radiothérapie, et chirurgie qui sont à l'origine de lésions muqueuses et cutanées et qui prédisposent à des infections bactériennes, virales (*herpes*) ou mycotiques (*Candida*).

2ème ligne : la réponse immunitaire innée faisant appel aux :

- Cellules phagocytaires : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, granulocytes (polynucléaires)
- Cellules Naturel Killers (NK) par l'intermédiaire de l'interféron gamma.
- Cytokines inflammatoires responsable de fièvre et inflammation: Tumor necrosis factor alpha (TNFa), les Interleukines 1b et 6 (IL1b, IL6).
- Complément (voies des lectines et alternatives) : vasodilatation, chimiotactisme, opsonisation bactériennes, lyse, activation phagocytose

3ème ligne : la réponse immunitaire adaptative comprenant les

- Acteurs cellulaires : lymphocytes T et B via cellules présentatrices d'antigènes et molécules du complexe majeur d'histocompatibilité CMH I (CD8+) ou II (CD4+)

- Acteurs humoraux : ce sont les anticorps ou immunoglobulines (Ig M, G, E et D)

-La déficience des cellules T : cette atteinte de l'immunité cellulaire se rencontre dans les lymphomes, certaines leucémies et lors de traitements comme la corticothérapie, la chimiothérapie ou les greffes de moelle osseuse. Elle prédispose à une large gamme d'infections dont la *listériose*, la *pneumocystose* et l'infection à *CMV*.

-La déficience des cellules B : elle se rencontre dans certaines hémopathies malignes tel que le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique ; ou lors de certaines thérapies (corticoïdes, chimiothérapie) et prédispose surtout aux infections bactériennes.

## **2- Neutropénie et risque infectieux :**

La neutropénie est définie comme un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1000/L. L'OMS a défini cinq grades de neutropénie, classés de 0 à 4 (tableau 8), permettant de définir la profondeur de la neutropénie.

La neutropénie se caractérise aussi par sa durée, courte (< 7-10 jours) ou longue (>10 jours) [46]. L'état fébrile du patient neutropénique est défini par une température supérieure ou égale à 38,3°C, mesurée à deux reprises dans un intervalle de temps d'au moins une heure [46,47]

**Tableau 8 : profondeur de la neutropénie selon l’OMS. [47]**

| Grades OMS                   | 0        | 1         | 2         | 3         | 4       |
|------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Valeurs des PNN ( $10^3$ /L) | $\geq 2$ | 1,5 à 1,9 | 1,0 à 1,4 | 0,5 à 0,9 | $< 0,5$ |

L=Litre

La profondeur et la durée de la neutropénie sont deux facteurs de risque de survenue d’infections. 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  $0,5 \cdot 10^3$ /L (grade 4 OMS). À ce stade, le risque de développer une infection est important alors qu’entre 0,5 et  $1 \cdot 10^3$ /L, ce risque est faible. Les patients ayant moins de  $0,1 \cdot 10^3$  /L de PNN présentent un risque infectieux maximal.

Schématiquement, les patients à risque élevé de complications infectieuses sévères présentent les critères suivants : [48]

- neutropénie prolongée, supérieure à dix jours ;
- présence des co-morbidités suivantes : hypotension ; désorientation, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, mucite sévère, pathologie abdominale ;
- cancer non contrôlé par le traitement.

Inversement, les patients à risque faible sont ceux ayant une neutropénie attendue d'une durée inférieure à sept jours, sans co-morbidité et un cancer contrôlé.

**Tableau 9 :** Risque d'infection sévère chez le patient neutropénique. [47]

|                                    | Risque élevé                                                                      | Risque faible                                     |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Néoplasie</b>                   | Leucémie aigue, greffe de moelle osseuse ou de CSH                                | Tumeur solide ou hémopathie en rémission complète |
| <b>Durée de la neutropénie</b>     | > 7 jours                                                                         | < 7jours                                          |
| <b>Pathologie associée</b>         | Hypotension, trouble de conscience, insuffisance rénale ou cardiaque ou hépatique | Aucune                                            |
| <b>Type d'infection</b>            | Pneumonie, bactériémie                                                            | Infection possible mais non documentées           |
| <b>Mucite</b>                      | Présente                                                                          | Absente                                           |
| <b>Réponse à l'antibiothérapie</b> | Lente                                                                             | Rapide                                            |

### 3 – Rôle de la néoplasie sous-jacentes :

Les tumeurs solides sont responsables de complications mécaniques par obstruction tumorale, bronchique ou digestive, ou par perforation et/ou rupture : péritonite par perforation en amont d'une tumeur occlusive, ou pyopneumothorax par perforation œsophagienne. En particulier, devant une pneumopathie survenant chez un patient porteur d'une tumeur digestive, la responsabilité de *bactéries à Gram négatif* de la flore digestive, en plus des

germes de la flore oropharyngée, doit être évoquée. Les tumeurs solides se compliquent plus fréquemment d'infections urinaires ou du site opératoire, alors que les bactériémies ou les pneumopathies sont davantage observées au cours des leucémies ou des lymphomes. [7]

Les complications infectieuses diffèrent selon le type d'hémopathie en cause. Si le type d'hémopathie a valeur d'orientation, les différents déficits sont souvent intriqués et les tableaux réalisés sont souvent complexes. Schématiquement, les déficits de l'immunité humorale sont liés à une atteinte des immunoglobulines, au cours d'hémopathies touchant les lymphocytes B, comme la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou la maladie de Waldenström, ou les plasmocytes, comme le myélome. L'asplénisme, qu'il soit anatomique ou fonctionnel, est à rapprocher des déficits humoraux et expose à un risque infectieux, plus élevé au cours des atteintes hématologiques qu'après splénectomie post-traumatique. Les leucémies aiguës réalisent préférentiellement une atteinte de la fonction phagocytaire macrophagique et des polynucléaires. Enfin, une immunodépression de type cellulaire prédominant s'observe au cours des lymphomes, hodgkiniens ou non, ou des LLC. La situation immunologique est, de plus, profondément modifiée par l'influence des thérapeutiques. [1]

**Tableau 10 :** Principales complications infectieuses liées aux hémopathies.

[1]

| Hémopathie                    | Complications infectieuses                                |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Leucémies aiguës              | Infections bactériennes, mycoses                          |
| Leucémies à tricholeucocytes  | <i>Tuberculose, aspergillose, légionellose</i>            |
| Lymphomes                     | Infections intracellulaires                               |
| Myélomes/asplénie             | Bactéries encapsulées                                     |
| Syndromes lymphoprolifératifs | Infections à germes intracellulaires, bactéries capsulées |
| Syndromes myéloprolifératifs  | Lors de transformation en leucémie aiguë                  |

#### **4– Effets secondaires des traitements:**

##### **a- Chimiothérapie anticancéreuse :**

La chimiothérapie anticancéreuse prédispose aux infections par diminution de la bactéricide, de la phagocytose et du chimiotactisme des polynucléaires. La neutropénie induite par la chimiothérapie favorise les infections bactériennes et mycotiques. Les neutropénies courtes, moins de 7 à 10 jours, prédisposent aux infections à *bactéries Gram négatif (BGN)*, d'origine digestive, à Gram positif, issus de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) ou cutanée, et à *Candida sp.* Les neutropénies prolongées, plus de 7 à 10 jours, prédisposent en outre à l'aspergillose et aux candidoses disséminées. La neutropénie favorise également les infections récurrentes à *virus Herpès*. Le risque infectieux est

corrélé à la durée et à la profondeur de la neutropénie : moins de 500/mm<sup>3</sup>, risque multiplié par 2,5 ; moins de 100/mm<sup>3</sup>, risque multiplié par 10[7]. Les translocations bactériennes à partir du tube digestif, en particulier à *BGN*, observées en aplasie sont favorisées par la fragilisation de la muqueuse digestive par certaines chimiothérapies [49]. La procalcitonine semble être un marqueur précoce et discriminant des causes bactériennes de fièvre en aplasie, mais son intérêt en pratique clinique est peu clair [50]. Certains médicaments sont à l'origine d'une immunodépression de type cellulaire. En particulier, le méthotrexate semble un facteur favorisant de la pneumocystose pulmonaire, quoique de façon beaucoup moins nette que la corticothérapie. Les taxanes diminuent la réponse lymphocytaire T cytotoxique et Natural killer (NK), mais les conséquences en termes d'infection ne sont pas évaluées. [14]

#### **b- Greffe de cellules-souches hématopoïétiques :**

Les complications infectieuses de l'autogreffe sont moins stéréotypées que celles de l'allogreffe. Les greffes de CSH périphériques sont associées à un risque infectieux proche de celui des autogreffes médullaires, quoique la durée de neutropénie, qui dépend du nombre de lymphocytes CD34<sup>+</sup> transfusées, soit plus courte (10 à 12 jours) que pour les autogreffes (12 à 15 jours). [1]

L'allogreffe expose à des complications infectieuses et immunologiques majeures ; trois phases se succèdent :

– Aplasie médullaire.

Au cours de cette première phase, les risques infectieux sont liés à

- la neutropénie profonde ; PNN<100/L et prolongée dépassant 20 jours
- la présence de cathéters veineux centraux,

- et à celle d'une mucite diffuse exposant à un risque de translocation digestive.

Au cours de cette phase précoce, le risque infectieux, principalement bactérien, fongique, voire *herpétique*, est directement corrélé à la profondeur de la neutropénie et à l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique ou systémique empirique. [51] La greffe de CSH expose également à une atteinte de la fonction phagocytaire, macrophagique, qui dépasse largement la période d'aplasie. [17] En outre, les manifestations infectieuses respiratoires peuvent être aggravées par une hémorragie intra-alvéolaire, favorisées par la thrombopénie.

– Après l'aplasie.

Entre les deuxième et quatrième à sixième mois, l'immunodépression est surtout de type cellulaire, liée à l'expression de la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) et, à un degré moindre, à la prophylaxie de la MGCH par ciclosporine, méthotrexate et corticoïdes.

Les infections sont principalement dues à *P. carinii*, ou aux germes intracellulaires : *CMV*, *Aspergillus sp.*, voire *adénovirus* ou *T. gondii*. [1]

– Après le quatrième ou sixième mois.

La survenue d'une MGCH chronique, parfois à l'origine de « pneumopathies interstitielles tardives » corticosensibles, peut nécessiter une immunosuppression au long cours, à l'origine d'infections à germes opportunistes, en particulier à *VZV*.

Il existe en outre à cette période une asplénie fonctionnelle, due à l'irradiation.

La reconstitution immunitaire est d'autant meilleure et rapide que la MGCH est contrôlée ou absente.

#### **c- Corticoïdes :**

Les corticoïdes sont à l'origine d'une atteinte de la fonction phagocytaire, qui constitue la première ligne de défense antifongique, et d'une immunodépression cellulaire. Ils sont un facteur de risque majeur de pneumocystose et, à fortes doses, exposent à la survenue d'aspergillose, de nocardiose, voire d'anguillulose maligne. [1]

#### **d- Irradiation :**

La radiothérapie favorise une immunodépression locale. [17] L'irradiation corporelle totale, souvent associée au conditionnement précédant l'allogreffe, favorise la neutropénie.

À l'étage thoracique, la radiothérapie peut être en outre à l'origine de pneumopathie radique aiguë précoce, corticosensible, et de fibrose radique tardive, par toxicité directe, avec fibrose interstitielle et syndrome restrictif. [52]

À l'étage abdomino-pelvien, l'irradiation favorise la survenue d'entérite ou cystite radiques.

#### **e- Splénectomie :**

La splénectomie, anatomique ou fonctionnelle (par exemple après irradiation), est responsable d'une immunodépression humorale. Elle favorise les infections à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *méningocoques*), à *salmonelles*, à *colibacilles*, voire la survenue d'infections dues à *Capnocytophaga canimorsus*, *Babesia sp.* ou, en zone endémique, à *Plasmodium*. [53]

#### **f- Immunothérapie :**

L'immunothérapie par l'interleukine 2 (IL2) a été associée à des infections à *S.aureus* chez des patients porteurs de cathéter veineux central, traités pour cancer du rein ou mélanome malin. [54]

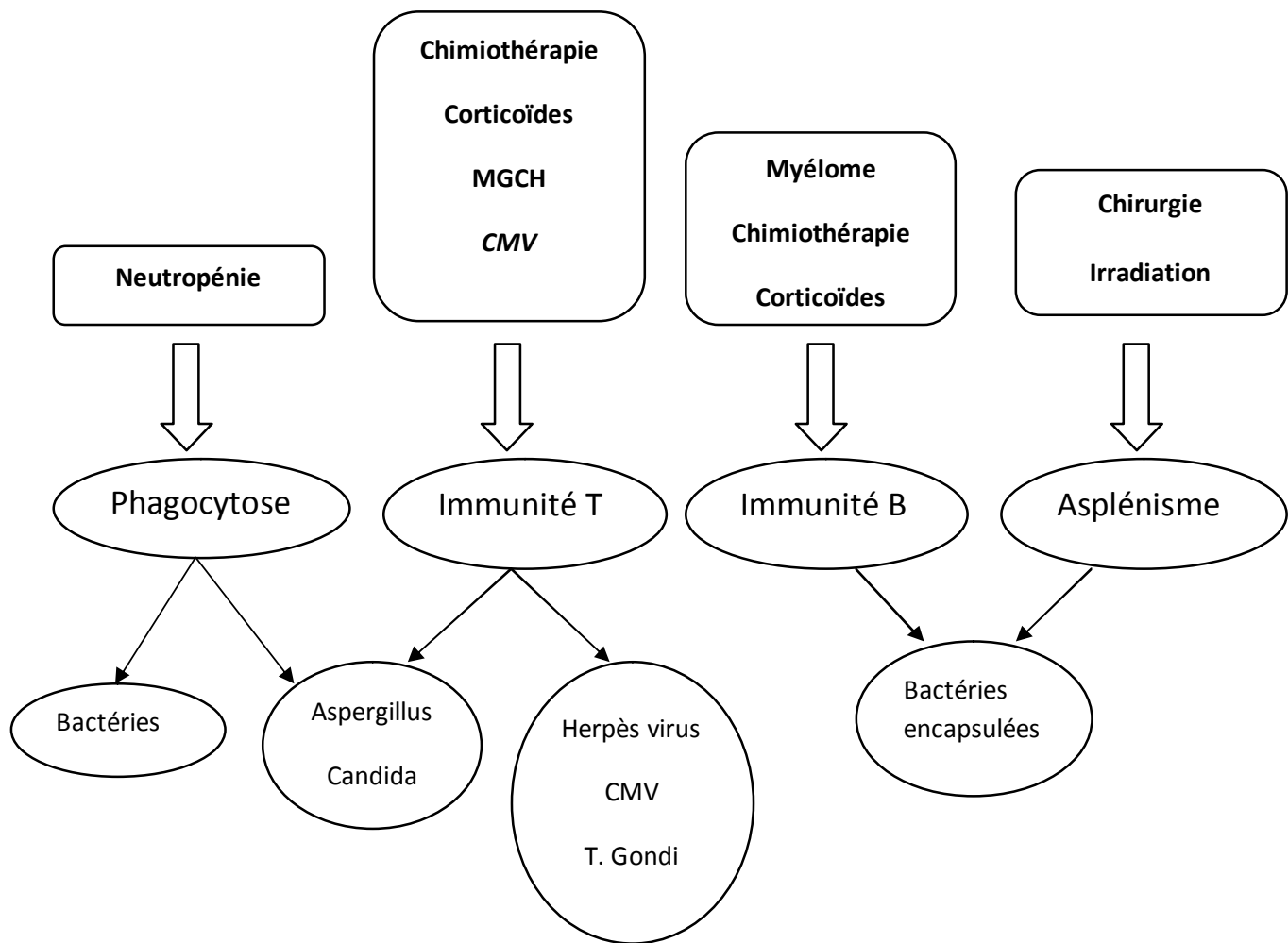
#### **g- Autres immunosuppresseurs :**

La ciclosporine, l'azathioprine ou le sérum antilymphocytaire exposent à une immunodépression de type cellulaire.

Les immunosuppresseurs « classiques », également utilisés dans le traitement des maladies de système, peuvent être classés par ordre de risque infectieux décroissant :

- cyclophosphamide per os ;
- cyclophosphamide intraveineux séquentiel ;
- méthotrexate, azathioprine ;
- ciclosporine.

En pratique, il est difficile, en pathologie humaine, de faire la part de ce qui revient à la maladie sous-jacente, à la chimiothérapie et individuellement à chaque médicament, à la corticothérapie ou à la radiothérapie. (Figure 5)



**Figure 5** : schéma récapitulatif des principales atteintes immunologique et des infections associées. [1]



*Manifestations  
cliniques*



## **I- Atteinte respiratoire**

À l'interface air-sang, les poumons sont le lieu propice au développement d'infections chez l'immunodéprimé. Ils possèdent leur propre système de défense, aux niveaux alvéolaire, interstitiel et vasculaire. Le rôle de l'épithélium respiratoire, agressé par de nombreux facteurs comme les infections virales aiguës ou l'irradiation, participe également à la physiopathologie des atteintes respiratoires. Les infections respiratoires sont les plus fréquentes et associées à la mortalité la plus élevée chez l'immunodéprimé, en particulier après greffe de CSH [17]. Les atteintes non infectieuses sont cependant souvent intriquées : une infiltration tumorale, une hémorragie intra-alvéolaire, parfois aussi liée à une infection (*aspergillose*, *CMV*) [55], une leucostase, ou encore une protéinose alvéolaire.

### **1-Incidence :**

L'incidence des pneumonies au cours des transplantations médullaire varie de 30 à 60 %, mais semble toutefois en voie de diminution depuis l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique.

L'incidence des pneumonies au cours du cancer est éminemment variable. Le risque infectieux au cours de la maladie cancéreuse est lié à la dépression de l'immunité par le cancer lui-même, la chimiothérapie, mais aussi l'exposition aux infections nosocomiales. [56]

### **2- Clinique :**

\* Signes respiratoires. Mode d'installation :

Les signes respiratoires peuvent être évocateurs, selon que l'évolution est suraiguë (*pneumocoque*), aiguë (*pneumocystose*, *herpès*, rarement *CMV* ou

*anguillulose*), ou subaiguë (infections fongiques, virales). L'aspergillose est parfois responsable d'un tableau pseudo-embolique, avec douleur thoracique due à une atteinte endovasculaire. La survenue d'un pneumothorax spontané doit faire rechercher une pneumocystose, notamment sous pentamidine en aérosol, voire une infection à mycobactérie, une aspergillose ou une fibrose. [57]

Le tableau peut être souvent très aspécifique, parfois limité à une fièvre et une hypoxémie. (Tableau 11)

La distinction entre atteinte infectieuse ou non est souvent délicate.

\* Signes extra-respiratoires :

On recherche des signes neurologiques évocateurs d'abcès cérébral du à une aspergillose ou une nocardiose. Une méningoencéphalite liée à une *toxoplasmose, zona, cryptococcose, human herpes virus [HHV]-6*. Un syndrome confusionnel est possible en cas de légionellose ou de leucostase.

Des signes cutanés peuvent être évocateurs d'atteinte bactérienne à *nocardia*, à *bacille pyocyanique*, ou à *S. aureus* ou virale tels le *virus varicelle zona, HHV-6*, d'infiltration cutanée au cours d'une MGCH, ou d'urticaire associé à une pneumopathie d'hypersensibilité.

Les atteintes oto-rhino-laryngologiques peuvent être évocatrices de mucite à herpès ou d'atteinte sinusienne (*aspergillose, mucormycose, HHV-6*).

Des troubles hépatodigestifs sont décrits au cours de légionellose, maladie à *CMV* ou MGCH.

Enfin, une atteinte rénale se rencontre au cours de candidoses disséminées.

**Tableau 11:** éléments diagnostiques d'une pneumopathie chez un sujet immunodéprimé en oncohématologie. [58]

| Anamnèse                                                                                                                                                                                                               | Eléments cliniques                                                                 | Outils diagnostiques                                                                                                                                 | Pathogène possible                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Profil de l'immunodépression :<br>-maladie sous-jacente<br>-immunosuppresseurs reçus<br>- durée prévisible et profondeur<br><br>Traitement anti-infectieux reçu :<br>-traitement probabiliste<br>-traitement préventif | Toux<br><br>Douleur thoracique<br><br>Hémoptysie<br><br>Signes extra respiratoires | -TDM thoracique haute résolution<br><br>-prélèvements respiratoires :<br>Expectoration<br>Aspiration nasopharyngée<br>LBA<br><br>-biopsie pulmonaire | Bactérie<br><br>Virus<br><br>Champignon<br><br>Parasite |

TDM : tomodensitométrie

LBA : lavage bronchoalvéolaire

### 3- Apports de l'imagerie :

\* Radiographie pulmonaire (RP) :

La radiographie pulmonaire est l'examen complémentaire de base.

Il est fondamental de reprendre toutes les RP antérieures, depuis le début des signes respiratoires.

Les images radiologiques manquent cependant souvent de spécificité. La possibilité d'observer une image thoracique normale en cas d'atteinte respiratoire débutante souligne l'intérêt de la scanographie. En effet, le scanner haute résolution avec coupes millimétriques montre des images d'allure infectieuse chez plus de 50 % des patients neutropéniques dont la radiographie thoracique est normale. [59]

En cas de pneumopathie bactérienne en aplasie, la RP peut être normale, des images alvéolaires n'apparaissant qu'en sortie d'aplasie du fait de l'afflux de leucocytes.

Parmi les atteintes infectieuses, une image alvéolaire évoque en priorité une cause bactérienne, voire une infection à *virus Herpès simplex*, responsable d'un aspect « pseudo-bactérien » ; une image interstitielle évoque une pneumocystose, avec atteinte diffuse secondairement alvéolaire, ou une infection virale, notamment à *CMV*, au *VRS*, ou à *HHV-6* ; une image nodulaire et/ou abcédée évoque une infection à *Aspergillus sp.*, *Nocardia* ou *S. aureus*.

Une atteinte pleurale ou médiastinale permet de suspecter ou, au contraire, d'exclure certains diagnostics.

\* Scanographie thoracique :

La scanographie thoracique a trois intérêts potentiels. [60]

1– Elle visualise des anomalies parenchymateuses non vues sur la RP, notamment lors d'atteinte interstitielle, médicamenteuse ou post-radique, grâce aux coupes millimétriques. La scanographie est d'un apport considérable dans l'aspergillose, à l'origine d'une image ronde hydrique centrée par un halo périphérique, ou d'une image aérique en « grelot », quasi pathognomonique.

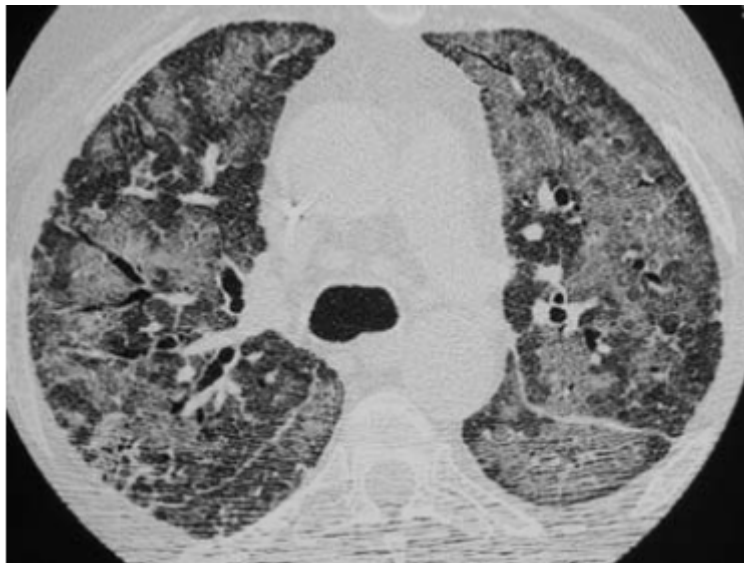
Au cours de la toxoplasmose, la scanographie peut mettre en évidence des opacités nodulaires avec composante alvéolaire, et des images en « verre dépoli » associées. [60]

Dans la pneumopathie à *staphylocoque*, elle peut mettre en évidence des nodules multiples, parfois abcédés.

Les images à la scanographie sont plus précises que la RP pour suivre l'évolution sous traitement et prononcer, le cas échéant, l'échec d'un traitement de première intention. Et a peu d'intérêt dans la pneumocystose ou la pneumopathie à *CMV*.

2– Elle précise l'existence d'un épanchement pleural ou d'adénopathies médiastinales. Elle est utile en cas de suspicion de mycobactériose ou de cryptococcose, ou en cas d'adénopathies nécrotiques évoquant plus particulièrement une tuberculose, voire un lymphome. Les adénopathies et les pleurésie éliminent quasiment une *pneumocystose* ou une pneumopathie à *CMV*.

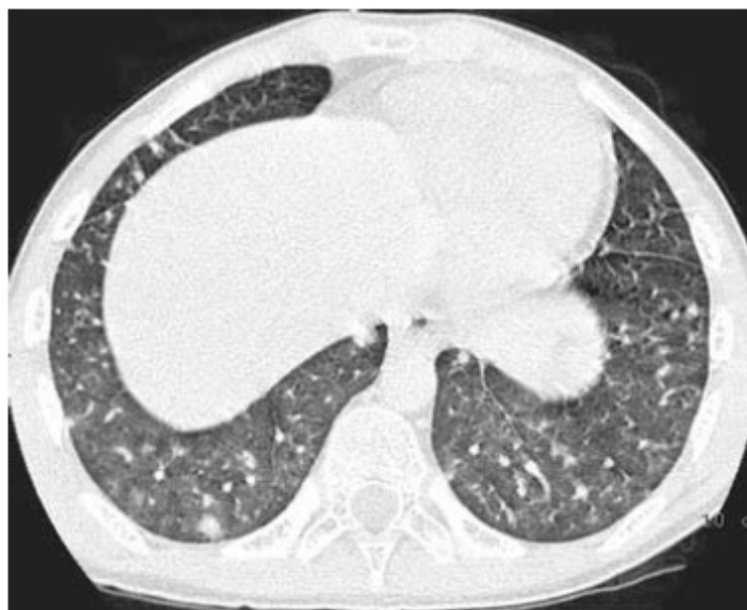
3– Elle précise la topographie des lésions et guide les prélèvements à visée microbiologique ou anatomopathologique : on cite le lavage bronchoalvéolaire (LBA) dans les atteintes localisées, les biopsies en cas d'image nodulaire, ou encore repérage d'adénopathies avant médiastinoscopie.



**Figure 6 :** Aspect TDM d'une pneumocystose caractérisée par la présence de nombreuses opacités en verre dépoli diffuse. [58]



**Figure 7:** Aspect TDM d'une aspergillose pulmonaire invasive montrant une plage de condensation alvéolaire entourée de verre dépoli. [58]



**Figure 8:** Aspect TDM d'une toxoplasmose pulmonaire caractérisé par la présence de nodules pulmonaires associés à des opacités verre dépoli diffus. [58]

\* Autres techniques d'imagerie :

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM), de réalisation difficile chez le malade ventilé, est surtout utile pour l'analyse du médiastin.

- La tomographie par émission de positons, utile pour différencier les atteintes malignes des atteintes bénignes ou fibreuses.

La place de l'imagerie associée à l'injection de gallium ou d'indium n'est pas clairement précisée.

**Tableau 12:** diagnostic de l'insuffisance respiratoire aigue en fonction de données cliniques et radiologiques [59,61]

| Tableau radioclinique     | 1                                                                                       | 2                                                                                                                      | 3                                                                         | 4                                                                             | 5                                                          |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Vitesse de progression    | Lente                                                                                   | Rapide                                                                                                                 | Rapide                                                                    | Modérée à rapide                                                              | Modérée à rapide                                           |
| Fièvre                    | NON                                                                                     | OUI                                                                                                                    | OUI                                                                       | OUI                                                                           | OUI                                                        |
| Radiographie              | Infiltrat diffus                                                                        | Infiltrat diffus                                                                                                       | Alvéolaire focal ou diffus                                                | Nodules ± excavation                                                          | Alvéolaire focal                                           |
| Diagnostics suspectés     | Insuffisance cardiaque congestive<br>Toxicité médicamenteuse<br>Infiltration spécifique | Infection opportuniste ( <i>P. jirovecii</i> , CMV, Tuberculose)<br>Toxicité médicamenteuse<br>Infiltration spécifique | Bactéries<br>Sepsis<br>SDRA                                               | Champignons<br>Legionella<br>Tuberculose<br>Maladie thromboembolique          | Mycobactéries<br>Nocardia<br>Rhodococcus<br>BOOP<br>Tumeur |
| Examens de première ligne | Échocardiographie<br>FB-LBA<br>Biopsie pulmonaire                                       | FB-LBA                                                                                                                 | Hémocultures<br>ECBC<br>Prélèvement distal protégé<br>Traitement immédiat | Scanner<br>Biopsie sous scanner<br>FB+ BTB<br>Biopsie pulmonaire chirurgicale | FB<br>Biopsie                                              |

*FB : fibroscopie bronchique; FB-LBA : fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire; BTB : biopsie trans-bronchique ; BOOP : bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée ; Vitesse de progression : rapide signifie < 2 jours, modérée à rapide signifie 2 à 7 jours, lente signifie > 7 jours.*

#### **4- Prélèvements respiratoires :**

\* Expectoration, aspiration trachéale :

L'examen de l'expectoration, spontanée ou induite, permet de rechercher la présence de bactéries, mycobactéries ou de champignons. Dans une étude de Rano [62], cet examen simple et non invasif a permis l'isolement d'un agent pathogène dans 31% des cas avec impact thérapeutique dans 12% des cas. [58]

La contamination pharyngée rend l'analyse de l'expectoration aléatoire.

\* Fibroscopie bronchique :

L'aspect des bronches et des sécrétions peut être évocateur en cas d'aspergillose bronchique (enduits blanchâtres adhérent à la muqueuse) ou d'aspergillose pulmonaire invasive (sécrétions collantes brunes), de tuberculose (granulome, compression ganglionnaire extrinsèque, nodule fistulisé avec caséum), d'atteinte herpétique (trachéobronchite vésiculeuse et ulcérée), tumorale (lymphangite...) ou radique.

\*Prélèvements respiratoire :

L'intérêt des prélèvements distaux protégés (PDP) a été évalué au cours des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, Brosse et PDP proprement dit sont considérés comme positifs lorsque la culture est supérieure à  $10^3$  Unités formant colonie (UFC)/mL. Cependant, même en dessous de ce seuil, en particulier en cas d'aplasie, on peut éventuellement tenir compte des germes identifiés pour l'adaptation de l'antibiothérapie.

Le LBA (lavage bronchoalvéolaire) permet le diagnostic d'infection, d'hémorragie alvéolaire ou de protéinose. L'aspect du lavage est évocateur s'il est hémorragique, témoignant d'un saignement bronchique ou d'une hémorragie

intra-alvéolaire, ou lactescent lors d'une protéinose alvéolaire. [63] Les autres diagnostics sont évoqués par exclusion des précédents.

Au cours des pneumopathies diffuses, la rentabilité du LBA est maximale dans la bronche lobaire moyenne ou la lingula ; dans les atteintes localisées, le LBA est effectué en territoire pathologique, éventuellement guidé par le scanner. L'examen direct, comprenant la cytologie et les premières colorations pour les agents pathogènes, est une étape essentielle, en particulier pour le diagnostic d'atteinte bactérienne ou de pneumocystose.

La culture apporte un diagnostic de certitude pour de nombreux micro-organismes : *Legionella*, *mycobactéries*, parasites (*T. gondii*), *cryptococcoque*, *histoplasme* et certains virus (*VRS*, *influenzae*, *parainfluenzae*, *adénovirus*). La seule présence de bactéries pyogènes dans le liquide de LBA ne suffit pas au diagnostic de pneumopathie bactérienne : en extrapolant ici les seuils validés pour les pneumopathies nosocomiales, un compte bactérien supérieur à  $10^4$  UFC/mL en culture est évocateur de pneumopathie bactérienne.

La cellularité du lavage alvéolaire est difficile à interpréter chez l'immunodéprimé et ne peut donner que des indications limitées. Classiquement, une polynucléose neutrophile évoque plutôt une atteinte bactérienne, médicamenteuse fibrosante ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Une alvéolite lymphocytaire est compatible avec une tuberculose, une virose, une toxoplasmose, une pneumopathie d'hypersensibilité, radique ou interstitielle après greffe de CSH. Une alvéolite lymphocytaire après irradiation est habituelle, même en dehors de toute atteinte radioclinique. Une alvéolite éosinophile, supérieure à 2-5 %, évoque une pneumopathie médicamenteuse d'hypersensibilité, parfois une pneumopathie fibrosante, ou une pneumocystose.

Chez le malade profondément neutropénique, la cellularité alvéolaire peut être réduite. [64]

L'étude cytologique recherche un effet cytopathique viral (*Herpès*, *CMV*) ou des cellules tumorales lors de lymphangites, carcinomes bronchiolo-alvéolaires ou lymphomes.

L'immunomarquage ou l'amplification génique (polymerase chain reaction [PCR]) peuvent être effectués sur le LBA, et concourent au diagnostic d'infection à *VRS*, *P. carinii* ou *T. gondii*.

\*Autres prélèvements :

D'autres prélèvements seront utiles au diagnostic : les hémocultures, à la recherche de pneumococcémie ou de bactériémies en aplasie, la ponction pleurale, ou plus rarement les sérologies. Les antigénémies *CMV*, *cryptocoque*, *Aspergillus* peuvent être utiles. Le diagnostic de légionellose bénéficie actuellement de la recherche de l'antigénurie par technique immunoenzymatique, qui détecte *Legionella sp.* du groupe 1 pendant plusieurs semaines après l'infection.

\* Histologie pulmonaire :

L'histologie pulmonaire prend sa valeur pour certaines infections comme l'aspergillose, la candidose disséminée ou la cryptococcose, ou les atteintes pulmonaires spécifiques, comme les lymphomes. Les biopsies transbronchiques ne permettent pas d'exclure une pathologie infectieuse, et sont surtout rentables pour la pathologie tumorale. Les hémorragies et pneumothorax compliquant les biopsies pulmonaires rendent la rentabilité moindre par rapport au LBA.

L'apport des biopsies pulmonaires à thorax ouvert, malgré quelques études encourageantes [65], n'est pas clairement démontré.

**\* Rendement diagnostique et utilité des prélèvements :**

Cette notion pose la question, chez l'immunodéprimé, des adaptations thérapeutiques et de l'amélioration du pronostic. Aucune étude ne permet d'affirmer l'utilité des prélèvements respiratoires en termes de pronostic. Des rares études disponibles sur ce sujet, souvent hétérogènes, quelques tendances semblent émerger : chez les patients d'oncohématologie, les prélèvements à visée bactériologique par brosse ou PDP seraient positifs dans environ 20 % des cas, le LBA, lorsqu'il est effectué pour une atteinte interstitielle, dans environ 50 % des cas, le cumul des deux examens pouvant aboutir à un diagnostic dans 60 à 70 % des cas [64, 66,67]. La réalisation de ces prélèvements permet une adaptation thérapeutique dans 30 % des cas environ, leur influence sur la mortalité restant à définir. Le « LBA protégé » (mini-LBA) pourrait constituer une alternative intéressante au LBA et à la brosse. En l'absence de conclusion définitive quant à leur utilité chez l'immunodéprimé, il semble logique d'effectuer ces explorations, les modalités, entre brosse/PDP et LBA, étant choisies en fonction du type de pneumopathie, alvéolaire ou interstitielle, localisée ou diffuse.

## **5-Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel des pneumopathies chez l'immunodéprimé se pose principalement avec :

- les œdèmes pulmonaires hémodynamiques qui seront le plus souvent rapidement éliminés par des explorations non invasives (échographie

cardiaque) et devant l'amélioration rapide sous traitement symptomatique ;

- les œdèmes pulmonaires lésionnels par atteinte pulmonaire indirecte liée à un sepsis survenant à distance du poumon ;
- les atteintes pulmonaires liées aux pathologies sous-jacentes (localisation pulmonaire des lymphomes, lymphangite carcinomateuse, bronchiolite oblitérante organisée en pneumonie) ;
- la protéinose alvéolaire, la leucostase, les hémorragies intra-alvéolaires par troubles de la coagulation;
- et surtout avec les pneumopathies aiguës médicamenteuses, radiques ou toxiques du fait de l'exposition fréquente de cette catégorie de malades à de multiples produits potentiellement toxiques. Cette toxicité se manifeste quelle que soit la voie d'administration. [56]

## **6- En pratique :**

En dehors du cas « simple » de la pneumopathie bactérienne localisée, justifiant au préalable un prélèvement distal protégé ou d'emblé un traitement empirique, la difficulté est surtout représentée par les atteintes interstitielles diffuses ou atypiques, ou à radiographie normale. Il semble alors indiqué d'effectuer une première fibroscopie avec LBA et éventuellement PDP, associés aux examens extra-respiratoires selon le contexte.

Le scanner thoracique est indiqué pour chercher la présence d'adénopathies médiastinales, d'une pleurésie ou de préciser la localisation exacte de la pneumopathie afin de guider la fibroscopie. Si le premier LBA est négatif, un second LBA est indiqué, associé éventuellement à des biopsies transbronchiques.

En cas de doute persistant après ces prélèvements, une biopsie chirurgicale à thorax ouvert peut se discuter. À chacune de ces étapes, notamment en cas de contre-indication d'un des examens, un traitement empirique peut être justifié, selon le rapport bénéfice/risque supposé.

## II- Atteinte neurologique

Classiquement citées au second rang des atteintes infectieuses chez l'immunodéprimé, les infections du système nerveux central sont relativement rares en oncohématologie. Elles sont souvent plus sévères que chez l'immunocompétent, et grevées d'une mortalité élevée : ainsi, la méningite *listérienne* est deux fois plus létale lorsqu'il existe une néoplasie sous-jacente : 60% versus 30 % [68]. Il en est de même pour les méningites bactériennes, rares en aplasie.

Le type d'immunodépression contribue à orienter le diagnostic. Une immunodépression cellulaire, au cours de lymphome, LLC, allogreffe compliquée de MGCH, ou d'une corticothérapie, est le plus souvent en cause, et responsable d'infections virales (*Herpes* ) parasitaires (*toxoplasmose*), fongiques (*cryptococcose*, *aspergillose*) ou bactériennes (*listériose*, *nocardiose*, *tuberculose*). La neutropénie, après chimiothérapie ou lors de leucémies aiguës, favorise les méningites bactériennes, mais surtout les atteintes fongiques : aspergilloses, candidoses disséminées. L'asplénisme favorise la méningite à *pneumocoque* ou à *hémophilus*, soulignant l'intérêt de la vaccination, notamment chez le greffé.

Après greffe de CSH, les complications neurologiques sont observées chez environ 15 % des patients. Elles sont majoritairement infectieuses, notamment après allogreffe ou autogreffe de progéniteurs « CD34+ », survenant dans les deux premiers mois. La plupart des complications neurologiques surviennent chez les malades greffés pour leucémie myéloïde chronique (LMC), à un degré moindre pour la leucémie aiguë ou myélome, rarement pour lymphome. La gestion des infections du système nerveux central est rendue d'autant plus

difficile que les signes neurologiques sont rarement spécifiques, les signes extra neurologiques inconstants, l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) et de l'imagerie peu contributive, et le diagnostic histologique par biopsie rarement possible.

## **1- Présentation neurologique :**

Les signes neurologiques sont souvent aspécifiques, et intriqués ou modifiés par la néoplasie. Le caractère polymorphe de la symptomatologie et la diversité des agents infectieux rendent ce tableau plus compliqué.

La survenue d'un syndrome méningé, avec ou sans troubles de la conscience, doit faire évoquer une méningite bactérienne « banale » en particulier à *BGN*, ou à *Listeria*, ou à *M. tuberculosis* ou à *cryptocoque*. Notons cependant que la cryptococcose, qui reste rare en oncohématologie, peut se réduire à de simples céphalées fébriles, et qu'un syndrome méningé typique peut être absent chez l'aplasique atteint de méningite bactérienne. [69]

Diverses encéphalites sont décrites chez l'immunodéprimé. Les plus classiques sont les encéphalites herpétiques, à *CMV* ou à *toxoplasme*. L'encéphalite à *HHV-6*, responsable d'une réaction méningée lymphocytaire, diagnostiquée par PCR et culture rapide sur le LCR, et accessible au traitement par ganciclovir ou foscarnet éventuellement associés aux immunoglobulines intraveineuses. Enfin, certaines encéphalites à protozoaires sont décrites après greffe de CSH (*Trichomonas fetus*, *Acanthamoeba culbertsoni*). [70]

Des signes de localisation sont présents lorsqu'il existe un processus expansif intra parenchymateux ou une hémorragie cérébroméningée secondaire à une toxoplasmose, ou une aspergillose. Les atteintes ischémiques sont rares.

Une infection parenchymateuse chez un allogreffé doit évoquer en priorité une aspergillose ou une toxoplasmose. Des signes de rhombencéphalite sont évocateurs de listériose. Seul un tiers des infections neuroméningées s'accompagne de signes focaux.

Une crise comitiale, le plus souvent inaugurale de l'atteinte neurologique, survient chez environ 5 % des greffés de CSH, et témoigne presque toujours d'une lésion sous-jacente.

Des signes de détérioration mentale progressive, sur plusieurs mois, font évoquer une leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP). Due au virus JC, responsable de foyers de démyélinisation dans la substance blanche, la LEMP associe des troubles moteurs, neuro-ophtalmiques, de la parole ou une détérioration mentale. Fièvre, crises comitiales, céphalées et vertiges sont rares. Après une aggravation des troubles moteurs, neurosensoriels et intellectuels, le décès, inexorable, survient en 4 mois environ.

## **2- Signes extra-neurologiques :**

Leurs existence est d'un grand apport pour le diagnostic, certains permettent la mise en évidence de l'agent pathogène responsable s'il n'a pu l'être dans le LCR. [69]

### **a- Atteinte respiratoire**

La localisation aspergillaire neurologique est le plus souvent associée à une atteinte pulmonaire. Les prélèvements respiratoires sont alors utiles pour étayer le diagnostic.

La toxoplasmose, souvent responsable d'encéphalite isolée, peut parfois s'accompagner d'atteinte pulmonaire, voire digestive, ganglionnaire, médullaire ou myocardique.

Une cryptococcose pulmonaire peut accompagner ou précéder de plusieurs semaines l'atteinte cérébrale.

Une atteinte sinusienne est possible au cours de l'aspergillose ou des mucormycoses. [1]

### **b-Atteinte cutanée**

Une atteinte cutanée se rencontre au cours des nocardioses, soulignant l'intérêt de la biopsie cutanée, des mycoses disséminées (*candidoses*) ou des viroses : l'éruption à *VZV* survient environ 10 jours avant l'encéphalite.

Certains agents pathogènes, comme le *virus JC*, ne s'accompagnent qu'exceptionnellement de signes extra neurologiques.

## **3- Analyse du LCR :**

L'analyse du LCR est surtout utile pour le diagnostic des méningites à germe banal, comme *pneumocoque* ou *hémophilus*, ou à *mycobactéries*, d'infections virales (notamment *CMV* et *HSV*), d'atteintes fongiques, ou encore d'atteinte neuroméningée due à néoplasie et analyser par anatomopathologie.

- L'analyse biochimique porte sur la protéinorachie et la glycorachie.

L'hyperprotéinorachie est franche au cours de la tuberculose, plus modérée ailleurs ; la glycorachie est le plus souvent abaissée au cours des atteintes bactériennes ou fongiques, ce qui constitue un signe d'orientation important, et normale pour les atteintes virales ou à *Nocardia*. [1]

- La cellularité du LCR a valeur d'orientation.

La présence de polynucléaires oriente vers une atteinte bactérienne banale. L'atteinte listérienne est caractérisée par une formule dite « panachée ».

L'atteinte à *cryptocoque*, à *M. tuberculosis* ou virale s'accompagnent d'une formule lymphocytaire.

Enfin, des cellularités normales ou un peu mixtes s'observent au cours des atteintes à *T. gondii*, *Aspergillus*, *Candida* ou *Nocardia*.

Notons en outre qu'au cours des méningites bactériennes en aplasie, le LCR peut être paucicellulaire et normoglycorachique.

L'identification du pathogène responsable dans le LCR est possible au cours des méningites bactériennes à « pyogènes », *Listeria*, ou à *M. tuberculosis*, avant toute antibiothérapie, ou lors des méningites à *cryptocoque*.

La sensibilité de l'examen direct est cependant prise en défaut dans 50 % des cas, voire plus. [1]

Certains antigènes peuvent être détectés avec une sensibilité et spécificité excellentes dans le LCR, en particulier l'antigène cryptococcique.

Les cultures virales rapides peuvent être contributives, mais c'est la biologie moléculaire qui permet le diagnostic de *HSV*, *VZV*, *CMV*, *HHV-6*, *EBV*, ou *virus JC*.

Au cours des atteintes profondes, parenchymateuses, l'analyse du LCR est peu contributive.

#### **4- Apports de l'imagerie :**

La scanographie et l'IRM du cerveau sont un élément essentiel dans le raisonnement étiologique devant une atteinte neurologique, infectieuse ou non, chez l'immunodéprimé. Les données de l'imagerie sont souvent peu spécifiques.

On accorde alors une importance toute particulière à la localisation des lésions et à la présence simultanée de plusieurs lésions.

La scanographie peut être normale, en particulier au cours des méningites bactériennes. Certains aspects sont néanmoins évocateurs : prise de contraste en « cocarde » des abcès, lésions hémorragiques des atteintes aspergillaires, atteintes temporales de l'encéphalite herpétique, aspects typiques de LEMP. Ailleurs, on ne trouve que des aspects atypiques, comme au cours de certaines infections fongiques, ou d'encéphalites à toxoplasme. [1]

Au cours des complications infectieuses après greffe de CSH, la scanographie est normale une fois sur deux, et montre des hypodensités dans la plupart des autres cas.

La scanographie peut également ne pas être contributive au cours des atteintes fongiques.

L'IRM, pratiquement toujours anormale, est alors déterminante. Il peut s'agir d'hypodensité T<sub>1</sub>, une hyperdensité T<sub>2</sub>, ou même une prise de contraste après injection de gadolinium.

Le pronostic reste néanmoins sombre, en particulier après greffe de CSH, où le diagnostic n'est souvent affirmé qu'à l'autopsie. [1]

### **5-Diagnostic différentiel**

Les atteintes non infectieuses miment les précédentes ou s'y associent. [1]

Outre les atteintes métaboliques et les toxicités médicamenteuses «banales», on évoque spécialement :

- les atteintes tumorales : métastases de tumeurs solides, méningite carcinomateuse, et lymphome.
- la toxicité des antimitotiques : encéphalopathie à l'ifosfamide, plus rarement à la cytarabine, au 5-fluoro-uracyle (5-FU), au cisplatine, au méthotrexate, à la vincristine... ;
- la toxicité des anti-infectieux : l'encéphalopathie à l'aciclovir, rare, peut être trompeuse, car souvent intriquée avec une encéphalite virale ayant motivé le traitement ;
- une microangiopathie thrombotique, qui associe fièvre, anémie hémolytique avec schizocytes, thrombopénie, insuffisance rénale, dans un contexte infectieux, ou après traitement par mitomycine C ou ciclosporine. [35]

### **III- Infections liées aux dispositifs intra-vasculaires.**

Troisième cause d'infection nosocomiale, les infections liées aux cathéters (ILC) concernent environ 5 % des cathéters veineux centraux (CVC) chez les patients d'oncohématologie, contre 30 % chez les patients positifs au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; la densité d'incidence est estimée à 0,4 pour 1 000 jours cathéters en oncologie [1,78]. Le taux des infections des cathéters à chambre implantable (CCI) reste inférieur à celui des cathéters centraux tunnélisés en cas de traitements séquentiels, mais il augmente parallèlement à l'augmentation de la fréquence d'utilisation en cas de traitements administrés quotidiennement. [71]

Toutes populations confondues, les septicémies liées aux cathéters concernent 3 à 7% des CVC.

#### **1- Épidémiologie:**

##### **a- Micro-organismes responsables :**

Au cours des ILC, les *cocci Gram positif* prédominent sur les bactéries à Gram négatif. Parmi les bactéries à Gram positif, les *staphylocoques à coagulase négative (SCN)* étant plus fréquents que *S. aureus* [72]. Ceci rend compte de l'évolution épidémiologique depuis 15 ans, chez les malades de réanimation et d'oncohématologie porteurs de cathéters de longue durée. Une bactériémie due à un germe « d'origine cutanée » (*SCN*, *corynébactérie*, *Bacillus*, *Propionibacterium*) ou *S. aureus* est un critère majeur pour attribuer cette bactériémie à une ILC, en l'absence d'autre foyer infectieux. [73]

### **b- Morbidité, Mortalité :**

La mortalité attribuable aux bactériémies à *SCN* est estimée à 13 %. Celle liée aux candidémies pourrait atteindre 38 %. [74]

La mortalité attribuable aux ILC est en général considérée inférieure à celle liée aux autres infections nosocomiales : 10 à 25 % en moyenne à l'hôpital, jusqu'à 28 % en réanimation. [75] Cependant, morbidité et mortalité « liées aux ILC » relèvent autant de la sévérité sous-jacente des patients destinés à développer une ILC, que de la gravité propre, directement due à ces infections.

La morbidité est reflétée par l'allongement de la durée de séjour hospitalier, estimée à 6,5 jours en moyenne pour une bactériémie liée au cathéter. Le coût additionnel est estimé à 10 000 \$ environ par épisode bactériémique. [75]

### **c- Mécanismes de contamination du cathéter :**

Au cours des cathétérismes prolongés en oncohématologie, le mécanisme prédominant est l'infection du cathéter par voie endoluminale, à partir de la colonisation du pavillon (raccord), favorisée par les manipulations itératives. La colonisation par voie extraluminale, à partir du site cutané d'insertion du cathéter, prédomine pour les cathétérismes de « courte » durée : c'est le cas en réanimation, où la durée de cathétérisme excède rarement 15 jours. Les infections par voie hématogène, à partir d'un foyer à distance, ne représentent que 5 % des ILC.

#### **d- Facteurs de risque:**

Lors des premiers jours de cathétérisme, le risque d'infection est surtout lié à la pose et aux pansements de cathéter, par les germes cutanés présents au site d'insertion. L'absence d'antisepsie soigneuse de la peau lors de l'insertion du CVC est un facteur de risque majeur et démontré d'ILC. À mesure que le temps passe, le risque devient inhérent à l'asepsie lors de la manipulation du CVC.

Le site jugulaire interne est à risque d'infection supérieur, comparé au site sous-clavier [72] en raison de la difficulté à maintenir en place un pansement occlusif et propre, la pilosité et la proximité des sécrétions oropharyngées. Les voies fémorale et jugulaire interne semblent à risque équivalent. La tunnellisation des cathéters jugulaires internes, souvent utilisée en cancérologie, a démontré son efficacité pour la réduction des ILC en réanimation, pour des cathétérismes de courte durée. En revanche, la tunnellisation des cathéters sous-claviers n'a pas d'intérêt. [76]

Plusieurs études ont comparé le taux d'infection des chambres implantables à celui des cathéters tunnélisés. Les premières études ont été réalisées chez des patients d'oncohématologie et ont montré la supériorité de la chambre implantable dans la prévention du risque infectieux.[71,77,78]

Une étude prospective non randomisée réalisée chez 1431 patients de cancérologie, que l'incidence des infections par jour-cathéter était 12 fois plus élevée en cas d'utilisation d'un cathéter tunnélisé qu'en cas d'utilisation d'une chambre implantable. [71]

La durée de cathétérisme est à l'évidence un facteur de risque d'ILC.

On considère actuellement que ce risque est globalement stable et non « exponentiel » au cours du temps. Cette constatation est à la base de l'abandon du changement périodique des cathéters. [1]

## **2- Diagnostic :**

Des critères fiables, simples et reproductibles, sur cathéter retiré, doivent permettre de différencier l'infection de la simple colonisation ou contamination bactérienne.

### **a- Clinique des ILC :**

Les signes cliniques d'ILC sont peu sensibles et rarement spécifiques.

Les manifestations cliniques évoquant une infection liée au cathéter ou sur cathéter à chambre implantable sont de trois ordres :

- des réactions inflammatoires locales dans les infections superficielles (rougeur, œdème, sérosités) associées ou non à un écoulement louche, voire purulent au niveau du boîtier ;
- une « tunnellite », définie par une inflammation du trajet sous-cutané du cathéter sur 2 cm ou plus, voire une cellulite dans les infections profondes ;
- associées à un état fébrile du patient.

Le diagnostic clinique est plus difficile en l'absence de signe patent de suppuration locale, situation la plus fréquente. La question se pose alors devant un malade fébrile porteur d'un cathéter. La constatation d'une fièvre

apparaissant principalement lors de la manipulation de ce matériel pourra faire évoquer la possibilité d'une infection du dispositif. [71]

De même, la disparition des signes cliniques de sepsis dans les 12 à 48 heures suivant le retrait du CVC ou, à l'opposé, un sepsis brutal lors du branchement de la perfusion (fièvre, frissons, hypotension), sont des arguments forts pour la responsabilité du cathéter. [1]

#### **b- Diagnostic, cathéter enlevé :**

Le diagnostic des ILC repose sur l'examen bactériologique du bout de cathéters par différentes méthodes, la méthode la plus simple et la plus utilisée est la technique de culture quantitative. Dans cette technique, les 5 à 6 derniers centimètres du cathéter sont « trempés » dans 1 mL de sérum physiologique, l'ensemble est agité au vortex, 0,1 mL de la solution obtenue étant ensuite ensemencé en milieu solide. Le seuil de positivité est fixé à  $10^3$  UFC/mL.

Le « vortexage » permet de tenir compte des bactéries adhérant à la fois à la surface externe et la surface interne du cathéter ; permettant une sensibilité de 97 % et une spécificité de 88 %. La simplicité de la méthode la rend largement accessible en routine. [79]

#### **c- Diagnostic, cathéter en place :**

Lorsqu'une ILC est suspectée, la présence d'un choc septique ou de signes locaux d'infection profonde impose le retrait immédiat du cathéter. En dehors de ces situations cliniques, le principal souci du clinicien doit être d'éliminer le diagnostic d'ILC cathéter en place, et faire ainsi l'économie d'un changement inutile de CVC. [80]

La culture du point d'insertion cutané reflète la voie d'inoculation extraluminale. En cas de suspicion d'ILC, la négativité de la culture du point d'insertion cutané permet pratiquement d'éliminer l'ILC, en particulier pour des cathétérismes de courte durée. La culture du pavillon (raccord) du cathéter reflète le mécanisme endoluminal d'infection de cathéter, qui prédomine pour les cathétérismes prolongés. La combinaison des prélèvements cutanés et du raccord semble offrir une forte valeur prédictive négative pour le diagnostic d'ILC. La culture du pavillon du cathéter pourrait être complémentaire du prélèvement cutané au cours des cathétérismes prolongés, comme c'est le cas en oncohématologie.

Les hémocultures quantitatives (HcQ) sur cathéter ont une spécificité et une valeur prédictive positive élevées, et sont donc surtout utiles lorsqu'il s'agit d'affirmer, plutôt que d'éliminer, l'ILC cathéter en place. Les HcQ simultanées sur cathéter et en périphérie trouvent une place idéale en oncohématologie. Un rapport des comptes bactériens supérieur à 4 : 1, voire à 10 : 1, entre hémoculture sur CVC et hémoculture périphérique, est hautement prédictif et spécifique de bactériémie liée au cathéter, manquant cependant de sensibilité. Ce rapport dépasse en fait le plus souvent 50, voire 100, en cas d'ILC prouvée.

Cette approche, longtemps apparue lourde et difficilement réalisable en routine, peut être simplifiée grâce à l'utilisation de tubes Isolator<sup>®</sup> pédiatriques : la spécificité reste de 100 %, alors que la sensibilité devient très acceptable, proche de 80 %. Parmi les techniques de diagnostic « cathéter en place », les HcQ couplées offrent le meilleur compromis sensibilité/spécificité. [79]

La mesure du délai différentiel de positivité des Hc qualitatives couplées, rendue possible par la généralisation d'appareils détectant, de façon automatique et continue, le délai de positivation des Hc, apparaît plus simple et moins onéreuse que les HcQ. Le délai de positivation d'une hémoculture étant inversement proportionnel au nombre de germes initialement présents dans le flacon d'Hc (inoculum), le délai de positivation des Hc peut remplacer le comptage des colonies.

L'intérêt de la mesure du délai différentiel de positivation des Hc standard prélevées simultanément sur cathéter et en périphérie a été validé chez des malades d'oncohématologie [81]: une différence de temps de pousse entre les deux hémocultures d'au moins 2 heures en faveur de l'hémoculture prélevée sur cathéter est hautement prédictive de bactériémie liée au cathéter (spécificité et sensibilité sont supérieures à 90 %). Cette méthode devrait donc désormais remplacer avantageusement les HcQ.

#### **d- Remplacement du cathéter sur guide :**

Le remplacement du cathéter suspect sur guide métallique constitue une démarche essentiellement diagnostique [82]. La culture quantitative du premier cathéter permet de poser ou au contraire d'éliminer le diagnostic d'ILC, le second cathéter étant retiré, et le site changé, si la culture du premier est positive. L'échange du cathéter sur guide en cas de suspicion d'ILC permet d'économiser le capital veineux. Cependant, cette approche, impossible pour les sites implantables, est également souvent difficilement applicable pour les cathéters tunnélisés en oncohématologie.

### **e- Stratégie globale face à une suspicion d'ILC :**

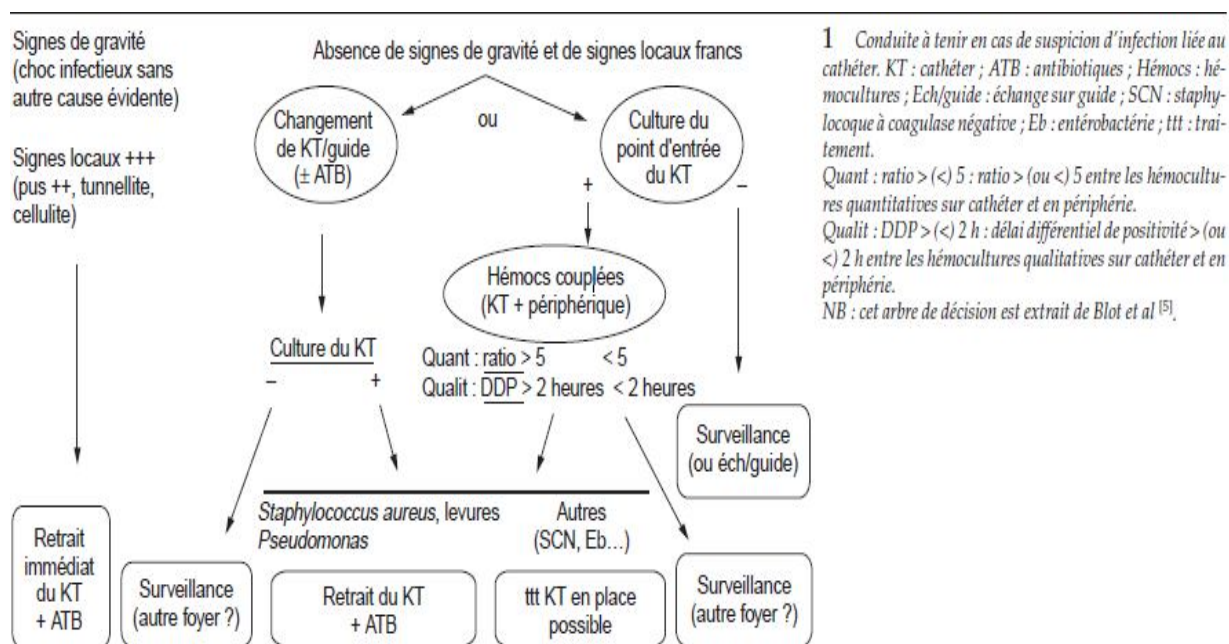
Une démarche diagnostique standardisée doit être menée lorsqu'un cathéter est suspect d'infection.

En résumé, l'existence d'un sepsis grave sans autre foyer infectieux évident, ou de signes locaux francs, comme une tunnellite ou une cellulite, impose le retrait du cathéter.

En dehors de ces cas graves, deux attitudes conservatrices peuvent être proposées :

- changement du cathéter sur guide et retrait du second cathéter si le premier est colonisé/infecté, associé ou non à une antibiothérapie, selon le germe en cause ;
- réalisation d'un couple d'hémocultures (qualitatives avec mesure du délai différentiel de positivité), éventuellement associé à un écouvillonnage au point d'entrée et au niveau du pavillon du cathéter s'il s'agit d'un cathéter à émergence cutanée ; ces deux techniques associent fortes valeurs prédictives positive (hémocultures couplées) et négative (écouvillonnages) ; en cas de doute persistant, on peut recourir au changement sur guide, voire à un retrait pur et simple du cathéter ; pour les cathéters de longue durée tunnellisés, ou pour les sites implantables, l'écouvillonnage au site d'entrée cutanée n'a pas d'intérêt; seule la réalisation d'hémocultures couplées est possible ; un prélèvement prudent au niveau du pavillon du cathéter, dans des conditions d'asepsie rigoureuses, pourrait être utile dans ce contexte.

À l'issue de cette démarche, la décision de retirer ou non le cathéter dépend principalement du type de micro-organisme incriminé.



**Figure 9:**conduite à tenir en cas de suspicion d'infection liée au cathéter. [1]

## IV-Atteintes hépato-digestive.

### 1- Diarrhées infectieuses :

La muqueuse digestive, tout comme le tissu hématopoïétique, est fortement exposée aux conséquences de chimio- et radiothérapies, du fait d'un renouvellement rapide des cellules digestives. En présence d'une barrière muqueuse fragilisée, la flore bactérienne du tube digestif, largement modifiée par l'antibiothérapie, est la source privilégiée d'infections. La diarrhée est l'expression d'une atteinte infectieuse, toxique, ou immunologique.

La toxicité propre de la chimiothérapie et de la radiothérapie peut être responsable de diarrhée, en particulier les médicaments pourvoyeurs de mucites sévères (cytarabine, 5-FU). Nausées et vomissements l'accompagnent souvent. Les ralentisseurs du transit doivent être évités, car susceptibles de favoriser la pullulation microbienne dans la lumière digestive, à l'origine de translocations bactériennes en aplasie. Il a en effet été montré qu'au cours de neutropénies profondes lors d'hémopathies, les bactériémies avaient quatre fois sur cinq une origine digestive, les bactéries profitant de la fragilisation de la barrière épithéliale. Une cartographie bactérienne comprenant une coproculture quantitative prend tout son intérêt avant l'entrée en aplasie, permettant l'identification précoce de souches potentiellement résistantes. [49]

Les diarrhées d'origine bactérienne ont plusieurs causes. La colite pseudomembraneuse [83], due à *Clostridium sp.* (*C. difficile*, plus rarement *C. septicum*), est favorisée par des antibiothérapies souvent larges en oncohématologie. L'identification de la toxine de *C. difficile* permet d'en faire le diagnostic. Certaines colites pseudomembraneuses peuvent survenir en dehors de toute participation infectieuse [84]. *Colibacille*, *salmonelle*, *shigelle*, *Yersinia*

*sp.* ou *Klebsiella oxytoca*, à l'origine de diarrhée sanglante, sont les autres agents de diarrhée bactérienne.

Les diarrhées d'origine virale sont dues à une colite à *adénovirus*, *HSV*, *astrovirus* responsable d'hypogammaglobulinémie ou à *CMV*. Le diagnostic d'entérocolite à *CMV*, décrite entre les deuxième et troisième mois après greffe de CSH, est affirmé par l'endoscopie et l'histologie sur les biopsies coliques, éventuellement complétée par la PCR. L'*EBV* peut être responsable de lymphoprolifération digestive après greffe de CSH.

Parmi les diarrhées d'origine parasitaire, la cryptosporidiose provoque une diarrhée abondante, souvent fluctuante, de type sécrétoire cholériforme, parfois associée à des vomissements ou des douleurs abdominales ; il n'existe aucun traitement étiologique efficace ; la spiramycine est parfois proposée [85]. Chez un malade ayant séjourné en zone d'endémie, une diarrhée chronique avec malabsorption grave doit faire évoquer une gastroduodénite à anguillule. D'autres agents pathogènes (*Aspergillus sp.*, autres parasites) peuvent être responsables de diarrhées.

Parmi les causes non infectieuses de diarrhée, la MGCH postallogreffe, qui est souvent précédée d'une atteinte cutanée et accompagnée de perturbations hépatiques. Il en va de même pour la MGCH chronique.

## **2- Syndromes abdominaux aigus :**

Les causes classiques d'abdomen aigu « chirurgical » peuvent se rencontrer chez le patient d'oncohématologie à type de péritonite, cholécystite aiguë. La symptomatologie peut être abâtardie, en particulier en période d'aplasie.

Au cours de la cholécystite aiguë, les signes échographiques ou scanographiques peuvent être frustes.

Un traitement médical est souvent proposé en première intention. Le drainage percutané ou naso-biliaire per-endoscopique de la vésicule constituent parfois une alternative à la chirurgie. L'aplasie médullaire ne constitue pas une contre-indication à la chirurgie, qui ne doit pas être reculée lorsqu'il existe un syndrome infectieux franc d'origine abdominale.

Les péritonites aiguës peuvent être secondaires à une complication directe de la néoplasie ou en postopératoires.

Deux particularités sont à connaître : la mise en évidence d'une péritonite primaire à *pneumocoque* doit faire rechercher un déficit de l'immunité humorale; en outre, chez un patient ayant séjourné en zone d'endémie, un syndrome douloureux abdominal, un tableau d'occlusion ou de péritonite doit faire évoquer une anguillulose maligne.

L'entéocolite neutropénique (nécrosante ou « typhlite ») survient en période d'aplasie. Elle est liée à une nécrose tissulaire avec pullulation microbienne dans la paroi digestive. Histologiquement, il existe des ulcérations muqueuses, un œdème et/ou une nécrose de la sous-muqueuse, la séreuse pouvant apparaître normale ou seulement œdémateuse [84]. La symptomatologie prédomine en fosse iliaque droite, en particulier au niveau cæcal, parfois de l'iléon terminal ou du côlon droit ; elle associe fièvre, douleur abdominale, diarrhée, sanglante dans les cas typiques [86], parfois une distension, une défense ou une contracture. L'imagerie, souvent aspécifique, est basée sur l'abdomen sans préparation (ASP) qui visualise une distension cæcale, un iléus du grêle, une pneumatose pariétale, voire un pneumopéritoine, la

scanographie montre un épaississement ou une pneumatose pariétale, ainsi qu'une infiltration de la graisse colique, ou l'échographie (paroi épaissie). Le pronostic est surtout lié à la sortie d'aplasie : c'est sa proximité ou non, ainsi que la gravité du retentissement général (sepsis grave, défaillances viscérales) qui tranchent entre un traitement médical conservateur et le recours à la chirurgie pour exérèse des lésions nécrotiques.

Des douleurs abdominales survenant à plusieurs mois d'une allogreffe compliquée de MGCH chronique, éventuellement associées à une pancréatite biologique et à une coagulation intravasculaire disséminée, doivent faire évoquer une infection disséminée à *VZV* ; les signes cutanés pourront apparaître dans les 48 heures qui suivent. Le traitement antiviral est urgent.

### **3- Atteintes hépatiques et pancréatiques :**

Les atteintes hépatiques bactériennes n'ont pas de particularités chez l'immunodéprimé. Les atteintes fongiques sont essentiellement représentées par les candidoses hépatospléniques.

Les hépatites virales peuvent être dues aux *virus des hépatites B* ou *C*, en particulier après greffe de CSH. La réactivation virale, dont témoignent des titres parfois élevés du *virus de l'hépatite B (HBV)*, est favorisée par les traitements immunosuppresseurs, notamment corticoïdes et ciclosporine ; à l'arrêt des immunosuppresseurs, lorsque l'immunité cellulaire est restaurée, une cytolysse, voire une défaillance hépatique, peuvent apparaître. Le risque d'hépatite fulminante est plus élevé pour le virus B que le virus C [87]. L'existence, avant greffe, de lésions hépatiques liées au virus B favorise la survenue ultérieure de maladie veino-occlusive, souvent fatale. Du fait de virus B mutants ne sécrétant pas d'antigène HBe, il faut savoir rechercher l'HBV-

ADN, de façon quantitative, s'il existe des signes d'atteinte hépatique. Le virus C peut être impliqué par transmission à partir des CSH du donneur au cours des allogreffes, ou par réactivation d'un virus latent du receveur, ce qui justifie la recherche du virus par PCR et non sérologie avant greffe, chez un malade considéré à risque. Le risque d'hépatite chronique existe alors, mais celui des complications graves comme la cirrhose n'est significatif que 10 ans après la greffe.

Le traitement repose sur l'interféron alpha, la lamivudine et le famciclovir pour l'hépatite B, interféron a et ribavirine pour le virus C. [87]

Les hépatites à *HSV* sont rares mais graves, le diagnostic étant fait par biopsie hépatique. Les hépatites à *CMV*, à l'occasion d'une infection à *CMV* chez un greffé, sont peu sévères [88]. D'exceptionnelles hépatites à adénovirus sont décrites après greffe de CSH.

En fait, les atteintes non infectieuses sont plus fréquentes et parfois plus graves. Une toxicité médicamenteuse doit toujours être évoquée. À partir de la troisième semaine post-greffe, la survenue d'une MGCH aiguë s'accompagne volontiers d'une atteinte hépatique, principalement cholestatique [89]. En présence d'une cholestase ictérique dans les 3 semaines suivant une chimiothérapie lourde de leucémie aiguë ou une greffe de CSH, on évoque la maladie veino-occlusive du foie. Une hépatomégalie douloureuse, une ascite, un gain de poids supérieur à 3-5 %, une thrombopénie réfractaire précoce, puis un syndrome hépatorénal, qui en fait le pronostic péjoratif, sont en règle associés.

Dans les conditions d'immunodépression acquise prolongée (neutropénie post-chimiothérapie), en particulier après greffe, les perturbations hépatiques sont fréquentes, et souvent multifactorielles : médicaments, notamment

antibiotiques, nombreux et difficiles à arrêter, nutrition parentérale, infections bactériennes ou fongiques, MGCH, maladie veino-occlusive. En dehors de la MGCH et de la maladie veino-occlusive, pour lesquelles on peut rassembler un faisceau d'arguments positifs, le diagnostic est souvent difficile à préciser. Cependant, en dehors de la MGCH, la maladie veino-occlusive et quelques hépatites virales, les anomalies du bilan hépatique sont modérées et sans signe de gravité. La ponction-biopsie hépatique, de préférence par voie transjugulaire, qui permet de mesurer les pressions dans le système porte, est réservée aux diagnostics incertains avec des éléments de gravité, afin de faire la part entre MGCH, maladie veino-occlusive et hépatites virales.

Des pancréatites aiguës peuvent survenir après greffe de CSH, jusqu'à 10% dans la première année [90]. Ces pancréatites, souvent graves et pouvant évoluer vers la défaillance multiviscérale et le décès, surviennent dans un contexte d'infection à *CMV* et/ou de MGCH.

## **V- Atteinte cutanée**

### **1- Atteintes bactériennes « cellulites » infectieuses :**

Les atteintes cutanées sont souvent primitives, parfois liées à des métastases septiques, et dans 5 % des cas par de contiguïté (cathéters). La neutropénie et les modifications de l'écosystème bactérien sont autant de facteurs de risque.

L'atteinte la plus redoutable, étant la « cellulite » infectieuse (gangrène bactérienne ou fasciite nécrosante), périnéale (gangrène de Fournier) ou de la face. Les germes en causes sont principalement les *Streptocoques*, les *staphylocoques*, les *entérobactéries* et les *anaérobies*. Les signes locaux, même minimes, comme la rougeur, l'induration et la douleur, en particulier en cas d'aplasie médullaire sont évocateurs. Un examen exhaustif, notamment de la marge anale, est nécessaire chez un malade neutropénique fébrile. Une atteinte aussi minime peut évoluer très rapidement vers un sepsis incontrôlable et le décès.

D'autres atteintes bactériennes sont possible, tels qu'un érysipèle ,un abcès simple ,un ecthyma gangrenosum, ou encore une angiomatose bacillaire.

### **2- Atteintes fongiques, virales et parasitaires :**

Les atteintes fongiques sont essentiellement liées à *candida* et *aspergillus*.

Les atteintes virales sont dominées par les infections à Herpesviridae et celles des parasites aux ectoparasites.

### **3- Atteintes non infectieuses :**

Elles sont fréquentes en oncohématologie. Les hématodermies, rapidement évolutives et généralement de mauvais pronostic, infiltrant le derme et respectent l'épiderme, formant papules, plaques et nodules. Les localisations cutanées « satellites » réalisent, au cours des hémopathies myéloïdes, les dermatoses neutrophiliques c'est le syndrome de Sweet, par accumulation de neutrophiles, y compris en aplasie, réalisant ainsi des nodules inflammatoires et douloureux, avec fièvre élevée et hyperleucocytose. Le pyoderma gangrenosum réalise des ulcérations serpigneuses avec « pus stérile », fièvre élevée et hyperleucocytose. Des lésions de vascularite sont décrites au cours des leucémies à tricholeucocytes et hémopathies lymphoïdes. Enfin, les manifestations liées au traitement comprennent : rash fébrile au granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) ; allergies et pustuloses exanthématisées aiguës généralisées favorisées par les antibiotiques ; « érythème acral » lié aux anthracyclines, cytarabine, 5-FU, paclitaxel ; photosensibilisation au méthotrexate ; acrosyndrome à la bléomycine ; pigmentation unguéale et ulcères à l'hydroxyurée ; pseudonouures à l'acide tout-transrétinoïque ; MGCH aiguë où l'atteinte cutanée est souvent inaugurale.

## **VI-Autres atteintes**

### **1- Atteintes hématologiques :**

Outre l'atteinte hématologique liée à la néoplasie ou au traitement, les pathologies infectieuses peuvent par elles-mêmes se compliquer de cytopénie, centrale ou périphérique.

La tuberculose médullaire est explorée par biopsie ostéomédullaire. Cependant, les faux négatifs sont fréquents du fait de l'absence de granulome en cas d'immunodépression cellulaire profonde. La myéloculture manque également de sensibilité.

L'infection à *virus HHV-6* est responsable d'une pancytopenie d'origine centrale.

L'infection à *parvovirus B19* doit être évoquée devant une anémie chronique arégénérative ; le myélogramme, avec coloration de Giemsa du frottis, permet la mise en évidence de proérythroblastes volumineux. L'immunofluorescence à l'aide d'anticorps spécifiques ou la détection d'ADN viral confirme le diagnostic ; de même, l'ADN viral plasmatique peut être détecté par PCR, qui peut cependant rester négative en raison de charges virales plasmatiques faibles. La sérologie (IgM spécifiques) est peu fiable chez l'immunodéprimé.

Le syndrome d'activation macrophagique (« hémophagocytose »), qu'il soit d'origine infectieuse ou néoplasique, la maladie veino-occlusive, à l'origine d'une thrombopénie réfractaire précoce, ou encore la microangiopathie thrombotique, associant thrombopénie et anémie hémolytique avec schizocytose, sont également à l'origine d'atteinte hématologique.

Parmi les autres causes d'hémolyse, on retrouve les infections à mycoplasme, la babésiose, et diverses causes non infectieuses comme les hémopathies lymphoïdes.

## **2- Atteintes urologiques :**

À côté des infections urinaires « banales », on retrouve chez l'immunodéprimé des cystites hémorragiques virales due à *BK-virus*, de la famille des papillomavirus, mais aussi au *CMV* ou à *adénovirus*, ainsi que des cystites hémorragiques due au cyclophosphamide.

## **3- Atteintes oto-rhino-laryngologiques :**

Les atteintes sinusiennes peuvent être d'origine bactérienne, mais surtout fongique : sinusites au cours d'aspergillose ou de mucormycose. Des sinusites sont également décrites au cours d'infections à virus *HHV-6*.

Autre atteinte ORL d'importance majeure, les mucites buccopharyngées induites par la chimiothérapie (cytarabine en premier lieu) s'observent au cours des neutropénies profondes et prolongées. La responsabilité du virus Herpès simplex, réactivé au cours de l'aplasie, est incriminée. Les mucites sévères constituent une porte d'entrée pour les infections bactérienne de la flore buccale, notamment à *streptocoque du groupe viridans*, chez le neutropénique. D'autres surinfections bactériennes dont *Capnocytophaga sp.*, ou *Candidosiques* sont possibles.



## *Principes thérapeutique*



## I-Traitement des infections bactériennes

Les particularités de l'antibiothérapie en oncohématologie sont principalement résumées dans la prise en charge de l'infection chez l'aplasique. [6]

Tout malade neutropénique fébrile nécessite un traitement en urgence, immédiatement après réalisation des hémocultures, et des prélèvements au niveau d'un éventuel foyer clinique [91,92]. Ceux-ci ne doivent cependant pas retarder l'instauration du traitement.

L'antibiothérapie est à large spectre, dirigée contre les bactéries les plus dangereuses et les plus fréquemment rencontrées dans ce contexte : malgré la proportion croissante d'infections à *bactéries Gram positif*, notamment à *SCN*, les bactéries exposant à un risque vital immédiat sont principalement les *BGN*, ainsi que les *streptocoques du groupe viridans*. [9]

De ce fait, une bêtalactamine active sur les *BGN*, et si possible sur *streptocoques* et *pseudomonas*, est nécessaire.

Une monothérapie, utilisant une bêtalactamine à large spectre récente, est le plus souvent suffisante au cours des aplasies courtes ; un aminoside est en règle adjoint dans les autres cas.

Lorsqu'un aminoside est prescrit au cours d'une neutropénie prolongée, il doit être prescrit en deux injections par jour, la monodose n'étant pas recommandée chez le neutropénique.

La durée du traitement par aminoside est d'au moins 1 semaine, davantage en cas d'infection à pyocyanique.

L'utilisation d'un glycopeptide d'emblée n'est pas recommandée [93], pas plus que celle d'une quinolone, hormis dans le cas où la contre indication à l'utilisation d'une bêtalactamine ne couvre pas les bactéries à Gram positif ; l'introduction d'un glycopeptide est proposée soit en cas de persistance de la fièvre au 3<sup>ème</sup> jour, soit en cas d'hémocultures positives à bactérie à Gram positif.

Les quinolones n'ont d'indication qu'en cas d'insuffisance rénale sévère, la synergie avec les bêtalactamines étant inconstante. Un traitement dirigé contre les anaérobies, par imidazolé ou bêtalactamine active sur les anaérobies, n'est indiqué qu'en cas de cellulite, périnéale ou buccopharyngée. L'antibiothérapie est poursuivie pendant 4 à 7 jours après la sortie d'aplasie ; les antifongiques sont maintenus plus longtemps. Au total, seul un tiers des fièvres en aplasie est microbiologiquement documenté. [9,91,92,93]

Le traitement doit être administré sous surveillance hospitalière. Un traitement ambulatoire peut être envisagé dans quelques situations à très faible risque : fièvre bien tolérée, absence de comorbidité, survenue extrahospitalière. [48]

## II-Traitement des infections fongiques

La connaissance de l'efficacité et des toxicités, nombreuses, des traitements antifongiques est fondamentale. (Tableau 13)

### 1- Amphotéricine B

L'amphotéricine B reste le traitement de référence. Tous les champignons sont sensibles, à l'exception de *Fusarium sp.*, résistant dans plus de 50 % des cas, ou *Mucor*. L'administration se fait sur une durée de 6 à 8 heures, dans du glucosé à 5 %, en utilisant une demi-dose le premier jour, une dose pleine à partir du deuxième jour. Certains proposent une durée plus courte, de 2 à 4 heures [94]. La toxicité est générale, à type de frissons et fièvre, et surtout rénale avec atteinte glomérulaire donnant une insuffisance rénale, et tubulaire entraînant une fuite de potassium et bicarbonates constante, réduite si une volémie élevée est maintenue et les autres néphrotoxiques évités, réversible jusqu'à une dose cumulée de 5 g. L'élimination n'est en revanche pas faite par les reins (< 3%) et le produit non dialysé du fait d'une forte liaison protéique. De ce fait, il n'y a aucune raison de diminuer les doses en cas d'insuffisance rénale ; il faut soit continuer, soit suspendre le traitement, soit passer aux préparations lipidiques. Aucun dosage sanguin n'est requis.

Au cours des candidoses, la dose de 0,5 mg/kg/j est en règle suffisante pour *C. albicans*, 0,7-1mg/kg/j en cas d'infection sévère ou à *Candida non albicans*. Au cours des infections aspergillaires, la dose journalière doit être de 1 à 1,5 mg/kg.

Les préparations lipidiques d'amphotéricine B permettent une réduction de la toxicité générale et rénale.

## 2- Fluconazole

Le fluconazole principal triazolé, est actif sur *C. albicans* et *Cryptococcus*, modérément actif sur *C. tropicalis* et *C. parapsilosis*, alors qu'il est inactif sur *C. krusei*, *C. glabrata*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium* (tableau 13). Il est actuellement recommandé d'utiliser des posologies élevées, notamment en cas d'infection sévère comme les candidoses systémiques, hépatospléniques, ou la cryptococcose : 800-1 000 mg/j en traitement d'induction pendant 2 à 4 jours, puis 400-600 mg/j (10 mg/kg). Des posologies plus faibles sont possibles dans les candidoses superficielles (100-200 mg/j), ou urinaires (200- 400 mg/j). La diffusion, notamment méningée et vitréenne, est bonne, la demi-vie longue, d'environ 30 heures. La tolérance est excellente.

## 3- Itraconazole

L'itraconazole est actif sur *Aspergillus*. Dans l'aspergillose, il est utilisé en relais de l'amphotéricine B et en prophylaxie secondaire. L'itraconazole a également une activité préventive vis-à-vis du *cryptocoque*. Il n'est disponible que par voie orale, son absorption étant faible et aléatoire (augmentée par un repas riche en graisse, le pH acide...). Le monitoring des concentrations plasmatiques doit donc être effectué à l'équilibre, après une semaine de traitement, 24 heures après la dernière prise. Le métabolisme est hépatique, l'excrétion digestive, d'où l'absence d'adaptation à la fonction rénale. Les effets secondaires sont les troubles digestifs, l'hypokaliémie ou certains troubles neurologiques en cas de surdosage.

#### **4- autres antifongique**

Le voriconazole est un triazolé très prometteur. Son activité est proche de celle de l'itraconazole, sans résistance croisée, il touche *Candida sp.* et les champignons filamenteux ou dimorphiques.

Le kétoconazole , actif sur *Candida* et *M. furfur*, n'est plus utilisé en oncohématologie.

La 5-FC (flucytosine), est active sur *Candida*, y compris les espèces non albicans. Elle ne doit être utilisée qu'en association, le risque d'émergence de souches résistantes sous 5-FC en monothérapie étant majeur. La diffusion tissulaire est bonne, l'élimination est urinaire à 90 %, conduisant à une adaptation à la fonction rénale. Pour cette molécule seule, un antifongigramme est utile.

Les traitements anti-*P. carinii* sont très différents et reposent sur le cotrimoxazole, la pentamidine, la pyriméthamine ou encore la dapsone.

**Tableau 13 :** Traitements antifongiques au cours des infections graves chez l'immunodéprimé. [1]

| Champignon                                                                   | Traitement                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Candida albicans</i>                                                      | Amphotéricine B : 0,5 mg/kg/j, pendant 10 à 30 jours<br>ou fluconazole : 400 à 600 mg/j<br>(association à 5-FC, 100-150 mg/kg/j, dans les infections graves)                                                                                                      |
| <i>Candida tropicalis</i><br><i>Candida parapsilosis</i>                     | Amphotéricine B : 0,7 mg/kg/j, pendant 10 à 30 jours<br>ou fluconazole : 600 mg/j (10 mg/kg/j)<br>(association à 5-FC dans les infections graves)                                                                                                                 |
| <i>Candida glabrata</i><br><i>Candida krusei</i><br><i>Candida lusitanae</i> | Amphotéricine B : 0,7-1 mg/kg/j, × 10 à 30 jours<br>(association à 5-FC dans les infections graves)                                                                                                                                                               |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>                                               | Amphotéricine B : 1 mg/kg/j<br>+ 5-FC : 150 mg/kg/j (en quatre fois), pendant 5 jours,<br>puis amphotéricine B seule                                                                                                                                              |
| <i>Aspergillus</i> sp.                                                       | Amphotéricine B : 1 mg/kg/j, × > 45-60 jours<br>(± association à 5-FC dans les infections oculaires)<br>Relais par itraconazole                                                                                                                                   |
| <i>Fusarium</i> sp.                                                          | Amphotéricine B : 1 mg/kg/j (mais résistance 50 %)                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Mucor</i> sp.                                                             | Amphotéricine B (activité inconstante), chirurgie ++                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Pneumocystis carinii</i>                                                  | Cotrimoxazole : 3 ampoules IV × 4/jour, pendant 14 à 20 jours<br>(± corticothérapie adjuvante ?)*<br>ou pentamidine : 3-4 mg/kg/j<br>(voire : dapsone : 100 mg/j + pyriméthamine ou triméthoprime<br>ou atovaquone : 750 mg × 3/j ; clindamycine + primaquine...) |

## 5- Modalités thérapeutiques

La durée du traitement varie selon la nature du germe et la sévérité de l'infection.

Au cours des candidoses, 10 jours peuvent suffire lorsqu'il s'agit d'une fongémie transitoire (une seule hémoculture positive) ou d'un traitement présomptif. Trente jours au moins sont nécessaires en cas d'atteinte profonde.

La durée de traitement d'une aspergillose est d'au moins 2 mois en cas de neutropénie, voire beaucoup plus longue (jusqu'à 2 ans) chez les greffés de CSH. Le recours à la chirurgie peut être indiqué dans les aspergilloses ou les mucormycoses.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, GM-CSF) trouvent leur indication principale au cours des infections fongiques graves, notamment en aplasie.

Ces cytokines augmenteraient la synergie entre les cellules effectrices et les antifongiques.

### III- Traitements antiviraux.

L'aciclovir efficace sur *HSV* et *VZV* (mais peu ou pas actif sur *CMV*), est l'antiviral à l'index thérapeutique le plus élevé, le mieux toléré. La toxicité est neurologique ou rénale. Celle-ci, est liée à la précipitation tubulaire de cristaux d'aciclovir, est prévenue par une perfusion d'au moins 1 heure, dans 50 mL de sérum physiologique, chez un patient correctement hydraté. L'élimination est surtout rénale, ce qui conduit à une réduction des doses en cas d'insuffisance rénale. Chez l'immunodéprimé, la voie intraveineuse et des doses élevées sont nécessaires. La demi-vie courte exige de répéter les injections trois à six fois par jour. [95]

Le valaciclovir, pro-drogue de l'aciclovir, est administré par voie orale, avec une biodisponibilité cinq fois supérieure à l'aciclovir, et réduit le risque d'infection à *CMV* après greffe de CSH. [96]

Le famciclovir, pro-drogue du penciclovir, est indiqué au cours du zona chez les patients non immunodéprimé, ou au cours de l'hépatite B.

Le ganciclovir est efficace sur le *CMV*, mais aussi in vitro sur *HSV*, *VZV* et *HHV-6*. Chez l'immunodéprimé, il est surtout indiqué dans les infections graves à *CMV* à titre curatif, ou de façon préventive dès l'excrétion de *CMV* après allogreffe de CSH. Des souches résistantes peuvent cependant émerger chez des patients ayant préalablement reçu une prophylaxie par aciclovir [97], ou encore après traitement supérieur à 3 mois par ganciclovir chez les malades VIH positifs. La toxicité, beaucoup plus fréquente qu'avec l'aciclovir, est essentiellement médullaire : neutropénie plus qu'anémie ou thrombopénie. L'élimination est rénale, justifiant la réduction des doses en cas d'insuffisance rénale. Une perfusion lente de plus de 1 heure, est nécessaire.

Le foscarnet est indiqué comme recours dans les infections à *HSV* ou *VZV* résistants à l'aciclovir, à *CMV* résistant au ganciclovir, ou à *HHV-6*, résistant naturellement à l'aciclovir, l'index thérapeutique du foscarnet semble supérieur à celui du ganciclovir. La toxicité est surtout rénale et justifie une administration lente, plus de 2 heures, associée à une perfusion en « Y » de 500 mL au moins de sérum physiologique. Les doses doivent être adaptées à la fonction rénale. Des troubles électrolytiques (hypocalcémie, hypokaliémie, dysphosphorémie), ou des thrombophlébites de la veine perfusée peuvent survenir.

Les infections systémiques, avec virémie positive, à adénovirus, sont le plus souvent fatales en 6 semaines chez le patient immunodéprimé ; l'instauration d'un traitement « préventif » par cidofovir si deux des trois sites de surveillance (selles, gorge, urines) sont positifs, pourrait être utile, quoique non validée [20,98]. Les injections sont hebdomadaires.

La toxicité est rénale, dose dépendante, prévenue par l'administration de probénécide, une hydratation abondante et la surveillance régulière de créatininémie et protéinurie.

La cytarabine (Ara-C, cytosine arabinoside), très hématotoxique, est active in vitro sur le polyomavirus JC, mais n'a pas montré, que ce soit en intraveineux ou en intrathécal, d'efficacité en clinique. [99]

La camptothécine, inhibiteur de la topo-isomérase, pourrait avoir une activité sur le *virus JC*.

La ribavirine est proposée, en aérosol ou en intraveineuse, au cours des infections respiratoires à *VRS*, *virus influenzae*, ou *adénovirus*, ainsi qu'au cours de l'hépatite C par voie orale. Le zanamivir, inhibiteur de la neuraminidase, est efficace contre le *virus influenzae A et B*, bien toléré, et ne semble pas pourvoyeur de souches résistantes.

La lamivudine est utilisée au cours du traitement de l'hépatite B.

Les associations d'antiviraux sont proposées dans les infections graves.

Ainsi, ganciclovir et foscarnet ont une action synergique dans les infections sévères à *CMV* comme les encéphalites, avec antigénémie élevée.

De même, aciclovir et foscarnet, ou ganciclovir oral et cidofovir en intraveineux, peuvent être associés dans les infections extensives à *HSV* et *VZV*, en particulier les rétinites, et préviendraient l'apparition de souches résistantes. Aucune étude contrôlée ne valide cependant ces associations.

#### IV- Traitements antiparasitaires :

Les traitements anti-parasitaires sont la sulfadiazine, active sur *T. gondii* ; la pyriméthamine, le cotrimoxazole et la dapsoné, actifs sur *T. gondii*, mais aussi sur le *P. carinii* ; la clindamycine, active sur *T. gondii* et *Babesia* ; l'albendazole et le thiabendazole, actifs sur l'anguillulose (tableau 14).

**Tableau 14 :** Traitements antiparasitaires au cours des infections graves chez l'immunodéprimé. [1]

| Parasite                                            | Traitement                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toxoplasma gondii                                   | <b>Sulfadiazine</b> : 4-6 g/j +<br><b>Pyriméthamine</b> : 200 mg/j<br>pendant 21 jours (+ acide folinique)<br>ou <b>clindamycine</b> : 2,4-4,8 g/j +<br><b>pyriméthamine</b> :<br>200 mg/j (pendant 21 jours) |
| Strongyloides stercoralis<br>(anguillulose maligne) | <b>Thiabendazole</b> : 10-25 (voire 50)<br>mg/kg/j, pendant 7-14 jours<br>ou (si insuffisance rénale),<br><b>albendazole</b> : 800 mg/j,<br>pendant 3 jours                                                   |
| Babesia divergens<br>(babésiose)                    | <b>Clindamycine, quinine</b> ou échange<br>transfusionnel                                                                                                                                                     |

## **V- Facteurs de croissance hématopoïétique :**

G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) et GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) réduisent la durée de neutropénie, accroissent le chimiotactisme, la phagocytose et l'activité cytotoxique des cellules effectrices. Après autogreffe, ces facteurs ont un intérêt équivalent ; après allogreffe ou induction de LAM, une étude retrouve une supériorité du GM-CSF sur le G-CSF, en termes de réduction des complications infectieuses et de mortalité. [6]

L'indication la plus communément admise des facteurs de croissance est l'infection fongique (candidose, aspergillose) en aplasie. La récupération des polynucléaires est en effet ici fondamentale. En revanche, au cours des atteintes bactériennes, ou des fièvres non documentées en aplasie, les facteurs de croissance, s'ils permettent la réduction de la durée de la fièvre et de l'antibiothérapie, n'ont pas démontré leur intérêt en termes de mortalité. [100]

Au cours de la candidose chronique disséminée, après échec de l'association antifongiques-GM-CSF, l'utilisation de l'interféron c a été proposée avec succès. [101]

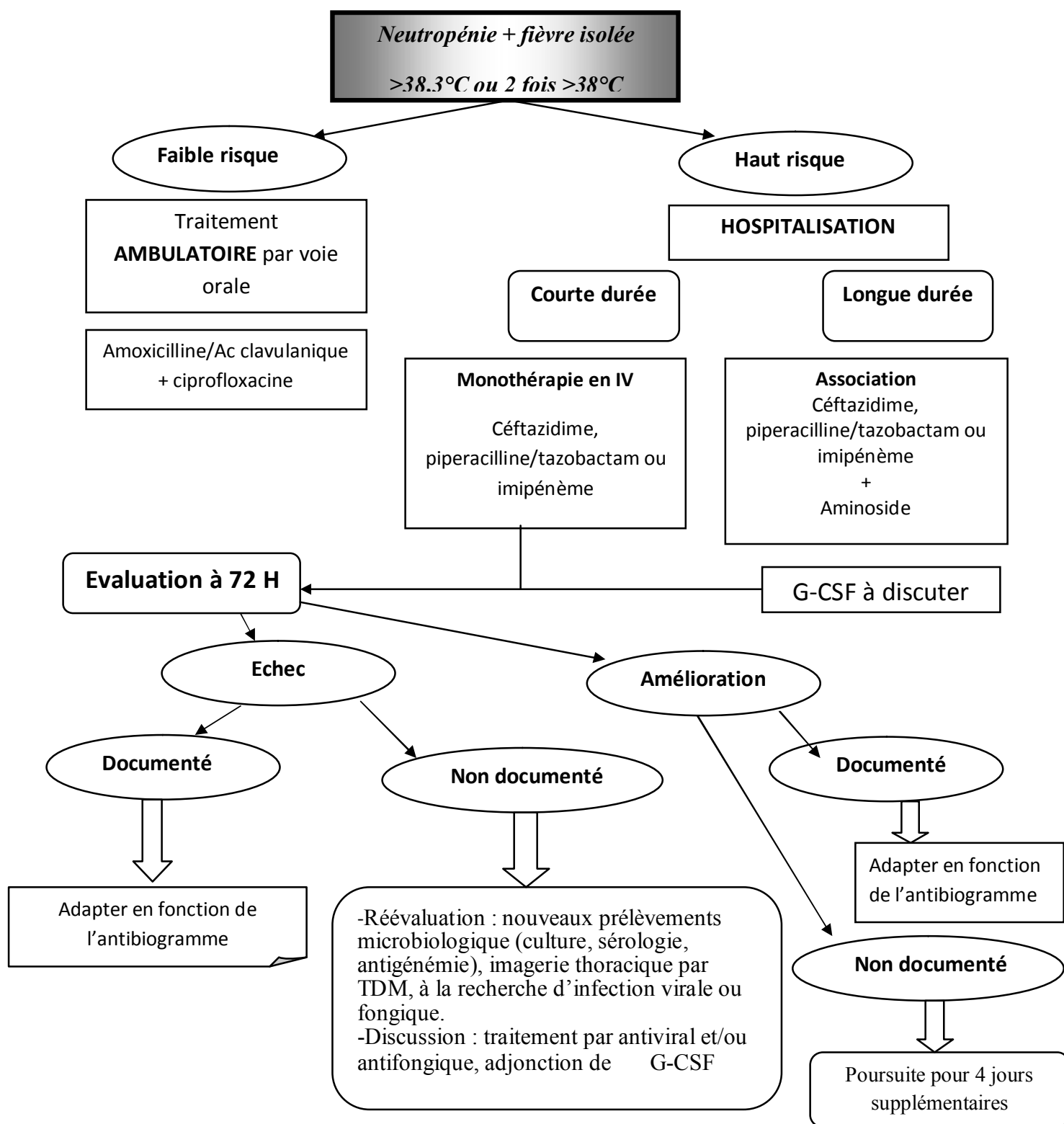
## **VI- Transfusion de leucocytes:**

Les indications classiques sont les cellulites infectieuses, périnéales ou de la face, chez les malades leucopéniques.

Leur intérêt est possible au cours des infections fongiques [102], mais mérite d'être mieux évalué.

## **VII- conduite à tenir devant une neutropénie fébrile**

La conduite à tenir thérapeutique devant une neutropénie fébrile dépend essentiellement de la durée de la neutropénie et de sa profondeur définissant deux catégories de risque différents, et de modalités thérapeutiques différentes (figure 10).



**Figure 10:** Prise en charge des neutropénies fébriles : antibiothérapie probabiliste et réévaluation. [40,41,42]



*Pronostic des infections  
chez le neutropénique.*



## I-Facteurs pronostics

Le tournant pronostique fondamental, dans l'histoire de l'aplasie post-chimiothérapie, se situe au début des années 1970 [104]. L'instauration obligatoire d'une antibiothérapie empirique à large spectre dès l'apparition d'une fièvre en neutropénie a permis de faire chuter de façon considérable la mortalité des patients d'oncohématologie aplasiques ; celle-ci se situe aujourd'hui aux environs de 5 % [103, 105, 106].

L'un des progrès essentiels des dernières années en matière de neutropénie fébrile est la notion de niveau de risque différent dans des populations qui étaient, initialement, regroupées et donc prises en charge de façon identique. Parmi les facteurs de risque pris en considération, certains sont essentiels :

- la profondeur de la neutropénie. La sévérité de l'infection est inversement proportionnelle au chiffre de polynucléaires neutrophiles (PNN) : les patients ayant moins de 100 PNN/ mm<sup>3</sup> sont plus à risque que ceux ayant 100–500 PNN/ mm<sup>3</sup> [107] ;
- la rapidité d'installation de la neutropénie [107] : l'infection est d'autant plus fréquente et plus grave que la neutropénie est d'installation plus rapide ;
- la durée de la neutropénie : à foyer et germe identiques, situation septique identique, le pronostic est considéré comme meilleur si la sortie d'aplasie est proche.

Ce dernier paramètre domine pour distinguer les neutropénies « à haut risque » et les neutropénies « à bas risque ». Les patients à haut risque, sont ceux dont on suspecte qu'ils seraient davantage candidats à un transfert en

réanimation, ne sont cependant identifiés que par défaut de facteurs de bas risque, ceux-ci ayant pour principal objectif de sélectionner les patients pouvant être pris en charge en ambulatoire. [103]

Les taux de mortalité des malades d'oncohématologie admis en réanimation sont très élevés, en particulier s'ils sont neutropéniques et si la ventilation mécanique est nécessaire, la mortalité atteignant alors 80 à 100 %. [108]

Un pronostic péjoratif est associé à la durée de la granulocytopénie, souvent plus prolongée chez les malades d'hématologie.

Pour les malades admis en réanimation après greffe de CSH, le pronostic apparaît lié de façon indépendante à la nécessité de recourir à la ventilation mécanique, au caractère allogénique de la greffe, à la survenue d'une infection ou d'un saignement gastrointestinal. [109,110]. Après allogreffe, 87 % des malades admis en réanimation survivent s'ils ne sont pas ventilés, contre seulement 4 % dans le cas contraire. Pour certains auteurs, aucun survivant n'est retrouvé s'il existe à la fois une défaillance respiratoire et la nécessité de vasopresseurs et/ou une défaillance « hépatorénale ». . [111]

Les complications respiratoires d'origine infectieuse semblent de meilleur pronostic que les atteintes non infectieuses ou non documentées, en particulier du fait qu'elles pourraient répondre mieux aux techniques de ventilation non invasive, et éviter ainsi l'intubation. . [112]

## **II – Scores de gravité :**

La sévérité de la maladie aiguë à l'admission peut être jugée sur les scores de gravité, comme l'indice de gravité simplifié (IGS), l'IGS II, ou les scores Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Apache) II, qui prend en compte le facteur immunodépression, et l'Apache III.

Le nombre de défaillances viscérales et l'existence d'une défaillance respiratoire sont les paramètres les plus prédictifs de mortalité parmi les malades neutropéniques admis en réanimation. La défaillance respiratoire aiguë, ou le recours à la ventilation mécanique, exerce une influence prépondérante sur la survie, suivie de la défaillance cardiocirculatoire. . [108]

## **III- Caractéristiques de la néoplasie sous-jacente:**

Un pronostic péjoratif est associé à la présence d'une maladie néoplasique en progression ou ne répondant pas au traitement. [113]. L'existence d'une récurrence ou d'une progression tumorale ressort comme facteur de pronostic défavorable dans la population des malades cancéreux en réanimation. . [109]

Les hémopathies malignes ont été associées, dans certaines études, à un plus mauvais pronostic que les tumeurs solides, ce que d'autres études ne confirment pas. . [108]

La sévérité de la maladie sous-jacente est classiquement mesurée par le score de McCabe (score prédictif de mortalité) ; celui-ci a cependant peu de valeur pronostique pour les patients neutropéniques en réanimation.

Dans le sous-groupe des patients neutropéniques, le pronostic semble indépendant du type de cancer et de sa progression. [114]. Ainsi, les caractéristiques de la néoplasie, si elles doivent être prises en compte dans la

population générale des malades porteurs d'un cancer, ne devraient pas jouer un rôle significatif dans la décision du transfert ou non d'un patient neutropénique en réanimation. . [108]

#### **IV- Place des techniques invasives :**

Grâce à la meilleure connaissance des complications, en particulier infectieuses, des malades d'oncohématologie, et aux études sur les facteurs pronostiques, la réticence à admettre ces patients en réanimation s'est en partie estompée.

C'est ainsi que la prise en charge de tels patients se rapproche sur bien des points de celle des malades immunocompétents.

Par exemple, moyennant la correction préalable des troubles de l'hémostase, le recours à des techniques diagnostiques parfois invasives, comme les biopsies pulmonaires ou hépatiques, ne doit pas être refusé.

L'utilisation du cathétérisme vasculaire, ou encore la réalisation d'une trachéotomie chez un malade ventilé ne posent pas de problèmes particuliers.

Enfin, si elle s'avère nécessaire, la chirurgie abdominale doit être effectuée sans réticence, y compris chez le neutropénique : face à un « abdomen aigu chirurgical », le risque de négliger une pathologie curable chirurgicalement excède très nettement celui purement théorique d'une éventuelle « laparotomie blanche ». [84]



## *Prévention*



## **I- Prévention des infections**

L'utilisation d'antibiotiques à visée prophylactique reste controversée et aucun consensus n'est actuellement admis. Cette prophylaxie a été essentiellement proposée dans les cas de neutropénie à haut risque en utilisant le cotrimoxazole et les quinolones par voie orale [46,115,116]. Le principal argument contre la prophylaxie antibiotique est l'absence de bénéfice sur la survie des patients mais aussi le risque d'augmenter la pression de sélection aboutissant à l'émergence de souches résistantes[117,118,119]. En France, elle n'est d'ailleurs pas recommandée [120]. Toutefois, récemment, différentes études et une méta-analyse confirment une augmentation de la survie des patients en particulier lors de l'utilisation de fluoroquinolones poussant certains auteurs à recommander l'utilisation prophylactique de ces antibiotiques lors de leucémies aiguës ou lors de chimiothérapies à forte dose, débutées en même temps que la chimiothérapie [116,119]. Actuellement différents travaux sont en cours pour permettre de savoir dans quelle situation cette prophylaxie antibiotique apporterait le plus de bénéfices.

Les mesures d'hygiène sont bien évidemment indispensables (tableau 15). Parmi ces mesures, la décontamination digestive a été évoquée. Le concept de base de cette décontamination est de prévenir les infections en réduisant le nombre de micro-organismes dans le tube digestif, au niveau de l'oropharynx, de l'estomac et de l'intestin. L'utilisation en routine d'une décontamination digestive sélective n'a jamais réellement démontré son efficacité et reste controversée ; absence de réduction du taux de mortalité, de morbidité et de la durée d'hospitalisation, ainsi que l'absence de données coût/efficacité et surtout constitution d'un déséquilibre de flore avec une forte probabilité de sélection de

bactéries multi résistantes en particulier d'entérocoques résistants aux glycopeptides ou d'E. coli résistants aux quinolones [121,122].

L'isolement protecteur idéaliste du patient neutropénique apparaît non réalisable en pratique. Il n'est donc pas appliqué pour les aplasies courtes, mais recommande pour les aplasies de longues durées (leucémies, allogreffes) [120].

**Tableau 15 :** Mesures de prévention des infections durant une période de neutropénie [123].

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lutte contre les infections nosocomiales                                   | <b>1</b> - Surveillances épidémiologique et microbiologique des bactéries multi résistantes : système d'alerte, détection de facteurs de risque, bon usage des antibiotiques...<br><b>2</b> - Etude de l'écologie bactérienne des unités de soins<br><b>3</b> - Formation du personnel<br><b>4</b> -Elaborations de procédures écrites                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Diminution du contact avec les agents pathogènes                           | <b>1</b> - Précautions standards et septiques : Désinfection des mains (personnel et visiteurs)...<br><b>2</b> - Isolement protecteur ou septique : chambre et sanitaire individuel, définir dans les services les secteurs «propres» des secteurs «souillés»<br><b>3</b> - Utilisation de matériaux lisses, lavables, désinfectables<br><b>4</b> - Prévention du risque aéroporté (risque aspergillaire) et du risque alimentaire (conserves appertisées, produits UHT, régime sans viandes crues, sans charcuterie, sans fruits de mer, sans fruits et légumes crus, sans laitages et fromages frais non pasteurisés) pour les neutropénies de longues durées.<br><b>5</b> - Précaution concernant l'eau : utiliser de l'eau embouteillée, surveillance de la qualité de l'eau du réseau |
| Renforcement des défenses de l'organisme contre l'agression des pathogènes | <b>1</b> - Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique<br><b>2</b> – Facteurs de croissance : G-CSF, GM-CSF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Réduction des lésions de barrières anatomiques                             | <b>1</b> - Diminution des actes invasifs<br><b>2</b> - Utilisation de cathéters tunnés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## **II- Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique (FCH)**

L'administration des FCH peut se dérouler selon différents protocoles [124, 125,126] :

- **En prophylaxie primaire** : l'utilisation des FCH est à réserver à la prévention des neutropénies fébriles dans les protocoles de chimiothérapies. Lyman et coll. ont démontré l'intérêt du traitement préventif par FCH avec une diminution significative de l'incidence des neutropénies fébriles et des infections bactériennes documentées[127]. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande d'utiliser le G-CSF pour tout protocole de chimiothérapie entraînant au moins 40% de neutropénies fébriles. Ce taux est même diminué à 18-20% par certains auteurs si l'on prend en considération les coûts annexes (perte de jours d'hospitalisation) [128].

- **En prophylaxie secondaire** : Les FCH (notamment le G-CSF) sont indiquées après une première neutropénie fébrile s'il est préjudiciable de diminuer les doses de cytostatiques.

- **En traitement curatif** d'une neutropénie fébrile déclarée : usage possible pour les patients à haut risque d'altération de l'état général (pneumonie, hypotension, défaillance multiviscérale, infection fongique) bien que le bénéfice dans cette situation ne soit pas définitivement prouvé.

Sur la base des résultats parfois différents, obtenus dans les grandes études randomisées, l'ASCO ne recommande pas d'utilisation systématique des FCH dans la prise en charge des neutropénies fébriles [124].



## *Conclusion*



Les pathologies infectieuses compliquant l'évolution d'une maladie néoplasique sont de mieux en mieux connues. Cependant, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs toujours plus « agressifs » repousse sans cesse les limites de la prise en charge des malades d'oncohématologie, et étend le champ des complications infectieuses possibles.

L'analyse des données d'anamnèse, comme la nature de la néoplasie ou le type de traitement immunosuppresseur, ainsi que les signes cliniques et radiologiques est le point de départ fondamental de la démarche diagnostique. Néanmoins, l'absence de spécificité des signes cliniques et radiologiques impose la réalisation d'investigations complémentaires, basées sur l'imagerie et les analyses microbiologiques. [1]

La pathologie infectieuse pulmonaire reste la plus fréquente et la plus sévère dans ce milieu particulier, engageant souvent le pronostic vital, suivie de l'atteinte neurologique et des infections liés aux dispositifs intravasculaires.

La prise en charge thérapeutique s'inscrit en complément du perfectionnement des stratégies de prévention, en vue de limiter l'incidence et la gravité des complications infectieuses. En effet, débiter une antibiothérapie empirique chez un patient d'oncohématologie neutropénique fébrile est une véritable urgence médicale. Bien que les infections à cocci à Gram positif soient plus fréquentes que celles à BGN, ces dernières sont associées à une mortalité plus importante. [1]

Les progrès effectués en matière de stratégie antibiotique, ainsi que la mise sur le marché de nouvelles molécules antifongiques et antivirales doivent permettre d'améliorer le pronostic des infections graves de l'immunodéprimé.

La prise en charge de ces malades immunodéprimés ne doit s'envisager qu'en milieu spécialisé, en collaboration avec des équipes d'oncohématologie et de réanimation habituées à la gestion de ce type de situation.



## *Résumé*



## **RESUME**

**Titre** : Les principales infections en oncohématologie.

**Mots clés** : candidose, immunodépression, neutropénie, oncohématologie, pneumopathie.

**Auteur** : Hamza ETTAHRI

Notre travail concerne l'étude des principales complications infectieuses chez le malade immunodéprimé en oncohématologie.

La pathologie néoplasique est de plus en plus fréquente en raison du vieillissement de la population et l'exposition aux facteurs de risque cancérigène environnementaux.

La pathologie infectieuse chez le cancéreux reste une complication fréquente, en raison d'une immunodépression due à la pathologie néoplasique elle-même, et aux différents moyens thérapeutiques instaurés contre le cancer. En effet, la prise en charge de malade de plus en plus lourds, à des stades de plus en plus avancé, expose à des infections nouvelles et plus sévères.

La pathologie infectieuse pulmonaire reste la complication la plus fréquente et la plus grave, suivie par l'atteinte neuroméningée et l'atteinte liée aux dispositifs intravasculaires.

Différents moyens thérapeutiques sont à instaurer en fonction du type de l'atteinte et du germe en cause, la prise en charge est basée sur des traitements antibiotiques, antifongiques, antiviraux, et antiparasitaires ainsi que sur des facteurs de croissance hématopoïétique.

Le pronostic des infections chez ces malades dépend de la précocité de la prise en charge, et l'instauration d'une antibiothérapie empirique à large spectre dès l'apparition de signes infectieux chez un malade neutropénique.

## **SUMMARY**

**Title:** Major infections in oncohaematology.

**Key words :** Candidiasis, immunosuppression, neutropenia, oncohaematology, pneumonia.

**Author :** Hamza ETTAHRI

Our work concerns the study of the major infectious complications in the immunocompromised patient in oncohaematology.

The neoplastic disease is becoming more common in oldest population and a in exposure to environmental carcinogenic risk factors.

Infectious pathology in the cancer remains a common complication due to neoplastic immunosuppression disease, and different therapeutic against cancer.

Taking care of the heavy patients on advanced stades exposed to new and severe infections.

Pulmonary infectious disease is the most common complication and most serious, followed by Neuromeningeal and intravascular devices diseases.

The care is based on antibiotics, antifungals, antivirals, and antiparasitic and hematopoietic growth factors, wich is related to the kind of microorganisms and the background of the patient.

The most important thing is that to nevre forget to priscibe early antibiotics for the neutropenic patient.

## ملخص

العنوان: المضاعفات التعفنفة لءى المرفض المصاب بالسرطان و أورام الدم و الغءء للمفاوفة

الكلمات الأساسية: السرطان، أورام الدم و الغءء للمفاوفة، كبت المناعة، التهاب رئوئى، المففضات

المؤلف: حمزة الطاهرف

فءعلق عملنا بءراسة أهم المضاعفات التعفنفة لءى المرفض المصاب بالسرطان و أورام الدم و الغءء للمفاوفة.

ءعرف الإصابة بالأمراض السرطانية فزاءة ءاءة و ذلك راجع إلى الشفخوأة و ءءرض لعوامل الءطر البففئة المسببة للسرطان.

ءءءبر الأمراض التعفنفة لءى المرفض المصاب بالسرطان من المضاعفات الرائأة , و فعود ذلك إلى كبت المناعة الراجع إلى مرض الأورام و مءءلف الوسائل العلاففة.

مرض الالتهابات الرئوفة الءاءة لا فزال هو الأكثر شفوعا و الأكثر ءطورة , فلفه إصابة الجهاز العصبف و السءافا , ءم الإصابة التعفنفة بالأجهزة ءاأل الأوفة.

ءءءلف الطرق العلاففة باءءلاف نوع الإصابة و الجر ءوم المسبب لها. فستءء العلاج على المضاءات الءفوفة , مضاءات الفطرفات , مضاءات الففروساء و الطففلفاء و كذلك عوامل النمو المكونة للءم .

ءلكهن بمسءقبل المرفضف ذوف الإصاءات التعفنفة فعءمء على الرعاة المكبرة وإنشاء العلاج المجرى من المضاءات الءفوفة واسعة الطفف, و ذلك مع بءافة ظهور علاماء العءوف التعفنفة لءى المرفض مكبوء المناعة.



## *Bibliographie*



- [1] Blot F, Leclercq B, Nitenberg G, Infections graves chez l'immunodéprimé en oncohématologie. Encycl Med Chir Anesthésie Réanimation, 36-983-F-10, 2001,25p
- [2] Maroc Médical, avril 1950
- [3] Registre des Cancers de la région du grand Casablanca, éd 2007, 75p
- [4] Registre des Cancers de la région du grand Casablanca, éd 2012, 88p
- [5] Cabarrot E, Lagrange J. Zucker J. Cancérologie générale. éd Elsevier Masson, 2007, 256 p
- [6] Klastersky J, Infection in the neutropenic and stem cell transplant patients. Curr Opin Infect Dis 1999 ; 12 : 355-358
- [7] Leclercq B, Bussy C, Blot F. Infections nosocomiales en oncohématologie. In : Avril JL, Carlet J eds. Les infections nosocomiales et leur prévention. Paris: Ellipses, 1998: 323-345
- [8] Elting LS, Rubinstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia : observation from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 247-259
- [9] Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patient: a review. Am J Med 1994 ; 97 : 256-264

- [10] Bilgrami S, Feingold JM, Dorsky D et al. streptococcus viridans bacteremia following autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone marrow transplant 1994 ; 21 :341-349
- [11] Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW, et al. Vancomycin-résistant and vancomycin susceptible enterococcal bacteremia : comparaison of clinical featureand outcome. Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1127 - 1131
- [12] Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital acquierd vancomycin-resistant enterococci : a meta-analysis. Arch Intern Med 1999; 159: 2461- 2468
- [13] Kibbler CC, Prentice HG. Pathogen « shift » in febril neutropenia. Curr Open Infect Dis 1999; 12: 351-354
- [14] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Schiza S, et al. Concurrent twice-a-week docetaxel and radiotherapy : a dose escalation trial with immunological toxicity evaluation. Int J Radiat Oncol Phys 1999 ; 43 : 107-114
- [15] Ip MS, Yuen KY, Woo PC, et al. Risk factors to pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med 1998 ; 158 : 1173-1177

- [16] Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patient : a prospective multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC). The invasive fungal infection group of the EORTC. Clin Infect Dis 1999; 28: 1071-1079
- [17] Cordonnier C, Cunningham I. Pneumonia. In : Bowden RA, Ljungman P, Paya CV eds. Transplant infections. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998 : 105-120
- [18] Lamalmi F, Aghrouh M, Benomar A, et al. Aspergillose invasive en onco-hématologie pédiatrique. Elsevier Masson, Médecine et maladies infectieuses 42, 2012, 280–284
- [19] Miller RF. Pneumocystis carinii infection in non-AIDS patients. Curr Opin Infect Dis 1999 ; 12 : 371-377
- [20] Morinet F. Infections virales et oncohématologie : problèmes diagnostiques et thérapeutiques. In : Société de réanimation de langue française. Perspectives en réanimation. Réanimation et oncohématologie. Paris : Elsevier, 1998 : 121-127
- [21] Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. J Infect Dis 1985 ; 152 : 1172-1181
- [22] Nguyen Q, Champlin R, Giralt S, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 618-623

- [23] Boeckh MJ, Ljungman P. Cytomegalovirus infection after BMT. In : Bowden RA, Ljungman P, Paya CV eds. Transplant infections. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:215-227
- [24] Rieux C, Gautheret-Dejean A, Challine-Lehmann D, et al. Human herpesvirus-6 meningoencephalitis in a recipient of an unrelated allogeneic bone marrow transplantation. Transplantation 1998 ; 65 : 1408-1411
- [25] Cone RW, Huang ML, Corey L, et al. Human Herpesvirus 6 infections after bone marrow transplantation: clinical and virologic manifestations. J Infect Dis 1999; 179: 311-318
- [26] Wang FZ, Linde A, Hägglund H, et al. Human Herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance, Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 562-568
- [27] Cole PD, Stiles J, Boulad F, et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a bone marrow transplant recipient. Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 653-654
- [28] Hudnall SD, Rady PL, Tyring SK, Fish JC. Serologic and molecular evidence of human Herpesvirus 8 activation in renal transplant recipients. J Infect Dis 1998; 178: 1791-1794
- [29] Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling Pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. N Engl J Med 1998 ; 338: 1413-1421

- [30] Rabella N, Rodriguez P, Labeaga R, al. Conventional respiratory viruses recovered from immunocompromised patients: clinical considerations. Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 1043-1048
- [31] Schnell D, Legoff J, Azoulay E. Infections respiratoires grippales chez les patients Immunodéprimés. Elsevier Masson, Réanimation, 2009, 18, 301—308
- [32] Martino R, Ramila E, Rabella N, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. Clin Infect Dis 2003;36: 1—8.
- [33] Whimbey E, Englund JA, Couch RB. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. Am J Med 1997; 102:10-8, discussion 25-6.
- [34] Carrigan D. Adenovirus infections in immunocompromised patients. Am J Med 1997; 102: 71-74
- [35] Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, et al. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. Bone Marrow Transplant 1991 ; 8 : 393-401
- [36] Taoufik Y, Gasnault J, Karaterki A, et al. Prognostic value of JC virus load in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leucoencephalopathy. J Infect Dis 1998 ; 178 : 1816-1820

- [37] Tabak F, Mert A, Ozturk R, et al. Prolonged fever caused by parvovirus B19-induced meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 446-447
- [38] Derouin F, Devergie A, Auber P, et al. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis* 1992 ; 15 : 267-270
- [39] Sing A, Leitritz L, Roggenkamp A, et al. Pulmonary toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 429-433
- [40] Lavigne-Lissalde G, Diazi I, Arnaudi A, et al. Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles. *Spectra Biologie* n° 158, Avril 2007
- [41] PICAZO JJ, Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S1-6.
- [42] KLASTERSKY J., Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S32-37.
- [43] Monier R. Aspects fondamentaux : mécanismes de cancérogenèse et relation dose–effet. *Life Sciences* 323, 2000, 603–610
- [45] Jayr C, Muret J. Mécanismes de l'oncogenèse et principe des traitements anticancéreux : implication pour l'anesthésiste. Elsevier Masson, *Le Praticien en anesthésie réanimation*, 2010, 14, 347-366

- [46] 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
- [47] Mokart D., Sannini A., Brun J.-P., Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique. Elsevier Masson Réanimation, 2008, 17, 213-224
- [48] Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 316-322
- [49] Tancrede C, Andremonet AO. Bacterial translocation and Gram negative bacteremia in patients with hematological malignancies. J Infect Dis 1985 ; 152 : 99-103
- [50] Bernard L, Ferrière F, Casassus P, et al . Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 914-915
- [51] Engels EA, Ellis CA, Supran SE, et al. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 256-266
- [52] Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, et al. Pulmonary radiation injury. Chest 1997 ; 111 : 1061-1076

- [53] Working party of the british committee for standards in haematology clinical haematology task force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Br Med J 1996 ; 312 : 430-434
- [54] Bock SN, Lee RE, Fisher B, al. A prospective randomized trial evaluating prophylactic antibiotics to prevent triple-lumen catheter related sepsis in patients treated with immunotherapy. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 161-169
- [55] Sandur S, Dweik RA, Arroliga AC. Alveolar hemorrhage. J Intensive Care Med 1998 ; 13 : 280-304
- [56] Gainnier .M, Forel JM, Papazian L. Pneumopathies aiguës infectieuses chez l'immunodéprimé en dehors du Sida. Elsevier Réanimation 2001 ; 10 : 311-22
- [57] Astagneau P, Maugat S, Tran-Minh T et al. Long-term central venous catheter infection in HIV-infected and cancer patients: a multicenter cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol 1999 ; 20 : 494-498
- [58] Bergeron A , Tazi A. pathologie infectieuse pulmonaire de l'immunodéprimé (hors virus de l'immunodéficience humaine). EMC, Pneumologie 6-004-A-30, 2007
- [59] Azoulay E, Miranda S, Bèle N, et al. Stratégie diagnostique dans l'insuffisance respiratoire aiguë des patients d'oncohématologie. Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 433-49

- [60] Carette MF, Mayaud C. L'immunodéprimé. In : Frija J, Schlemmer B, Brochard L éd. Scanner et IRM du thorax. Collection d'anesthésiologie et de réanimation. Paris: Masson, 1995 : 87-106
- [61] Mayaud C, Cadranel J : A persistent challenge : the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. Thorax 2000 ; 55 : 511-7.
- [62] Rano A, Agusti C, Jiminez P, et al. pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients. A diagnostic approach using non invasive and bronchoscopic procedures. Thorax 2001; 56; 379-387.
- [63] Parrot A, Cadranel J, Antoine M,et al. Apports du lavage bronchoalvéolaire chez les patients immunodéprimés. Rev Pneumol Clin 1995 ; 51 : 1-11
- [64] Cordonnier C, Escudier E, Verra F,et al. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. Eur Respir J 1994 ; 7 : 114-120
- [65] White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : 723-729
- [66] Pisani RJ, Wright AJ. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. Mayo Clin Proc 1992 ; 67 : 221-227

- [67] Xaubet A, Torres A, Marco F, et al. Pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. Diagnostic value of telescoping plugged catheter and bronchoalveolar lavage. *Chest* 1989 ; 95 : 130-135
- [68] Nieman RE, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern. Report of eight cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1980 ; 2 : 207-227
- [69] Wolff M. Infections du système nerveux central. Approche diagnostique. In : Nitenberg G, Cordonnier C éd. *Les infections graves en oncohématologie*. Paris : Masson, 1991 : 221-231
- [70] Gilleece AC, Fenelon L. Unusual infections and novel therapy in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* 1999 ; 12 : 379-383
- [71] Longuet P. Prise en charge des infections sur cathéters à chambre implantable. Elsevier, *Réanimation* 12, 2003, 214–220
- [72] Richet H, Hubert B, Nitenberg G, et al. Prospective multicenter study of vascular catheter- related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990 ; 28 : 2520-2525
- [73] Raad I, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis* 1992 ; 15 : 197-210
- [74] Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 2642-2645

- [75] Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999 ; 282 : 554-560
- [76] Randolph AG ,Cook DJ ,Gonzales CA, et al. Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infection. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 1452-1457
- [77] Kappers-Klunne MC, Degener JE, Stijnen T, et al. Complications from long-term indwelling central venous catheters in hematologic malignancy patients with special reference to infection. *Cancer* 1989 ; 64:1747–52.
- [78] Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:72–3.
- [79] Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, et al. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 928-936
- [80] Blot F, Brun-Buisson C. Current approaches to the diagnosis and prevention of catheter-related infections. *Curr Opin Crit Care* 1999 ; 5 : 341-349
- [81] Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of central vs peripheral blood cultures. *Lancet* 1999; 354:1071-1077

- [82] Cook D, Randolph A, Kernerman P, al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. Crit Care Med 1997 ; 25 : 1417-1424
- [83] Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994 ; 330 : 257-262
- [84] Antoun S, Raynard B, Boulle C, et al. Tube digestif et aplasie : problèmes diagnostiques et indications opératoires. In : Société de réanimation de langue française. Perspectives en réanimation. Réanimation et oncohématologie. Paris : Elsevier, 1998 : 65-83
- [85] Matheron S, Maslo C. Anguillules et autres parasites. In : Nitenberg G, Cordonnier C éd. Les infections graves en oncohématologie. Paris: Masson, 1991 : 198-205
- [86] Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 695-699
- [87] Strasser SI, McDonald GB. Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: a guide to patient and donor management. Blood 1999 ; 93 : 1127-1136
- [88] Saint-Marc Girardin MF. Hépatites virales. In : Nitenberg G, Cordonnier C eds. Les infections graves en oncohématologie. Paris : Masson, 1991 : 139-147

- [89] Ribaud P, Gluckman E. Complications des allogreffes. In : Société de réanimation de langue française. Perspectives en réanimation. Réanimation et onco-hématologie. Paris : Elsevier, 1998 : 39-49
- [90] Salomone T, Tosi P, Raiti C, et al. Clinical relevance of acute pancreatitis in allogeneic hematopoietic stem cell (bone marrow or peripheral blood) transplants. Dig Dis Sci 1999 ; 44 : 1124-1127
- [91] Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 551-573
- [92] Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993 ; 328 :1323-1332
- [93] European organization for research and treatment of cancer (EORTC) international antimicrobial therapy cooperative group and the national cancer, institute of canada clinical trials group . Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J Infect Dis 1991 ; 163 : 951-958
- [94] Schlemmer B, Leleu G, Azoulay E, et al. Infections fongiques : du risque au traitement. In : Société de réanimation de langue française. Perspectives en réanimation. Réanimation et oncohématologie. Paris : Elsevier, 1998 : 109-119
- [95] Raffi F. Antiviraux actifs sur les virus du groupe Herpès. In : Dhainaut JF, Perret Céd. Traité de réanimation. Paris : Flammarion, 1998 : 248-250

- [96] Ljungman P, Camara R, Milpied N, et al, and the valaciclovir international bone marrow transplant study group. Efficacy and safety of valaciclovir as prophylaxis against cytomegalovirus infection and disease in bone marrow transplant recipients. 7th International Cytomegalovirus Workshop, Brighton, April-May 1999
- [97] Erice A, Borrell N, Li W, et al. Ganciclovir susceptibilities and analysis of UL97 region in cytomegalovirus (CMV) isolates from bone marrow recipients with CMV disease after antiviral prophylaxis. J Infect Dis 1998 ; 178 : 531-534
- [98] Ljungman P, Lambertenghi-Delilieri G, Ribaud P, et al. For the infectious diseases working party of the ebmt .Cidofovir for treatment of CMV and adenovirus infections in allogeneic stem cell transplant recipients. Blood 1999 ; 94 (suppl 1) : A1753
- [99] Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1345-1351
- [100] Urban T, Lebeau B. Colony-stimulating factor therapy and febrile neutropenia induced by chemotherapy: need for economical studies. Eur Respir J 1999 ; 13 : 1228-1229

- [101] Poynton CH, Barnes RA, Rees J. Interferon c and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of hepatosplenic candidosis in patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1998; 26 : 239-240
- [102] Dignani MC, Anaissie EJ, Hester JP, et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocytes colony-stimulating factor elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia* 1997; 11: 1621-1630
- [103] Blot F. Pronostic des infections en oncohématologie. Elsevier, Réanimation 12 (2003) 235–247
- [104] Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284:1061–5.
- [105] Sanz MA, Lopez J, Lahuerta JJ, et al. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:79–88.
- [106] Blot F, Cordonnier C, Buzin A, Nitenberg G, et al, for the group CLIOH. Severity of illness scores: are they useful in febrile neutropenic adult patients in hematology wards? A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2001;29:2125–31.

- [107] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;39:1403–8.
- [108] Blot F, Le Gall JR. Indices et scores de gravité : le poids objectif des hémopathies et des cancers. In : Société de réanimation de langue française. Perspectives en réanimation. Réanimation et oncohématologie. Paris : Elsevier, 1998 : 233-249
- [109] Groeger JS, Lemeshow S, Price K, et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 761-770
- [110] Price KJ, Thall PF, Kish SK, et al. Prognostics indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 876-884
- [111 ] Rubenfeld GD, Crawford SW. With drawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 625-633
- [112] Gruson D, Hilbert G, Portel L, et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 883-887
- [113] Lloyd-Thomas AR, Dhaliwal HS, Lister TA, et al. Intensive therapy for life-threatening medical complications of haematological malignancy. *Intensive Care Med* 1986;12 : 317-324

- [114] Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, et al. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit. Respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Euro J Cancer* 1997 ; 33 : 1031-1037
- [115] Yoshida M., Ohno R. Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia, *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 39, S65-67.
- [116] Reuter S., Kern WV, Sigge A., et al, Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies, *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40, 1087-1093.
- [117] Paganini H., Gomez S., Ruvinsky S., et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina, *Cancer*, 2003, 97, 1775-1780.
- [118] Ordinnier C., Buzyn A., Leverger G., et al. Club de Réflexion sur les Infections en Onco-Hématologie. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy, *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, 149-158.
- [119] Lo N., Cullen M., Antibiotic prophylaxis in chemotherapy- induced neutropenia: time to reconsider, *Hematol. Oncol.*, 2006, 24, 120-125.
- [120] CMIT. “Infections chez le neutropénique“, In E. PILLY : Vivactis Plus Ed, 2006, 623-626.

- [121] Bonten MJ, Selective digestive tract decontamination-- will it prevent infection with multidrug-resistant gram-negative pathogens but still be applicable in institutions where methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci are endemic ?, *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 43, S70-74
- [122] Lavigne JP, Marchandin H., Bouziges N., et al. First infection with VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* in Europe, *J. Clin. Microbiol.*, 2005, 43, 3512-3515.
- [123] POTTECHER B., HERBRECHT R., BLANC-VINCENT MP, et al. Standards, Options et Recommandations (SOR) pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales en cancérologie, *Bull. cancer*, 2000, 87, 557-591.
- [124] OZER H., ARMITAGE JO, BENNETT CL, et al. American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel, *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 3558-3585.
- [125] BENNETT CL, WEEKS JA, SOMERFIELD MR, et al. Use of hematopoietic colony-stimulating factors: comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology surveys regarding ASCO clinical practice guidelines. Health Services Research Committee of the American Society of Clinical Oncology, *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 3676-3681.

- [126] American Society of Clinical Oncology., Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines, J. Clin. Oncol., 1994, 12, 2471-2508.
- [127] LYMAN GH, KUDERER NM, DJUBEGOVIC B., A metaanalysis of granulocyte colony-stimulating factor (rHG-CSF) to prevent febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy, Am. J. Med., 2002, 112, 406-411.
- [128] LYMAN GH. Balancing the benefits and costs of colony-stimulating factors: a current perspective, Semin. Oncol., 2003, 30, 10-17.

### **Webographie**

- [130] *[www.bordet.be/fr/presentation/historic/cancer/cancer.htm](http://www.bordet.be/fr/presentation/historic/cancer/cancer.htm)*
- [131] *[www.arcs.asso.fr/definition-a-historique.htm](http://www.arcs.asso.fr/definition-a-historique.htm)*

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أأمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في أأعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأبأن أقوم بأواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بأحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## المضاعفات التعفننية لدى المريض المصاب بالسرطان وأورام الدم والغدد اللمفاوية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 29 ماي 2013

من طرف

**السيد: حمزة الطاهري**

المزاد في: 17 نونبر 1987 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السرطان – أورام الدم والغدد اللمفاوية – كبت المناعة –  
التهاب رئوي – المبيضات.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: حسن الريحاني

أستاذ في الأنكولوجيا الطبية

السيدة: سكيئة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية