

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 27

LES INFECTIONS EN ONCO-HEMATOLOGIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Younes AHRAM

Né le 06 Février 1993 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Infection – Bactérie – Champignon – Onco-hématologie –
Prévention.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"قلوا سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – *Clinique Royale*
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OU AZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du*
CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OU AZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJA AFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Doyen de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie



Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*

Directeur HMI Med V

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

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

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie

Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra

Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L.
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrie
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrie
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie



Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHD Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



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

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie



Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A ma mère

*Aucun mot, aucun témoignage ni aucune réalisation
ne peuvent récompenser ton amour et ton dévouement.*

*Trouve ici le témoignage de ma reconnaissance,
de ma gratitude et de mon amour profond.*

*Que Dieu Tout Puissant t'accorde santé,
bonheur et longue vie.*

A mon père

*Accepte l'expression de mon amour et de ma reconnaissance,
pour tous les sacrifices que tu as consentis.*

J'implore Dieu Tout puissant pour qu'il t'accorde santé et bonheur.

A ma sœur Meryem, à mon frère Youssef

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements
pendant ce long parcours ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon
amour et mon affection indéfectible.*

*Que Dieu vous protège et vous accorde santé,
bonheur et prospérité.*

*A la mémoire de mes grands parents paternels,
à la mémoire de mes grands parents maternels*

*Que dieu ait votre âme en sa sainte miséricorde
et vous accueille en son paradis.*

*À mes tantes et oncles,
à mes cousins et cousines*

*Je vous dédie ce travail en vous exprimant
mon amour et mon affection.*

À ma chère cousine Laila

*Trouve ici le témoignage de ma gratitude et de mon affection.
Merci pour ton aide précieuse et ton dévouement indescriptible.*

À mes meilleurs amis

*Chaimaa, Sarah, Sofia, Kenza, Safaa, Amal,
Mehdi, Mehdi, Sami, Siham, Younes, Omar, Salah*

Merci de votre soutien.

Fier d'être votre ami, que notre amitié soit éternelle.

À mes amis

*Mehdi, Asmaa, Khadija, Hasnaa, Dounia, Meryem, Khalil, Hamza, Ahmed,
Amine, Hakim, Amine, Ayoub, Souhail, Abdelali, Youssef, Badr, Nada, Majda,
Souhaila, Malika, Khadija, Jaouad.*

Merci à tous. Recevez mon amitié et mon estime.



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur M. ZOUMDI

Professeur de microbiologie

*Je suis infiniment reconnaissant
du grand honneur que vous me faites en acceptant
de présider le jury de cette thèse.*

*Je vous prie cher maître, de trouver ici,
le témoignage de ma grande reconnaissance, de mes
vifs remerciements et de mon profond respect.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur Y. SEKHSOKH

Professeur de microbiologie

*Je vous remercie vivement de m'avoir fait le grand honneur
d'accepter de diriger ce travail.*

*Malgré toutes vos obligations personnelles et professionnelles,
vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil et prodigué les meilleurs
conseils et guidé de la meilleure des façons. J'espère être digne
de votre confiance.*

*Veillez trouver dans ce travail, cher maître, le témoignage
de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments
les plus respectueux.*

A notre maître et juge de thèse

Madame S. TELLAL

Professeur de biochimie

*Veillez, mon maître, accepter l'expression de mon estime sincère,
de mon respect profond et de mes vifs remerciements pour l'honneur
que vous me faites en acceptant de juger ce travail.*

*Au nom de tous les étudiants, je ne manque pas de dire combien
nous étions impressionnés par la qualité de votre enseignement
et votre manière de transmettre le savoir.*

*Votre simplicité et votre grande modestie a tout
le temps forcé notre respect et notre admiration.*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

*Je vous remercie infiniment de l'honneur
que vous me faites en acceptant d'être de ce jury
et de juger ce travail malgré vos nombreuses obligations.*

*Veillez trouver, cher maître, l'expression de ma très haute
considération et ma profonde gratitude.*

*À notre maître et juge de thèse
Madame S. EL HAMZAOUI
Professeur de microbiologie*

*Vous avez accepté avec gentillesse de juger mon travail,
et c'est pour moi un grand honneur.*

*L'occasion m'est ainsi offerte pour exprimer mon admiration
et ma gratitude.*

*Veillez accepter l'expression de ma reconnaissance
et de mon profond respect.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. RAPPELS	4
1. Hémopathies malignes	4
1.1. Leucémies	4
1.2. Syndromes immunoprolifératifs	5
2. Tumeurs solides	6
II. INFECTIONS FONGIQUES	7
1. Candidoses	8
1.1. Définition	8
1.2. Epidémiologie	9
1.3. Physiopathologie	10
1.3.1. Candidoses superficielles	10
1.3.2. Candidoses invasives	10
1.4. Clinique	11
1.5. Diagnostic	11
1.5.1. Diagnostic mycologique	11
1.5.1.1. Hémoculture	11
1.5.1.2. Examen direct	12
1.5.1.3. Culture	13
1.5.2. Diagnostic immunologique	13
1.5.2.1. Recherche d'anticorps anti-candida	13
1.5.2.2. Recherche d'antigènes circulants	13
1.5.3. Diagnostic moléculaire	14
2. Aspergilloses	15
2.1. Définition	15
2.2. Epidémiologie	16

2.3. Physiopathologie	16
2.4. Clinique	17
2.5. Diagnostic	18
2.5.1. Diagnostic mycologique	18
2.5.1.1. Examen direct	18
2.5.1.2. Culture	18
2.5.2. Diagnostic immunologique	18
2.5.2.1. Détection des anticorps (IgG) anti-aspergillaires	18
2.5.2.2. Détection de l'antigène galactomannane	19
2.5.2.3. Détection du (1,3)-bêta-D-glucane	19
2.5.3. Diagnostic moléculaire	19
2.5.4. Imagerie	19
3. Autres infections fongiques	21
3.1. Fusarioses	21
3.2. Zygomycoses	22
3.3. Scedosporioses	23
4. Prévention et traitement des IFI	24
4.1. Familles d'antifongiques	24
4.2. Spectre d'action	25
4.3. Traitement empirique	25
4.4. Prévention et traitement de l'aspergillose invasive	26
4.4.1. Prophylaxie	26
4.4.2. Traitement médicamenteux	26
4.5. Traitement des candidémies documentées	26
4.6. Traitement des candidoses orales et des œsophagites	27
III. INFECTIONS VIRALES	29
1. Infections à herpès simplex virus (HSV)	29
1.1. Définition	29
1.2. Épidémiologie	30

1.3. Physiopathologie	31
1.4. Transmission	31
1.5. Clinique	32
1.6. Diagnostic	32
2. Infections à Varicelle Zona Virus (VZV).....	33
2.1. Définition.....	33
2.2. Epidémiologie	33
2.3. Transmission.....	34
2.4. Physiopathologie.....	34
2.4.1. Infection primaire à VZV : la varicelle	34
2.4.2. Infection latente ; réactivation : zona	34
2.5. Clinique	35
2.6. Diagnostic	35
3. Infections à Cytomégalovirus (CMV).....	36
3.1. Définition.....	36
3.2. Epidémiologie	36
3.3. Transmission.....	37
3.4. Physiopathologie.....	37
3.5. Clinique	38
3.6. Diagnostic	38
4. Traitement et prévention des infections virales	39
4.1. Molécules antivirales.....	39
4.2. Traitement et prévention des infections à HSV	40
4.2.1. Traitement curatif.....	40
4.2.2. Traitement préventif.....	40
4.3. Traitement et prévention des infections à VZV	42
4.3.1. Le traitement curatif.....	42
4.3.2. Traitement préventif.....	42

4.4. Traitement et prévention des infections à CMV	42
4.4.1. Traitement curatif	42
4.4.2. Traitement préventif.....	43
IV. INFECTIONS BACTERIENNES	44
1. Epidémiologie	45
2. Staphylocoques à coagulase négative (SCN)	48
2.1. Morphologie.....	48
2.2. Physiopathologie	48
2.3. Pouvoir pathogène.....	49
2.4. Identification.....	49
2.4.1. Examen direct	49
2.4.2. Caractères culturels.....	50
2.4.3. Tests d'identification.....	50
2.4.3.1. Test à la catalase	50
2.4.3.2. Test à la coagulase	51
2.4.4. Identification biochimique.....	51
2.4.5. Caractères d'identification de <i>S. epidermis</i> et de <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	51
2.4.5.1. Caractères d'identification de <i>S. epidermis</i>	51
2.4.5.2. Caractères d'identification de <i>S. saprophyticus</i>	52
3. Bacilles à Gram négatif	53
3.1. <i>E. coli</i>	53
3.1.1. Morphologie	53
3.1.2. Virulence	53
3.1.2.1. Physiopathologie des infections urinaires.....	54
3.1.2.2. Bactériémies et translocation digestive.....	54
3.1.3. Identification.....	54
3.1.3.1. Examen direct.....	54
3.1.3.2. Culture.....	55

3.1.3.3. Caractères biochimiques	55
3.2. <i>K. pneumoniae</i>	56
3.2.1. Morphologie	56
3.2.2. Virulence	56
3.2.3. Identification.....	56
3.2.3.1. Examen direct.....	56
3.2.3.2. Culture.....	57
3.3. <i>P. aeruginosa</i>	59
3.3.1. Morphologie	59
3.3.2. Virulence	59
3.3.3. Identification.....	59
3.3.3.1. Prélèvements	59
3.3.3.4. Culture.....	60
3.3.3.5. Caractères biochimiques	61
3.4. Pouvoir pathogène des BGN.....	62
4. Stratégie thérapeutiques des infections bactériennes	62
4.1. Stratégie thérapeutique	63
4.2. Modification de l'antibiothérapie initiale	64
V. INFECTIONS PARASITAIRES	65
1. Toxoplasmose	66
1.1. Définition.....	66
1.2. Modes de transmission	67
1.3. Epidémiologie	67
1.4. Physiopathologie et pouvoir pathogène.....	68
1.5. Diagnostic biologique.....	68
1.6. Prise en charge	68
1.6.1. Traitement.....	68
1.6.2. Prophylaxie	69

2. Anguillulose.....	69
2.1. Morphologie.....	69
2.2. Physiopathologie.....	70
2.3. Epidémiologie.....	71
2.4. Clinique.....	72
2.5. Diagnostic.....	72
2.6. Prise en charge.....	73
CONCLUSION.....	74
RESUMES.....	76
BIBLIOGRAPHIE.....	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des différents antifongiques systémiques et leur mécanisme d'action	24
Tableau II : Spectre d'action comparé des antifongiques (d'après la conférence de consensus, 2004)	25
Tableau III : Antiviraux utilisés dans le traitement des infections herpétiques et les infections à CMV, mécanisme d'action et Effets indésirables.....	39
Tableau IV : Utilisation de l'aciclovir ou du valaciclovir dans les infections à HSV	41
Tableau V : Données récentes indiquant la répartition des bactéries lors des épisodes de neutropénies fébriles (en %)	47
Tableau VI : Caractères biochimiques d' <i>E. coli</i>	55
Tableau VII: Caractères bactériologiques et biochimiques de <i>K. pneumoniae</i>	58
Tableau VIII : Principaux caractères biochimiques de <i>P. aeruginosa</i>	61
Tableau IX : Principales pathologies causées par les BGN en onco-hématologie	62

LISTE DES FIGURES

Figure 1: <i>C. albicans</i>	9
Figure 2 : Filamentation de <i>C. albicans</i>	12
Figure 3 : <i>A. fugimatus</i>	15
Figure 4 : <i>Fusarium sp</i>	21
Figure 5 : <i>Rhizopus nigricans</i>	22
Figure 6 : <i>Scedosporium prolificans</i>	23
Figure 7 : Structure du VHS	30
Figure 8 : Structure du CMV	36
Figure 9 : Physiopathologie de l'infection à CMV	38
Figure 10: Amas de staphylocoques après coloration de Gram	50
Figure 11: Galerie api STAPH	51
Figure 12: Colonies de <i>S. epidermis</i>	52
Figure 13: <i>E. coli</i> après coloration de Gram	55
Figure 14: <i>K. pneumoniae</i> après coloration de Gram	57
Figure 15 : Aspect des colonies de <i>P. aeruginosa</i>	61
Figure 16: Tachyzoïte de <i>Toxoplasma gondii</i>	66
Figure 17 : <i>Strongyloïdes stercoralis</i>	70
Figure 18: Répartition de l'anguillulose dans le monde.....	71

LISTE DES ABREVIATIONS

2CDA :	2-Chlorodeoxyadenosine
ACV :	Aciclovir
ADH :	Arginine déshydrogénase
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ADV :	Adénovirus
AI :	Aspergillose invasive
AmB :	Amphotéricine B
API :	Aspergillose pulmonaire invasive
ARN :	Acide ribonucléique
BGN :	Bacilles à Gram négatif
CGP :	Cocci à Gram positif
CMV :	Cytomégalovirus
CSH :	Cellules souches hématopoïétiques
DCI :	Dénomination commune internationale
ELISA :	Enzyme-linked immunosorbent assay
EORTC :	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GCV :	Ganciclovir
GVHD :	Graft versus host disease
HAI :	Hémagglutination indirecte
HSV :	Herpes simplex virus
IFI :	Infections fongiques invasives
IgG :	Immunoglobuline G
IV :	Intra-veineux
LAL :	Leucémie aigue lymphoblastique
LAM :	Leucémie lymphoïde myéloblastiques
LBA :	Liquide broncho-alvéolaire
LCR :	Liquide céphalorachidien
LDC :	Lysine décarboxylase

LLC :	Leucémie lymphoïde chronique
LMC :	Leucémie myéloïde chronique
LMNH :	Lymphomes malins non hodgkiniens
LPS :	Lipopolysaccharide
MDH :	Maladie de Hodgkin
MSA :	Mannitol-salt-agar
ODC :	Ornithine décarboxylase
ONPG :	Orthonitrophényl galactose
PCR :	Polymerase chain reaction
PFA :	Phosphonoformic acid
PNN :	Polynucléaires neutrophiles
PO :	Per os
PSMs :	Phenol-soluble modulins
SCN :	Staphylocoques à coagulase négative
SM :	Splénomégalie myéloïde
SMD :	Syndrome myélodysplasique
TE :	Thrombocytémie essentielle
TNF :	Tumor necrosis factor
Val-GCV :	Valganciclovir
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VP :	Réaction Voges-Proskauer



Introduction



Plus fréquentes et/ou plus graves que chez les malades non cancéreux, les infections sont une cause majeure de décès chez les malades d'onco-hématologie. L'intensification des protocoles de chimiothérapie, les nouvelles indications de ces traitements lourds, et la prise en charge des malades à des stades toujours plus avancés de la néoplasie, ont abouti à l'émergence de pathologies infectieuses nouvelles ou plus sévères [1].

Les nouvelles techniques de greffe de cellules souches hématopoïétiques et les nouveaux immunosuppresseurs vont en outre induire une modification profonde des schémas classiques d'immunodépression, où se mêlent les caractéristiques de la néoplasie et des traitements. La survenue d'une complication infectieuse chez un malade porteur d'hémopathie maligne ou d'une tumeur solide est une urgence diagnostique et thérapeutique. De ce fait, La prévention, le diagnostic précoce et le choix d'un traitement approprié sont des éléments clés pour une prise en charge cohérente.

La mise sur le marché de nouvelles molécules, en particulier antifongiques et antivirales ainsi que le perfectionnement des stratégies de prévention permettent de limiter la survenue de telles complications dont le pronostic est sévère.

L'objectif du présent travail est d'identifier les différentes infections (bactériennes, virales, parasitaires et fongiques) susceptibles de survenir chez les patients en onco-hématologie.

L'intérêt est porté sur les aspects épidémiologique, diagnostique, clinique et thérapeutique (prophylaxie, traitements empiriques et curatifs).



Rappels



I. RAPPELS

1. Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes sont les cancers du sang et des organes lymphoïdes. Elles résultent d'une prolifération de cellules sanguines matures (responsables d'hémopathies d'évolution lente ou chronique) ou immatures (entraînant les hémopathies d'évolution rapide ou aigue).

Selon le site initial de leur développement, les hémopathies malignes sont classées en deux groupes principaux : les leucoses ou leucémies d'origine intra-médullaire et les syndromes immunoprolifératifs développés initialement au niveau des organes lymphoïdes secondaires (ou exceptionnellement au niveau de la moelle osseuse).

1.1. Leucémies

Les leucémies sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures (blastes), bloquées dans leur processus de différenciation. Elles envahissent la moelle osseuse, puis le sang périphérique et finalement les autres organes (ganglion, foie, rate, peau, viscères, système nerveux central...)

Les leucémies aiguës se développent suite à un blocage précoce de la différenciation des blastes. En fonction du précurseur concerné, on distingue deux types de Leucémies aiguës :

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), si le précurseur est lymphoïde ;
- Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), s'il s'agit d'un précurseur myéloïde.

Les leucémies chroniques regroupent essentiellement :

- La Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : C'est une prolifération monoclonale lymphocytaire B responsable d'une infiltration médullaire sanguine et éventuellement ganglionnaire par des petits lymphocytes matures ;
- La Leucémie à tricholeucocytes ;
- La leucémie myéloïde chronique (LMC) : Il s'agit d'une prolifération monoclonale prédominante sur la lignée granuleuse. Elle est caractérisée par une anomalie cytogénétique acquise : la translocation t(9;22), ou chromosome Philadelphie ;
- La polyglobulie primitive ;
- La Splénomégalie myéloïde (SM) : Elle associe une myélofibrose extensive et évolutive et une myéloprolifération par métaplasie myéloïde de la rate ;
- La thrombocythémie essentielle (TE) : Syndrome myéloprolifératif acquis, caractérisé par un excès durable du taux de plaquettes, avec une tendance à la thrombose et aux hémorragies.

1.2. Syndromes immunoprolifératifs

Les syndromes immunoprolifératifs sont des hémopathies qui se développent principalement, au niveau des organes lymphoïdes secondaires et exceptionnellement au niveau de la moelle osseuse. Ils regroupent un ensemble de pathologies malignes ayant en commun la prolifération maligne de cellules immunocompétentes.

Ils comportent :

- La maladie de Hodgkin (MDH) : Il s'agit d'une prolifération maligne de cellules lymphoïdes le plus souvent ganglionnaires, caractérisée par la présence de cellules anormales particulières : les cellules de Sternberg ;
- Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) ;
- La maladie de Kahler ou myélome multiple : Le myélome est défini par une prolifération plasmocytaire tumorale au sein de la moelle osseuse, responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale [2].

2. Tumeurs solides

Ce sont des cancers qui se développent à partir d'une tumeur localisée, par opposition aux cancers du sang plus diffus.

Selon leur site histologique, ils sont classés en deux catégories :

- **Les carcinomes** (appelés également cancers épithéliaux) sont des tumeurs malignes qui se développent aux dépens des tissus épithéliaux (peau, muqueuse, glandes...). A titre d'exemple, on retrouve les cancers du sein, des poumons, de la prostate, de l'intestin...
- **Les sarcomes** sont des tumeurs malignes qui se développent aux dépens du tissu conjonctif (tissu de soutien présent dans l'organisme). Leur principale caractéristique est la facilité à envahir les tissus environnants mais également à disséminer loin de la tumeur primitive sous forme de métastases. Exemples : cancers de l'os, du cartilage...[3].



Infections Fongiques



II. INFECTIONS FONGIQUES

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des infections opportunistes dont l'incidence est en constante augmentation notamment chez les patients d'onco-hématologie.

De nombreux agents fongiques opportunistes sont responsables de mycoses profondes gravissimes en cas d'altération des défenses de l'hôte. Les maladies hématologiques et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constituent des terrains favorisant ces infections. Les candidoses et les aspergilloses représentent les deux IFI les plus fréquentes. Toutefois, la biodiversité fongique est importante et l'infection par un germe plus rare est possible. Ainsi, des mycoses dues à d'autres champignons filamenteux tels que les mucorales, *Fusarium sp*, *Scedosporium sp*, ou d'autres, peuvent être diagnostiquées chez les patients en onco-hématologie [4].

1. Candidoses

1.1. Définition

Les levures du genre *Candida* sont des organismes unicellulaires eucaryotes, de morphologie variée ; elles sont non capsulées et non pigmentées. Les levures se reproduisent par bourgeonnement unipolaire ou bipolaire. Le genre *Candida* peut produire dans certaines conditions du pseudomycélium ou du mycélium vrai (*Candida albicans*).

Ce genre comprend environ 200 espèces et représente la majorité de l'ensemble des levures isolées chez l'homme. *C. albicans* est la principale levure impliquée en pathologie humaine. En effet, c'est un commensal des muqueuses digestives et génitales, et ne se retrouve que rarement sur peau saine [5]. Les autres espèces les plus fréquemment impliquées en pathologie humaine sont : *Candida glabrata*. *Candida*

tropicalis, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii* et *Candida norvegensis*. La majorité de ces espèces sont des commensaux du tube digestif, des voies génito-urinaires, de la peau et des muqueuses, les autres espèces sont le plus souvent issues du milieu extérieur (*C. krusei*, *C. kefyr*).



Figure 1: *C. albicans* [6]

1.2. Épidémiologie

L'infection à *Candida* est la plus fréquente des infections fongiques si on considère l'ensemble des malades d'onco-hématologie et reste majoritaire chez les malades atteints de tumeurs solides.

L'étude de la tendance épidémiologique a mis en évidence l'incidence croissante des espèces « non *albicans* » avec l'émergence notamment de *C. krusei* ou *C. glabrata*. Cette augmentation est due à la diminution de la sensibilité au Fluconazole, un antifongique à spectre étroit largement utilisé en prophylaxie [7].

La part de *C. albicans* a régulièrement diminué ces dernières années et est dorénavant comprise entre 50 et 60 % des épisodes. *C. glabrata* et *C. parapsilosis* sont régulièrement impliquées dans 10 à 15 % des cas respectivement, puis *C. tropicalis* ou d'autres sont plus rares [4].

Les patients en onco-hématologie cumulent plusieurs facteurs de risque de candidose : une antibiothérapie large, la présence de cathéters, traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, anti-TNF α , etc.), neutropénie profonde...

1.3. Physiopathologie

Les candidoses rencontrées peuvent être superficielles (principalement œsophagienne, vaginale ou buccale) comme elles peuvent être invasives. Les candidoses invasives regroupent les candidémies et les candidoses disséminées avec une atteinte d'organes profonds comme la candidose hépatosplénique.

1.3.1. Candidoses superficielles

L'adhérence aux cellules épithéliales, la multiplication des levures et leur capacité de filamentation sont à l'origine des lésions cutanéomuqueuses inflammatoires [5].

1.3.2. Candidoses invasives

Les levures du genre *Candida* appartiennent à la flore commensale du tractus digestif et de la sphère oro-pharyngée. Les modifications de l'écologie de la microflore résidente, comme celle induite par l'administration d'antibiotiques, favorisent la croissance des *Candidas* qui colonisent alors les surfaces des muqueuses. Lorsque l'intégrité de ces dernières est compromise, une infection localement invasive se développe et une dissémination hématogène secondaire peut alors survenir à l'occasion d'une baisse transitoire de l'immunité [8].

Ces levures pénètrent également par voie exogène, à partir de solutés injectables, de cathéter, de sondes ou de matériels implantables. Une contamination est aussi possible au contact du personnel soignant [5].

1.4. Clinique

La bouche et le tube digestif sont le plus souvent colonisés chez le patient neutropénique. C'est le point de départ de l'infection dans la majorité des cas [9].

Une candidose invasive peut être caractérisée par un début brutal avec l'installation d'un syndrome septique sévère. Chez les patients immunodéprimés, l'infection fongique est souvent évoquée en deuxième intention devant une fièvre persistante (48 à 72 heures) sous antibiothérapie à large spectre. Parfois le début peut être moins franc avec une altération de l'état général associée ou non à une hyperthermie. En cas de candidémies, il est impératif de rechercher des atteintes oculaires [10] (endophtalmie avec la présence d'exsudats blancs caractéristiques ou une chorioretinite) [11] ainsi que des atteintes cutanées.

Un autre site privilégié de la levure lors de sa dissémination est le couple foie-rate. On estime à environ 5 % la proportion de malades leucémiques qui vont présenter une candidose hépatosplénique [12] qui peut être asymptomatique ou symptomatique sous forme de fièvre, de troubles digestifs et des douleurs de l'hypocondre droit [13].

1.5. Diagnostic

1.5.1. Diagnostic mycologique

1.5.1.1. Hémoculture

Une seule hémoculture positive à *Candida sp.* prélevée dans de bonnes conditions d'asepsie, est toujours significative.

En mycologie, le rendement des hémocultures n'est pas très bon. Il n'excède pas 50 % de positivité en cas de candidose profonde [14, 15]. Ce faible rendement est en partie lié au faible inoculum présent lors de la ponction sanguine [16].

1.5.1.2. Examen direct

Il est réalisé sur un prélèvement à l'état frais, soit directement entre lame et lamelle sans colorant, soit après coloration (lugol, bleu de toluidine, bleu de lactophénol, ou noir chlorazol). Pour les prélèvements profonds (liquide broncho-alvéolaire (LBA), liquides d'épanchement, biopsies tissulaires), on réalise des étalements, des appositions sur lames ou des spots de cytocentrifugation qui sont ensuite fixés à la chaleur ou à l'alcool puis colorés au May-Grünwald-Giemsa ou traités par imprégnation argentique [17]. Les levures sont ovoïdes ou rondes, plus ou moins bourgeonnantes. Certaines espèces sont susceptibles de produire des hyphes à bord parallèles et septés similaires à ceux observés en présence de champignons filamenteux [13].



Figure 2 : Filamentation de *C. albicans* [18]

1.5.1.3. Culture

Les Candidas sont des levures peu exigeantes sur le plan nutritif, et un grand nombre de milieux de culture permettent leur développement. Toutefois le milieu Sabouraud est le milieu le plus adapté à la culture des champignons, il sera additionné d'antibiotiques (Gentamicine, Chloramphénicol) pour limiter le développement des bactéries. Les cultures sont ensuite incubées à 37 °C et se positivent dans un délai de 24 à 72 heures pour la majorité des espèces de Candida [17].

1.5.2. Diagnostic immunologique

Le diagnostic immunologique repose sur la :

1.5.2.1. Recherche d'anticorps anti-candida

Elle peut se faire par hémagglutination indirecte (HAI), immunofluorescence indirecte, ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), co-électrosynérèse ou immuno-électrophorèse. C'est une méthode peu contributive chez les patients neutropéniques en période d'aplasie [17].

1.5.2.2. Recherche d'antigènes circulants

Plusieurs tests ont été développés ; ces tests détectent diverses molécules fongiques circulantes, en l'occurrence des protéines, des métabolites spécifiques de la levure et des polysides.

Actuellement le test le plus répandu est le Platelia Candida Ag qui détecte les antigènes pariétaux de type mannane par la technique ELISA à l'aide d'un anticorps monoclonal [19]. Ce test couplé avec la détection de la réponse anticorps permet de diagnostiquer le risque de survenue de candidose invasive même chez le neutropénique.

1.5.3. Diagnostic moléculaire

Il repose sur la polymerase chain reaction (PCR), qui présente l'avantage de détecter aussi bien les organismes vivants que les cellules mortes qui ne peuvent pas être mises en évidence par la culture.

Autre avantage, le statut immunitaire du patient n'entre pas en ligne de compte [17].

2. Aspergilloses

2.1. Définition

Les aspergilloses sont des infections opportunistes provoquées par des champignons filamenteux appartenant au genre *Aspergillus*. Ce dernier est constitué d'un thalle végétatif se développant en formant des filaments ou « hyphes » qui se ramifient, formant ainsi le mycélium. Ces champignons sont cosmopolites et ubiquitaires [20], ils sont largement répandus dans l'environnement : dans l'air, dans le sol, en divers aliments (céréales, légumes, etc.), dans les matières organiques en décomposition, et dans les lieux humides.

Près de 300 espèces composent ce genre, parmi lesquelles *Aspergillus fumigatus*, espèce la plus fréquemment trouvée en pathologie humaine [21]. D'autres espèces sont couramment rencontrées comme *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus versicolor* et *Aspergillus terreus*.



Figure 3 : *A. fumigatus* [10]

2.2. Epidémiologie

L'aspergillose invasive (AI) est une cause majeure de mortalité chez les patients greffés de moelle osseuse ou traités pour hémopathie maligne [22]. Elle représente 30 à 50% des maladies fongiques invasives (MFI) dans les services d'hématologie clinique.

Des études donnent des taux de mortalité différents : de 30 à 90% [23]. Cependant, Ces chiffres ont diminué depuis la mise sur le marché du Voriconazole et des échinocandines [24].

L'incidence de l'AI varie en fonction de la pathologie sous-jacente, elle est de 8% dans les LAM, 6.3% dans les LAL, 12.4% dans les lymphomes, 6.2% dans les syndromes myélodysplasiques (SMD), 12.8% dans les greffes allogéniques et 1.1% en greffes autologues [25].

Les facteurs de risques de l'AI sont multiples mais la neutropénie représente le facteur favorisant principal. Le risque aspergillaire est directement lié à sa durée (>15jours) et sa profondeur (<500PNN/m³) [4].

Le second facteur de risque est la corticothérapie à posologie élevée et prolongée et d'autres immunosuppresseurs (Alemtuzumab, les anti-TNF α , etc.).

D'autres facteurs de risque sont cités notamment la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), la transplantation de CSH, les allogreffes, la radiothérapie et les infections à cytomégalovirus [10].

2.3. Physiopathologie

Les moisissures sont des organismes peu virulents mais très pathogènes.

La dissémination du champignon est due aux spores produites en abondance par les têtes aspergillaires, cette dissémination évolue selon les saisons [26]. La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores d'où une localisation

préférentielle des infections au niveau de l'appareil respiratoire et des voies aériennes supérieures. Cette porte d'entrée peut aboutir à une dissémination par voie hématogène et atteindre divers organes et tissus (cerveau, foie, cœur, reins, tube digestif, os, peau, etc.). Une contamination directe est possible par déposition de spores au niveau de plaies ou de brûlures cutanées ou un site opératoire et peut aboutir à des infections locales à risque de dissémination en fonction du contexte clinique.

Les principaux éléments qui participent au pouvoir pathogène de ces champignons sont [21] :

- La petite taille de spores (2 à 3 µm de diamètre pour *A. fumigatus*), permettant une atteinte des alvéoles pulmonaires.
- La thermo-tolérance permettant un développement à 37°C (*A. fumigatus* et *A. flavus*)
- La capacité d'adhérence à la membrane basale et la capacité d'induire des microlésions et des ulcérations vasculaires par le biais de toxines nécrosantes.
- Le tropisme vasculaire.
- La production de mycotoxines impliquées dans des processus de sensibilisation responsables de manifestations allergiques.

2.4. Clinique

Les manifestations cliniques des AI ne sont pas spécifiques. Chez les patients en onco-hématologie, l'atteinte pulmonaire de l'aspergillose est la plus fréquente. Ses signes cliniques sont : une fièvre résistante à une antibiothérapie à large spectre accompagnée de frissons, de toux, de douleurs thoraciques et d'hémoptysies [10]. D'autres manifestations peuvent être observées. Au niveau cérébral, on retrouvera des signes d'encéphalites ou de méningite. Au niveau digestif : le patient pourra présenter des ulcérations et/ou hémorragies, ou des manifestations cutanées avec des lésions se présentant sous la forme de nodules érythémateux devenant rapidement nécrotiques [13].

2.5. Diagnostic

2.5.1. Diagnostic mycologique

2.5.1.1. Examen direct

Il est effectué au microscope optique, entre lame et lamelle, après contre-coloration par le bleu de lactophénol. L'aspect évocateur est celui de filaments septés, hyalins, sinueux accompagnés ou non de spores. La spécificité n'est pas absolue, car d'autres champignons peuvent avoir des caractéristiques proches, comme par exemple *Fusarium* ou *Scedosporium*. Le diagnostic du genre et de l'espèce ne peut être réalisé qu'au moyen de la culture.

2.5.1.2. Culture

Les prélèvements sont ensemencés sur milieu Sabouraud additionnés d'antibiotiques (chloramphénicol, gentamycine) limitant la croissance des bactéries, puis incubés à 37°C. La croissance s'observe dans un délai de 48 à 72 heures, cependant, les cultures sont conservées 15 jours pour les prélèvements recueillis par aspiration bronchique ou pour les LBA. L'identification est basée sur des critères macroscopiques (aspect, couleurs des colonies recto-verso, texture) et microscopiques (morphologie des têtes aspergillaires, morphologie et taille des spores, dimension et surface des conidiophores) [17].

2.5.2. Diagnostic immunologique

2.5.2.1. Détection des anticorps (IgG) anti-aspergillaires

La capacité de production des anticorps chez les patients atteints d'hémopathie maligne est réduite et retardée à cause de l'immunosuppression humorale liée à la pathologie sous-jacente ou à son traitement, ce qui fait que ce test est souvent peu contributif pendant la phase aiguë de l'infection. Les techniques de détection des anticorps les plus utilisées sont des techniques de diffusion et de précipitation en milieu gélifié. Un minimum de 3 arcs de précipitation est nécessaire pour porter un diagnostic d'aspergillose [27].

2.5.2.2. Détection de l'antigène galactomannane

le galactomannane est l'antigène le plus étudié [27]. La détection peut être réalisée sur plusieurs types d'échantillons : sérum, urine, LBA, liquide céphalorachidien (LCR), liquide pleural ou péricardique [17]. Le principal intérêt de la recherche d'antigène aspergillaire est la positivité précoce avant les examens mycologiques et, parfois, avant l'apparition des signes cliniques.

Actuellement la technique utilisée est le test ELISA. Il est à noter qu'un résultat négatif n'exclut jamais une infection aspergillaire. L'origine de ces faux négatifs s'explique par une faible quantité de galactomannane à la limite de détection qui est de 1.5 en Europe et 0.5 en Amérique [27].

2.5.2.3. Détection du (1,3)-béta-D-glucane

La recherche quantitative de ce composant pariétal majeur peut être réalisée selon le principe du « Limulus test » développé ces dernières années mais cette technique pose des problèmes de spécificité.

2.5.3. Diagnostic moléculaire

La recherche d'ADN fongique peut s'effectuer sur sang total, sérum ou sur des échantillons broncho-pulmonaires par PCR, mais cette technique demeure non standardisée [17].

2.5.4. Imagerie

La tomodensitométrie pulmonaire constitue une avancée majeure dans le diagnostic précoce des AI.

Les aspects radiographiques sont divers pendant la phase de neutropénie profonde : on retrouve des nodules uniques ou multiples, des masses ou infiltrats flous et une condensation alvéolaire triangulaire à base pleurale correspondant à un infarctus pulmonaire. Cependant deux images scanographiques ont été identifiées comme indicateurs d'aspergillose pulmonaire invasive (API) notamment chez les patients neutropéniques. Le signe du halo qui présente un signe précoce est visible quelques jours en phase d'aplasie, et le croissant gazeux qui présente un signe tardif apparaît lors de la phase de restauration de la neutropénie [10].

3. Autres infections fongiques

3.1. Fusarioses

Les fusarioses sont dues à des champignons filamenteux du genre *Fusarium*, ils sont cosmopolites et ubiquitaires. Environ quinze espèces sont impliquées en pathologie humaine dont les plus fréquentes sont *F. solani*, *F. oxysporum* et *F. verticillioides*.

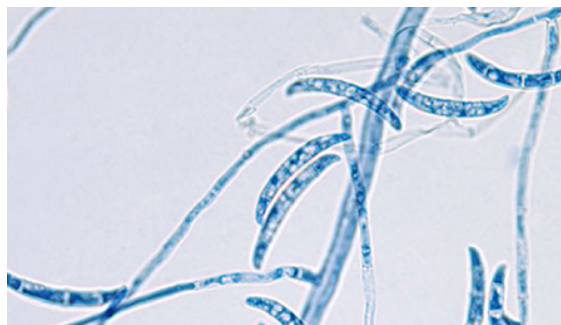


Figure 4 : *Fusarium sp* [28]

Tous les organes peuvent être touchés mais les atteintes les plus fréquentes concernent la peau, les poumons et les sinus. Les infections disséminées surviennent essentiellement chez les patients atteints de leucémie aigue, lors des neutropénies profondes et prolongées et dans les allogreffes de CSH [10].

Dans une étude italienne, *Fusarium* était responsable de 0.1% des IFI chez les patients atteints d'hémopathies malignes [29]. Sur une population de 163 patients allogreffés, 4% des IFI étaient causées par *Fusarium sp* [30].

3.2. Zygomycoses

Les zygomycètes sont des champignons cosmopolites, saprophytes, retrouvés dans les sols et les matières en voie de décomposition. Les principaux zygomycètes retrouvés en pathologie humaine sont ceux appartenant à l'ordre des mucorales. Cet ordre est principalement représenté en pathologie humaine par *Rhizopus spp*, *Rhizomucor spp*, *Mucor spp* et *Absidia spp*.

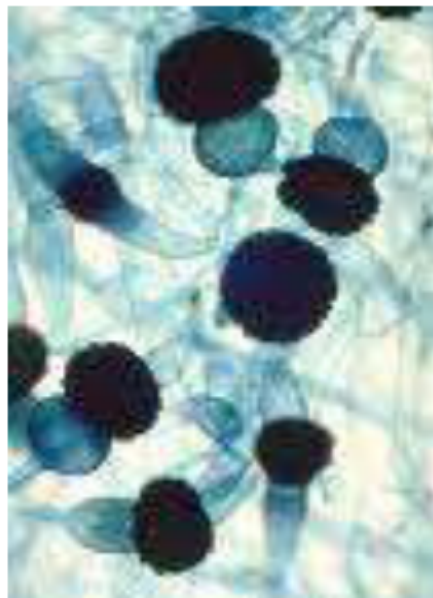


Figure 5 : *Rhizopus nigricans* [31]

La porte d'entrée des spores comme *Aspergillus* s'effectue par les voies respiratoires. Les atteintes les plus fréquemment rencontrées sont rhino-cérébrales, broncho-pulmonaires et plus rarement digestives et cutanées. Une inoculation directe est possible lors d'un traumatisme et est responsable de lésions cutanées.

Les facteurs favorisant ces mycoses sont : l'immunodépression comme les neutropénies prolongées, les réactions du greffon contre l'hôte lors d'une allogreffe de CSH, les transplantations d'organes solides et les traitements immunosuppresseurs.

3.3. Scedosporioses

Les *Scedosporium sp* sont des champignons ubiquitaires largement retrouvés dans les sols, les eaux et les boues. Seulement deux espèces sont responsables de pathologies humaines : *S. apiospermum* et *S. prolificans*. Cette dernière reste l'espèce la plus fréquemment rencontrée en hématologie notamment chez les transplantés médullaires.



Figure 6 : *Scedosporium prolificans* [32]

La porte d'entrée est majoritairement respiratoire par inhalation de spores avec une possibilité d'inoculation cutanée ou muqueuse.

Les formes invasives sont rares, survenant principalement chez l'immunodéprimé. L'atteinte est le plus souvent pulmonaire mais il existe des formes disséminées avec des atteintes cérébrales, articulaires, thyroïdiennes, cardiaques, etc. [10].

4. Prévention et traitement des IFI

4.1. Familles d'antifongiques

Pour le traitement des IFI, quatre familles d'antifongiques systémiques sont disponibles : les polyènes, les antimétabolites, les azolés et les échinocandines. (Voir ci-après)

Tableau I : Classification des différents antifongiques systémiques et leur mécanisme d'action

FAMILLE	DCI	PRESEN- TATION	MECANISME D'ACTION
POLYENES	AmB-désoxycholate	IV et PO (*)	Altération de la membrane cellulaire.
	AmB liposomale	IV	
	AmB complexe lipidique	IV	
ANTIMETABOLITES	5-Fluorocytosine	IV et PO	Inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN.
AZOLES	Fluconazole	IV et PO	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane des cellules fongiques.
	Itraconazole	IV et PO	
	Kétoconazole	PO	
	Voriconazole	IV et PO	
	Posaconazole	PO	
ECHINOCANDINES	Capsosungine	IV	Inhibition de la synthèse des glucanes de la paroi cellulaire.

(*) IV : intra-veineux / PO : *per os*

4.2. Spectre d'action

**Tableau II : Spectre d'action comparé des antifongiques
(d'après la conférence de consensus, 2004) [9]**

	<i>Candida Albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida Krusei</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Fusarium</i>	Mucorales	<i>Scedosporium</i>
AmB	+++	+++	++	+++	++	++	++
Fluorocytosine	++	-	+	+	-	-	-
Itraconazole	+++	+		+++	++	-	++
Fluconazole	+++	+	-	-	-	-	-
Voriconazole	+++	++	++	+++	++	-	++
Posaconazole	+++	++	++	+++	+++	± à ++	++
Capsosfungine	+++	+++	+++	++	- ?	- ?	- ?

4.3. Traitement empirique

Il s'agit d'un traitement instauré chez le patient neutropénique présentant une fièvre persistante plus de 72 heures après le début d'une antibiothérapie à large spectre. L'Amphotéricine B liposomale a une place dans cette indication et couvre également les filaments. De même la Capsosfungine peut être utilisée en situation de traitement empirique. Son intérêt réside en une excellente tolérance clinique et biologique, mais il faut garder à l'esprit que son spectre ne couvre pas les mucormycoses ou encore *Fusarium*. La place du Fluconazole n'est pas évidente dans cette indication, en raison de la fréquence des germes résistants (*Candida glabrata*, *Candida krusei* ou *Aspergillus*) [9].

4.4. Prévention et traitement de l'aspergillose invasive

4.4.1. Prophylaxie

La transmission des aspergilloses est essentiellement aérienne. La prophylaxie consistera donc à tenter de soustraire le patient à l'aéro-contamination. Les mesures efficaces sont la filtration de l'air associée à une ventilation à haut renouvellement ou par flux laminaire.

4.4.2. Traitement médicamenteux

Le Voriconazole est le traitement de choix des aspergilloses invasives. Sa supériorité sur l'Amphotéricine B conventionnelle est démontrée aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance. La posologie est de 6mg/Kg/jour 2 fois par jour à J1 puis 4mg/Kg/jour 2 fois par jour par voie intraveineuse, et pour la voie orale elle est de 400mg 2 fois le premier jour puis 200mg/j 2 fois les jours suivants (pour un adulte de plus de 40kg).

La durée du traitement peut durer plusieurs semaines à plusieurs mois [27].

4.5. Traitement des candidémies documentées

Une seule hémoculture positive suffit à porter le diagnostic. L'Amphotéricine B est le traitement de référence en raison de son spectre et de son faible coût mais son utilisation est limitée à cause de sa néphrotoxicité.

Si *Candida albicans* est prouvée, on peut alors utiliser le Fluconazole qui présente une moindre toxicité.

En cas de candidose systémique prouvée, la dose d'Amphotéricine B possédant une action curative est de l'ordre de 1 à 2g en 6 à 12 semaines. Devant la très mauvaise tolérance clinique et rénale de ce traitement, il est rarement maintenu pendant une telle durée. Là encore, l'Amphotéricine B sous une forme lipidique, la Caspofungine ou le Voriconazole sont régulièrement utilisés.

4.6. Traitement des candidoses orales et des œsophagites

Le traitement préventif est primordial. Les soins de bouche à base de bicarbonate de sodium associés à la Nystatine ou à l'Amphotéricine B doivent être pluriquotidiens. Etant donné que les antifongiques n'agissent que par contact, il faut que le dernier bain de bouche soit celui contenant l'antifongique, et recommander au patient de ne pas boire immédiatement [9].



Infections Virales



III. INFECTIONS VIRALES

En hématologie, les infections virales sont rencontrées après greffe de CSH, mais aussi au cours des traitements de leucémie aigüe, de maladie de Hodgkin ou lors de l'utilisation de médicaments très immunosuppresseurs comme la Fludarabine, la 2CDA (2-Chlorodeoxyadenosine), la ciclosporine ou les corticoïdes. La chimiothérapie utilisée dans les tumeurs solides est moins à risque d'entraîner des infections virales.

Les virus en cause sont essentiellement les virus du groupe herpès : Herpes simplex virus (HSV), virus varicelle-zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV) [33].

Depuis peu, d'autres virus sont incriminés avec une tendance croissante, notamment les Adénovirus (ADV), Human Herpes Virus-6 et Human Herpes Virus-8 (HHV-6 et HHV-8), Parvovirus B19, Papovavirus avec les virus BK (BKV) et JC (JVC) [34].

1. Infections à herpès simplex virus (HSV)

1.1. Définition

HSV de types 1 et 2 appartiennent à la sous-famille des Alphaherpesviridae, de la famille des Herpesviridae, du genre Simplexvirus. Leur diamètre est de 150 à 200 nm, ils ont un génome d'ADN double brin linéaire enfermé dans une capside icosaédrique entourée d'une couche protéique amorphe : le tégment. Une enveloppe riche en phospholipides entoure à son tour la capside et le tégment et comprend à sa surface des glycoprotéines [35].

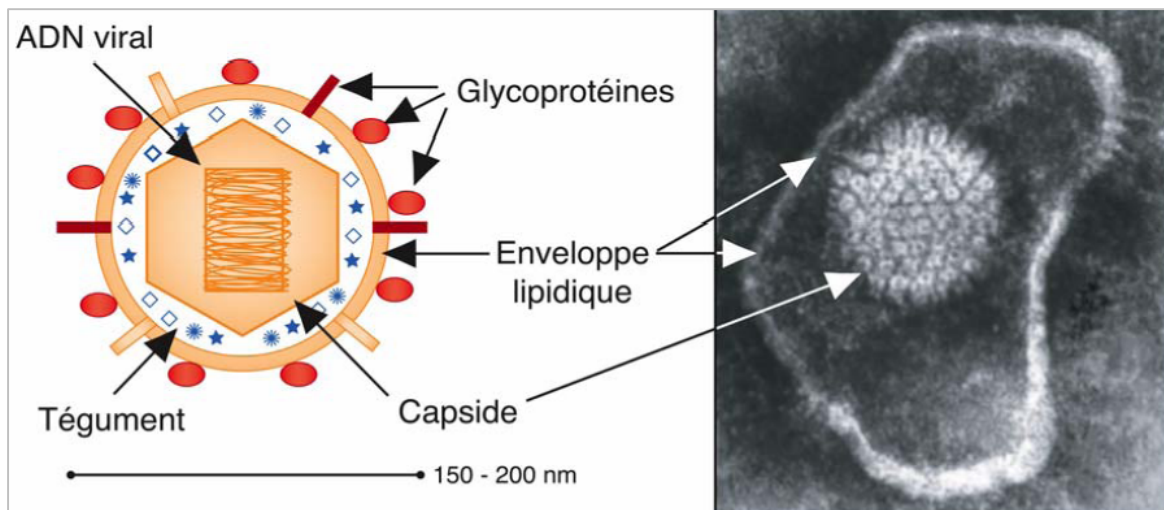


Figure 7 : Structure du VHS [36]

1.2. Épidémiologie

L'infection au VHS est omniprésente dans la plupart des populations mondiales et elle atteint toutes les classes sociales avec une différence de fréquence : en Europe, Amérique du nord et Japon, la séroprévalence est notablement inférieure à celle en Amérique du Sud, Chine, Asie et Afrique.

Les infections primaires à HSV1 apparaissent plus tôt dans la vie et plus fréquemment chez les enfants des pays en voie de développement ou dans les classes de bas niveau socio-économique dans les pays développés.

Les infections primaires à HSV2 apparaissent avec l'activité sexuelle et sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme et dans les populations exposées (nombreux partenaires, prostitution ...).

La fréquence des récurrences serait de 16 à 45% pour l'herpès labial et de 60% pour l'herpès génital. Chez les immunodéprimés, 1.6% développeraient une infection primaire alors que la prévalence des infections récurrentes, essentiellement à HSV1, varierait de 40 à 90% [37].

En hématologie, L'infection à HSV1 et HSV2 est fréquente et se développe chez 60% à 80% des patients séropositifs avant la greffe, principalement dans les cinq premières semaines. L'incidence n'est que de 2% chez les patients séronégatifs [33].

Les facteurs de risques sont liés aux diverses situations d'immunodéficience (greffes, cancers, hémopathie malignes, chimiothérapie) et à la séropositivité vis-à-vis du virus [33, 37].

1.3. Physiopathologie

Lors d'un premier contact avec le HSV (primo-infection symptomatique ou asymptomatique), le virus pénètre la muqueuse buccale à la suite d'un contact direct avec des sécrétions infectées ou avec une surface muqueuse.

Pendant l'infection primaire, les particules virales infectent les terminaisons nerveuses sensibles et gagnent le corps neuronal des ganglions sensitifs où se produit une multiplication virale dans certains neurones permissifs. C'est alors là que va s'établir une infection latente qui commence 10 jours après le début de l'infection et va durer toute la vie.

Cet état de latence caractérisé par une persistance du génome viral dans certains neurones représente pour le virus l'avantage d'échapper à la réponse immune et aux drogues antivirales qui n'agissent que sur la réplication [38].

Le virus dans son état latent, peut se réactiver et entraîner une infection active dans n'importe quel site muqueux innervé par les ganglions infectés [39].

1.4. Transmission

L'homme est le seul réservoir pour les virus herpétiques et la contagion est strictement inter-humaine. L'infection à HSV 1 se transmet par contact direct avec un sujet excréteur le virus lors d'une primo-infection, d'une récurrence ou d'une excrétion virale asymptomatique.

Pour l'HSV 2, la transmission se fait par contact génital. C'est une maladie sexuellement transmissible [38].

1.5. Clinique

L'herpès de l'immunodéprimé (malades atteints de cancers ou d'hémopathie malignes et les patients sous immunosuppresseurs) résulte presque toujours d'une réactivation d'une infection HSV latente, réactivation particulièrement fréquente sur ce terrain où elle revêt un tableau atypique sévère ou chronique. C'est en particulier le cas des patients greffés (moelle et organe) chez qui l'incidence de la réactivation asymptomatique atteint 80% des cas en l'absence d'une prophylaxie antivirale.

La symptomatologie comporte une mucite herpétique sévère, marquée par des ulcérations nécrotiques douloureuses des lèvres, de la région péri-buccale, pouvant s'étendre à la face et à la cavité buccale. L'évolution est possible vers une dissémination aiguë cutanéomuqueuse, voire viscérale notamment une œsophagite qui est considérée comme l'atteinte viscérale la plus fréquente.

Les localisations ano-génito-périnéales sont plus rares [38].

1.6. Diagnostic

La culture virale sur milieux cellulaires de prélèvements locaux (écouvillonnage d'une lésion ulcérée et acheminement immédiat de l'écouvillon au laboratoire avec un délai n'excédant pas 4 heures) reste la méthode de référence apportant la certitude du diagnostic en présence de lésions typiques ou atypiques. L'effet cytopathogène s'observe en quelques jours (3 à 5 jours).

La détection indirecte du génome viral par PCR permet le diagnostic des infections profondes [9, 38].

2. Infections à Varicelle Zona Virus (VZV)

2.1. Définition

Virus appartenant à la famille des Herpesviridae. D'une taille d'environ 200nm, le VZV révèle en microscopie électronique une morphologie comparable à celle des autres herpes virus.

Le génome viral est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire entouré d'une capsidie icosaédrique et d'une enveloppe composée d'une double couche lipidique où sont ancrées des glycoprotéines. Entre la nucléocapsidie et l'enveloppe se trouve une structure amorphe et fibreuse : le tégment [40].

2.2. Epidémiologie

La séroprévalence du VZV dans la population générale est extrêmement élevée : c'est une infection qui touche les enfants dès l'âge de 5 ans avec une séroprévalence aux alentours de 98% chez l'adulte.

Le zona touche 10 à 20% de la population avec une incidence qui augmente avec l'âge.

Les facteurs de risque principaux sont liés à l'immunodépression, aux développements de lymphomes et aux traitements immunosuppresseurs [40].

En hématologie, 30% des patients allogreffés présentent une réactivation VZV au cours de la première année et 80% au cours des neufs premiers mois [33].

2.3. Transmission

La transmission est avant tout respiratoire à partir d'un sujet atteint de varicelle clinique, par inhalation d'aérosols de fines particules infectieuses.

Plus rarement la contamination peut résulter d'un contact cutané-muqueux avec les lésions cutanées, tant que celle-ci sont actives et non croûteuses. A moindre degré, une contamination est possible à partir d'un patient-source atteint de zona mais exclusivement à partir des lésions cutanées (aucune transmission respiratoire en cas de zona) [41].

2.4. Physiopathologie

2.4.1. Infection primaire à VZV : la varicelle

Après une contamination par voie aérienne, l'infection initiale des conjonctives et de la muqueuse respiratoire des voies aériennes supérieures, est suivie d'un premier cycle de réplication virale dans les ganglions lymphatiques (2^e au 4^e jour), puis d'une première virémie (4^e au 6^e jour). Après un deuxième cycle de réplication virale dans le système réticuloendothélial, une deuxième virémie dissémine le virus dans tout l'organisme, ainsi que dans les cellules endothéliales capillaires de la peau, atteignant l'épiderme du 14^e au 16^e jour, avec apparition de l'éruption vésiculeuse.

2.4.2. Infection latente ; réactivation : zona

Après la primo-infection, il se produit une migration axonale sensitive des virions vers le ganglion sensitif dans lequel va s'installer une infection latente. Le VZV se trouve dans les corps neuronaux sous forme épisomale. Des années plus tard, la réactivation de l'infection dans un de ces ganglions (déclin de l'immunité cellulaire anti-VZV spécifique) entraîne dans le métamère correspondant le syndrome algique associé à l'éruption radiculaire unilatérale caractéristique du zona [40].

2.5. Clinique

Les réactivations du VZV à partir de son site de latence sont à l'origine du zona qui est le plus souvent monométamérique, mais chez les patients immunodéprimés (chimiothérapie, immunosuppresseurs, allogreffe ou déficits immunitaires primitifs ou secondaires par exemple les patients atteints d'hémopathie lymphoïdes B ou de maladie de Hodgkin) peut être multimétamérique, voire diffus. Sur ce terrain, la réactivation peut également donner un tableau sévère qu'il faut toujours rechercher : pneumopathie varicelleuse, hépatite, atteinte du système nerveux central, purpura fulminans avec coagulation intravasculaire disséminée gravissime [9].

L'éruption prend souvent un aspect ulcérohémorragique et nécrotique. Dans 40% des cas, c'est un zona généralisé qui débute par une éruption zoniforme suivie de vésicules disséminées sur tout le corps. Dans ce cas, le risque évolutif est accru d'une atteinte polyviscérale et de la survenue d'autres complications [40].

2.6. Diagnostic

La facilité du diagnostic clinique rend le diagnostic biologique rarement utile, mais souvent, il faut avoir recours à la biologie pour confirmer le diagnostic. Ainsi, il est possible de réaliser une culture virale de VZV, à partir de prélèvements cutanés, ou rechercher le virus par immunofluorescence ou immunohistochimie avec des anticorps monoclonaux.

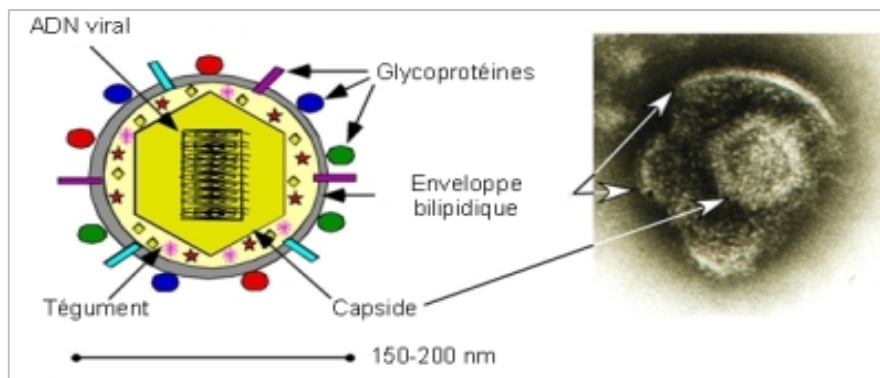
La PCR (dans le sang, les liquides biologiques ou les tissus) permet désormais un diagnostic sensible et relativement rapide (de 48h à 1 semaine selon les laboratoires), mais c'est une technique qui demeure non standardisée et reste réservée aux formes compliquées [40, 42].

3. Infections à Cytomégalo­virus (CMV)

3.1. Définition

Le cytomégalo­virus est un virus appartenant à la famille des Herpesviridae, à la sous famille des β -herpesvirinae. Le diamètre du virion varie entre 150 et 200nm. C'est un virus à ADN linéaire bica­ténaire constitué d'une nucléocapside icosaédrique de 100 nm de diamètre séparée de l'enveloppe glycoprotéique par une substance amorphe phosphoprotéique appelée le tégu­ment [43].

Figure 8 : Structure du CMV [44]



3.2. Epidémiologie

L'infection à CMV est endémique, elle évolue sans influence saisonnière. Elle est ubiquitaire mais les populations à faible niveau de vie sont les plus concernées avec une séroprévalence pouvant atteindre 90% dans les régions en développement alors qu'elle se limite à 50% en Europe de l'Ouest ou en Amérique du Nord.

On observe deux pics d'incidence des infections à CMV, l'un dans la petite enfance et l'autre à l'adolescence et chez l'adulte jeune lors des premiers rapports sexuels [43].

Enfin, la réactivation CMV survient chez 60 à 70% des patients allogreffés à risque le plus souvent entre la prise de greffe et le quatrième mois [9].

3.3. Transmission

Du fait de sa fragilité dans le milieu extérieur et de sa grande spécificité d'hôte, la transmission est essentiellement interhumaine. Le cytomégalovirus perd rapidement son pouvoir infectieux à la surface d'objets ou de supports inertes ce qui nécessite, pour la transmission de l'infection, un contact étroit ou intime. Le virus est par conséquent transmis par contact étroit avec les larmes, la salive, les urines, le sperme ou les sécrétions génitales de personnes répliquant activement le virus. La transmission par les tissus greffés est fréquente, puisque un donneur sur deux est séropositif et héberge le virus.

La présence du virus dans les leucocytes du sang périphérique était à l'origine de transmissions par les produits sanguins labiles, avant que l'on utilise du sang déleucocyté [43].

3.4. Physiopathologie

CMV persiste sous forme latente dans de nombreux organes et dans les lymphocytes du sang périphérique. La primo-infection est caractérisée par une virémie intraleucocytaire qui permet, dès 30 jours après la primo-infection, la dissémination du virus : lorsque le cycle lytique se produit dans les cellules de l'endothélium vasculaire, la libération de cellules infectées ou la captation de particules virales par les polynucléaires circulants permettent la dissémination virale. Le virus est alors excrété dans la plupart des fluides physiologiques : urines, sécrétions cervicales, sperme, lait, salive et larmes. Des infections secondaires dues à des réactivations du virus latent ou à des réinfections par une souche exogène peuvent aussi survenir [43].

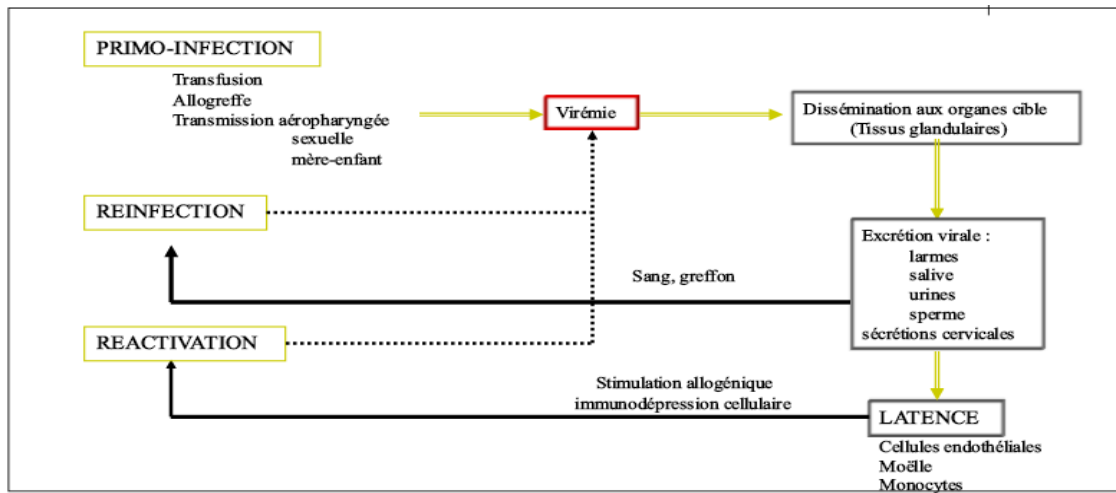


Figure 9 : Physiopathologie de l'infection à CMV [45]

3.5. Clinique

La manifestation clinique la plus fréquente de la réactivation CMV est la pancytopénie dans un contexte de fièvre. Plus rarement, le foie (hépatite cytolytique et cholestatique) et le tube digestif (colite ou plus rarement œsophagite à CMV) pourront être touchés. La pneumopathie jadis redoutée car mortelle dans 80% des cas ne s'observe qu'exceptionnellement et son pronostic a changé avec les progrès thérapeutiques [9].

3.6. Diagnostic

Le diagnostic d'infection à CMV a été transformé ces dernières années par la généralisation de la PCR qui a supplanté les autres techniques, désormais désuètes : virémie et virurie (en culture) ou l'antigénémie (détection par immunofluorescence de l'antigène pp65 sur noyau de leucocytes). La PCR repose sur l'amplification d'une séquence du génome CMV (gène IE1 le plus souvent). Ainsi, le nombre de copies équivalents génome est directement proportionnel à la charge virale.

La surveillance étroite des patients à risque, notamment des patients allogreffés, permet d'instaurer un traitement dès la positivité de la PCR CMV et d'éviter l'évolution vers une infection invasive [9, 46].

4. Traitement et prévention des infections virales

4.1. Molécules antivirales

Tableau III : Antiviraux utilisés dans le traitement des infections herpétiques et les infections à CMV, mécanisme d'action et Effets indésirables

	DCI	présentation	Effets indésirables (EI)	Mécanisme d'action
Les antiherpétiques et anticytomégalo virus	Ganciclovir (GCV)	IV (*) Per os Implants intravitréens	– Toxicité hématologique ++ (leuconéutropénies et thrombocytopénies)	Inhibiteurs compétitifs de l'ADN polymérase virale
	Valganciclovir (val-GCV)	Per os	– Troubles neurologiques – Troubles rénaux (hématurie et hypercréatinémie)	
	Foscarnet (PFA)	IV	– Troubles rénaux ++ – (hypercréatinémie et insuffisance rénale) – Troubles digestifs. – Hypocalcémie, anémie ...	
	Aciclovir (ACV) et valaciclovir	IV/ per os (Aciclovir) Per os (valaciclovir)	Néphropathie réversible, troubles digestifs et neurologiques	

(*) IV : intraveineux

4.2. Traitement et prévention des infections à HSV

4.2.1. Traitement curatif

Le traitement curatif d'une réactivation repose en premier lieu sur l'aciclovir par voie intraveineuse. Le valaciclovir par voie orale peut être utilisé en relais.

Toxicité de l'aciclovir : Le problème principal est celui de la néphrotoxicité qui est accrue chez les patients allogreffés en raison des médications concomitantes. Il faut donc adapter le traitement en fonction de la créatininémie : les prises doivent être espacées toutes les 12h pour des clairances entre 25 et 50 ml/min et toutes les 24h pour des clairances entre 10 et 25ml/min. Si la clairance est inférieure à 10ml/min, le dosage doit être réduit à 250mg/m² toutes les 24 à 48h [9].

4.2.2. Traitement préventif

L'aciclovir est l'antiviral le plus intéressant pour son efficacité démontrée en prophylaxie, après administration intraveineuse ou orale, et sa bonne tolérance. La posologie est de 250mg/m² toute les douze heures en intraveineux (IV) et de 800 mg deux fois par jour en administration orale (PO). La forme orale est remplacée par le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, de meilleure biodisponibilité à une posologie de 500 mg/j [9, 33].

Tableau IV : Utilisation de l'aciclovir ou du valaciclovir dans les infections à HSV [9]

Prophylaxie
IV (aciclovir) : 250 mg/m ² /12h Ou 62,5 mg/m ² /4h Ou 5 mg/kg/12h Oral (valaciclovir) : 500 mg/j
Curatif
IV (aciclovir) : 250 mg/m ² /8h, 7 à 10 jours 5 à 10 mg/kg/8h, 7 à 10 jours Oral (valaciclovir) : 500 mg x 3/j Oral (aciclovir) : 800 mg x 3/j
En cas d'insuffisance rénale
IV (aciclovir) : 250 mg /m ² /8h si Cl > 50ml/min ^(*) 250 mg/m ² /12h si 25 < Cl < 50 ml/min 250 mg/m ² /24h si 10 < Cl < 25 ml/min 125 mg/m ² /12h si 0 < Cl < 10 ml/min 125 mg/m ² /48h si anurie Oral (aciclovir) : 200 à 400 mg 5/j si Cl > 10ml/min 200 à 400mg x 3/j si Cl > 10 ml/min Oral (valaciclovir) : pas d'adaptation de dose pour une Cl > 15ml/min 500 mg/j si Cl < 15ml/min

^(*) Cl : Clairance.

4.3. Traitement et prévention des infections à VZV

4.3.1. Le traitement curatif

Le traitement curatif repose sur l'aciclovir par voie intraveineuse dans un premier temps (10 mg/kg/8h ou 500 mg/m²/8h) avant un relais oral par le valaciclovir à la dose de 1g, trois fois par jour [9].

La durée du traitement est d'au moins 10 jours, et dépend du contexte.

4.3.2. Traitement préventif

Le traitement préventif repose sur l'utilisation du valaciclovir chez tout patient à risque (allogreffé, chimiothérapie lourde et immunosuppressive, hémopathie lymphoïde, maladie de hodgkin, sous corticothérapie prolongée ou à forte dose) à 500 mg/j per os [9].

4.4. Traitement et prévention des infections à CMV

Le traitement du CMV est dans un premier temps préventif ou préemptif et, dans un deuxième temps, curatif.

4.4.1. Traitement curatif

Le traitement curatif repose sur l'utilisation du Ganciclovir par voie intraveineuse, et depuis peu sur le Valganciclovir par voie orale. En cas d'échec ou d'intolérance, le Foscarnet est utilisé en deuxième intention à la dose de 90mg/kg/12h avec les mesures associées.

Le traitement d'attaque se fait à la dose de 5mg/kg/12h de Ganciclovir par voie intraveineuse, 2 gélules soit 900 mg/12h de Valganciclovir par voie orale ou 90mg/kg/12h par voie intraveineuse pour une durée de 3 semaines avant de passer à un traitement d'entretien. En général, le traitement d'entretien se fait en diminuant les doses par deux : soit Ganciclovir 5 mg/kg/j, Foscarnet 90 mg/kg/j, soit Ganciclovir ou

Foscarnet aux doses du traitement d'attaque, mais un jour sur deux. Pour des raisons de pharmacocinétique, le Valganciclovir en entretien se donne tous les jours à la dose d'une gélule soit 450 mg 2 fois par jour par voie orale [9].

4.4.2. Traitement préventif

Le traitement préventif, basé sur l'administration systématique de Ganciclovir les trois premiers mois après la greffe, n'est plus indiqué. Il lui est désormais préféré le traitement préemptif.

Le traitement préemptif est entrepris dès que la PCR CMV quantitative se positive. Le traitement est effectué par administration orale du Valganciclovir, à la dose de 900mg/12h, ou par administration par voie intraveineuse de Ganciclovir, à la dose de 5mg/kg/12h, ou du Foscarnet à la dose de 90mg/kg/12h.

Ce choix thérapeutique nécessite une surveillance virologique étroite des patients greffés avec une surveillance de la PCR quantitative en 1 à 2 fois par semaine [9, 47].



Infections Bactériennes



IV. INFECTIONS BACTERIENNES

Les infections bactériennes constituent l'une des principales complications de la neutropénie induite par la chimiothérapie cytotoxique.

Les complications infectieuses d'origine bactérienne chez les patients d'onco-hématologie sont essentiellement dues à des bacilles à Gram négatif (BGN) et à des cocci à Gram positif (CGP). Parmi les BGN, on retrouve *Escherichia coli* qui est la plus fréquemment isolée, *Klebsiella sp.* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Pour les CGP, on retrouve généralement les staphylocoques à coagulase négative (SCN) et les streptocoques du groupe *viridans* [48].

1. Epidémiologie

De la fin des années 60 jusqu'au milieu des années 1980, les infections constituaient l'une des principales causes de mortalité chez les patients neutropéniques. Ces complications étaient dans 70% des cas d'origine bactérienne avec des BGN isolés 8 fois sur 10. *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, et surtout *Pseudomonas aeruginosa* constituaient la majorité des espèces trouvées.

Parmi les bactéries à Gram positif, *Staphylococcus aureus* était très largement prédominant.

A partir des années 80, le profil étiologique des infections bactériennes a évolué : plusieurs études démontraient que les bactériémies chez les patients neutropéniques étaient dues dans 60 à 70% des cas à des CGP. Parmi ceux-ci, les staphylocoques à coagulase négative (SCN) et les streptocoques *viridans* étaient largement prédominants. Parallèlement, l'épidémiologie des BGN isolés chez ces patients s'est également modifiée. Si *P. aeruginosa* représentait environ 26% des bacilles isolés d'hémocultures au début des années 70, il n'était trouvé que dans 13% des cas à la fin des années 80 et dans moins de 5% au milieu des années 90 [48]. En revanche, depuis le début du 21^e siècle une réascension des infections à BGN a été observée.

Lors des neutropénies associées à des pathologies hématologiques, les BGN restent majoritaires et constituent près de 50% des bactériémies tardives après une allogreffe de moelle [49].

Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés expliquant ce changement de tendance aboutissant à la prédominance des bactéries à Gram positif : l'usage des chimiothérapies agressives comportant de l'aracytine responsable de mucites graves, l'augmentation de la durée de la neutropénie, l'utilisation de dispositifs intraveineux de longue durée (cathéters et chambres implantables) et la prescription d'anti-H2 et l'emploi d'antibioprophylaxies peu actives sur les germes à Gram positif (fluoroquinolones, céphalosporines orales ...).

A l'heure actuelle, les SCN sont parmi les premiers germes responsables de bactériémies nosocomiales et représentent à peu près 50% des isolats d'hémocultures chez les patients neutropéniques. Dans la majorité des cas, les bactériémies à SCN surviennent chez les patients porteurs de cathéters veineux centraux.

La majorité des souches de SCN isolées appartient à l'espèce *Staphylococcus epidermidis*. Cependant, il existe peu de données concernant la prévalence des différentes espèces de SCN isolées chez les patients neutropéniques.

Streptococcus mitis, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis* et *Streptococcus salivarius* sont les espèces du groupe viridans les plus souvent rencontrées. Dans des études récentes de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), les streptocoques *viridans* constituent les seconds germes responsables de bactériémies derrière les SCN.

Les entérocoques sont le plus souvent responsables de colonisation, mais plus rarement d'authentiques infections. Les espèces *E. faecium*, *E. gallinarum* ou *E. casseliflavus* sont plus souvent retrouvées qu'*E. faecalis* en colonisation digestive [48].

**Tableau V : Données récentes indiquant la répartition des bactéries lors
des épisodes de neutropénies fébriles (en %) [49]**

		G-Martínez et al.	Feld et al.	Del Favero et al.	Winston et al.	Cordonnier et al.	Kanamaru et al.	Chen et al.	Sigurdar- dottir et al.	Bertrand et al.
Année		1997	2000	2001	2001	2003	2004	2004	2005	2005
Bactéries à G+		43	44,1	66,1	44,4	67,1	50,2	32	40	45
Bactéries à G-		47	55,9	33,9	55,6	32,9	21,6	57	41	49
Anaérobies		-	-	-	-	-	1,7	3	-	3,3
Champignons		10	-	-	-	-	12,7	7	7	1,9
Autres		-	-	-	-	-	13,8	1	12	0,8
Principales bactéries isolées	SCN	28		43,8	15,4	31,1		13		
	<i>E.coli</i>	21	21,5	16,3	22	16,3		13	25,6	28
	<i>Streptococcus sp.</i>		28						15,6	
	<i>Staphylococcus sp.</i>						21,5			20,4
	<i>P. aeruginosa</i>						11,6			

2. Staphylocoques à coagulase négative (SCN)

2.1. Morphologie

Les SCN sont des coques à Gram positif, immobiles et non sporulés, d'environ 0,5 à 1,5µm de diamètre. Ils sont généralement groupés par deux, quatre, en courtes chaînes ou le plus souvent en « grappes de raisin ». Ils ne sont pas capsulés et possèdent une paroi composée de peptidoglycanes, d'acides teichoïques et de protéines.

2.2. Physiopathologie

La phase initiale d'adhésion va permettre la synthèse et la structuration d'un biofilm nécessaire à la pérennisation de la colonisation. *S. epidermis* et les autres espèces rencontrées en pathologie humaine ont en effet la capacité de sécréter une matrice extracellulaire permettant la multiplication bactérienne en exerçant un rôle de barrière vis-à-vis des défenses de l'hôte (inhibition de l'action des peptides antibactériens, de la phagocytose, et de la bactéricidie des polynucléaires neutrophiles (PNN). Le biofilm réduit également la diffusion de certains antibiotiques antistaphylococciques.

Autres facteurs de virulence :

- La production de différentes exoenzymes notamment la protéase SepA et la protéase Esp).
- Les Phenol-soluble modulins (PSMs) apparaissent comme les principaux facteurs de virulence sécrétés par les SCN. Leurs fonctions reposent sur : l'induction de la réaction inflammatoire, effet cytolytique sur les PNN, régulation de la maturation du biofilm et des phénomènes de détachement bactérien et de dissémination de l'infection [50].

2.3. Pouvoir pathogène

Parmi les infections locales, on distingue les infections superficielles et profondes.

Les infections à SCN étant liés aux cathéters, les atteintes superficielles sont limitées à un aspect inflammatoire ou purulent de l'orifice d'entrée.

Les infections profondes associent des signes de « tunnelite », définie par une inflammation du trajet sous-cutané du cathéter sur 2 cm ou plus, voire de cellulite ; cette inflammation profonde, infiltrée et douloureuse, a une valeur diagnostique, en particulier chez l'aplasique.

En infection générale, on retrouve des signes mineurs représentés par une fièvre et des frissons ou des signes majeurs notamment un syndrome septique avec ou sans choc [51].

2.4. Identification

2.4.1. Examen direct

La coloration de Gram permet de différencier les parois des bactéries «Gram positif» (coloration violette) et «Gram négatif» (coloration rose/rouge).

Après coloration de Gram, les staphylocoques apparaissent comme des cocci à Gram positif. Ils peuvent être isolés, en diplocoques ou en amas.

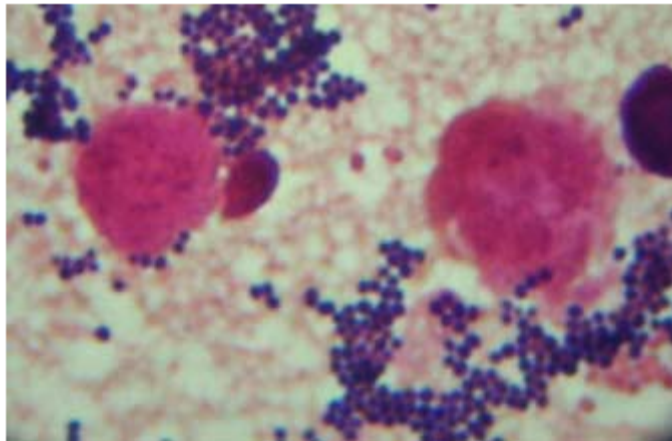


Figure 10: Amas de staphylocoques après coloration de Gram [52]

2.4.2. Caractères cultureux

Le milieu le plus fréquemment utilisé est la gélose au sang ordinaire, incubée à 35-37°C avec 5-10% de CO₂ pendant 16-48h.

Les staphylocoques peuvent être isolés sur d'autres milieux tels que :

- La gélose de Chapmann
- La gélose STAPH/STREP sélective
- La gélose au mannitol (Salt) (MSA)

2.4.3. Tests d'identification

2.4.3.1. Test à la catalase

La catalase permet de distinguer parmi les CGP les staphylocoques possédant une catalase des streptocoques sans catalase.

Il s'agit de mettre en contact une colonie de la bactérie à étudier en présence d'eau oxygénée. Une effervescence (due à un dégagement de dioxygène) signe la présence d'une catalase.

2.4.3.2. Test à la coagulase

Ce test met en évidence la coagulase libérée dans le milieu de culture. Cela consiste à mettre dans un tube à essai la suspension bactérienne avec du plasma de lapin avec une incubation à 37°C.

Une réaction positive se traduit par une coagulation du plasma de lapin au bout de 3 heures.

2.4.4. Identification biochimique

La détermination de l'espèce peut être réalisée à l'aide de galeries biochimiques d'identification. Ces systèmes utilisent des tests d'acidification ou d'assimilation des sucres et des tests enzymatiques.



Figure 11: Galerie api STAPH [52]

2.4.5. Caractères d'indentification de *S. epidermis* et de *Staphylococcus saprophyticus*

2.4.5.1. Caractères d'indentification de *S. epidermis*

S. epidermis est un germe anaérobie facultatif. En culture, les colonies sont blanches, surélevées, circulaires, lisses, brillantes, translucides à peu opaques, d'un diamètre de 1 à 2mm et non hémolytiques sur gélose au sang.

Les caractères biochimiques : Il possède une catalase et une uréase avec une faible réaction positive pour le test de réduction du nitrate. Cependant il ne possède pas de coagulase ni d'oxydase.

S. epidermis est sensible à la Novobiocine ce qui permet de faire la différence avec *S. saprophyticus*, qui ne possède pas de coagulase mais résistant à la Novobiocine.



Figure 12: Colonies de *S. epidermis* [52]

2.4.5.2. Caractères d'identification de *S. saprophyticus*

En culture, les colonies apparaissent surélevées à peu convexes, circulaires, d'un diamètre de 4 à 9 mm, lisses, brillantes et souvent opaques.

Les caractères biochimiques : *S. saprophyticus* possède une catalase et une uréase avec une réaction négative pour le test de réduction de nitrate. Cependant, il ne possède ni coagulase ni oxydase.

Quand à la sensibilité aux antibiotiques, *S. saprophyticus* est un germe résistant à la Novobiocine [53].

3. Bacilles à Gram négatif

3.1. *E. coli*

3.1.1. Morphologie

E. coli est un coccobacille, à Gram négatif, dont la taille varie de 1 à 3 μm de longueur sur 0,7 μm de diamètre environ. Il se présente généralement isolé, groupé par deux ou plus rarement en amas. C'est une bactérie non sporulée, mais elle est parfois capsulée avec une mobilité réduite par ciliature péritriche.

Concernant l'habitat, on trouve *E. coli* en abondance dans la flore commensale, en particulier dans le tube digestif. Par ailleurs, elle est très répandue dans l'environnement : dans l'eau, dans les sols et dans les aliments [54].

3.1.2. Virulence

Les facteurs de pathogénicité sont :

- Une capsule qui s'oppose à la phagocytose.
- Des protéines de la membrane externe et le LPS donnant aux bactéries la capacité d'échapper à l'activité bactéricide du sérum de l'hôte en s'opposant à la fixation du complément.
- Des systèmes de captation du fer (les sidérophores) fournissant aux bactéries le fer indispensable à leur multiplication, au détriment de la transferrine.
- Des adhésines : conférant aux souches qui les possèdent la propriété de se fixer aux cellules épithéliales. De nature protéique, elles sont portées le plus souvent par des pili communs. L'adhérence constitue une étape essentielle de la pathogenèse des infections dues aux bactéries entériques.
- Des toxines

3.1.2.1. Physiopathologie des infections urinaires

Les adhésines spécifiques sont impliquées dans la colonisation de la région péri-urétrale puis dans l'ascension de l'urètre jusqu'à la vessie. Les souches susceptibles de causer des pyélonéphrites sont capables d'inhiber l'expression de l'adhésine fimbriale de type H FimH. Cette inhibition permettrait l'ascension des bactéries jusqu'aux reins où les fimbriae de type P (FimP) se fixent sur des motifs glycolipidiques présents à la surface des cellules épithéliales rénales.

Au cours de l'infection urinaire la capacité de croître dépend de la capacité de la souche à acquérir du fer Fe^{3+} de son environnement d'où le nombre important de facteurs de virulence impliqués dans la capture du fer.

3.1.2.2. Bactériémies et translocation digestive

Les souches d'*E. coli* responsables de bactériémies ont des facteurs de virulences variables. Les systèmes de capture du fer et les mécanismes de résistance au sérum sont fréquemment retrouvés dans ces souches [55].

3.1.3. Identification

3.1.3.1. Examen direct

Après coloration de Gram, *E. coli* apparaît en bacille à Gram négatif de 2 à 4 microns de long sur 0,4 à 0,6 microns de large.

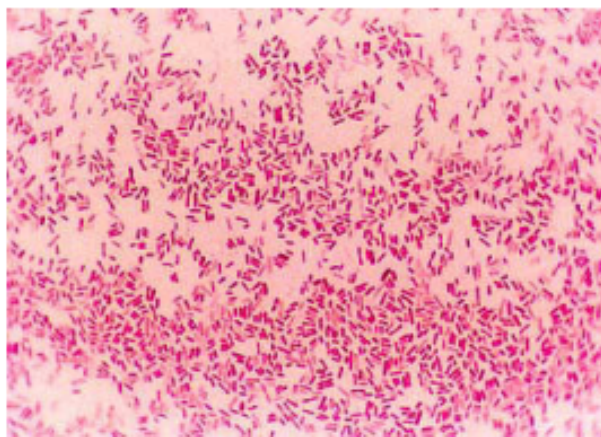


Figure 13: *E. coli* après coloration de Gram [56]

3.1.3.2. Culture

En culture, *E. coli* pousse sur des milieux non sélectifs ou sélectifs en 24h à 37°C. Les colonies sont rondes, translucides, parfois hémolytiques [57].

3.1.3.3. Caractères biochimiques

Tableau VI : Caractères biochimiques d'*E. coli*

Principaux caractères	<i>E. coli</i>
Métabolisme	Aéro-anaérobie facultatif
Glucose	+
Lactose	+
Indole	+
Citrate	-
Mannitol	+

3.2. *K. pneumoniae*

3.2.1. Morphologie

Entérobactérie qui appartient au genre *Klebsiella*. Il s'agit d'un bacille immobile, aéro-anaérobie, à Gram négatif, de 0,3 à 0,1 μm de diamètre sur 0,6 à 6 μm de longueur, se présentant de manière isolée, groupés par deux ou en courtes chaînes [58].

Elle est ubiquitaire, et fréquemment isolée de l'environnement (eaux usées, sol), de la flore commensale du tube digestif et des voies respiratoires supérieures [59].

3.2.2. Virulence

Les facteurs de pathogénicité de *Klebsiella* comprennent des adhésines (lui permettent de produire des biofilms), des sidérophores, des polysaccharides capsulaires qui lui confèrent un fort pouvoir invasif en la protégeant contre la phagocytose, des lipopolysaccharides de surface cellulaire (LSP) et des toxines. Selon le type d'infection, les bactéries du genre *Klebsiella* peuvent, en vue de les attaquer, adhérer aux cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures, aux cellules du tractus gastro-intestinal, aux cellules endothéliales ou aux cellules uro-épithéliales, avant de coloniser les muqueuses [60, 61].

3.2.3. Identification

3.2.3.1. Examen direct

Les souches de *K. pneumoniae* sont détectées à l'examen direct des prélèvements cliniques après coloration de Gram sous forme de bacilles à Gram négatif non sporulés.

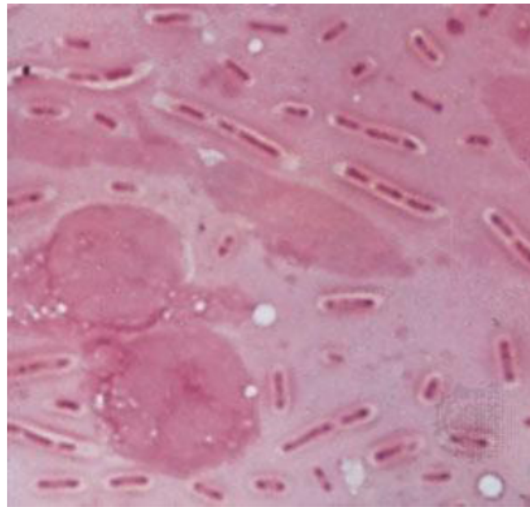


Figure 14: *K. pneumoniae* après coloration de Gram [62]

3.2.3.2. Culture

Klebsiella pousse en milieu ordinaire (bouillon ou gélose) en 24h entre 20 et 37°C.

Sur gélose : les colonies de type mucoïde ont un aspect caractéristique, elles sont volumineuses (4mm de diamètre), bombées, brillantes, opaques et souvent confluentes.

En bouillon : on note la formation d'un trouble dense avec colorette visqueuse [63].

Tableau VII: Caractères bactériologiques et biochimiques de *K. pneumoniae* [64]

Principaux caractères	<i>K. pneumoniae</i>
Forme et gram	Bacille à Gram négatif non sporulé
Mobilité	Immobile
Métabolisme	Aéro-anaérobie facultatif
Oxydase	-
Catalase	+
Production de gaz	+
Lactose	+
indole	-
VP (réaction Voges-Proskaur)	+

3.3. *P. aeruginosa*

3.3.1. Morphologie

P. aeruginosa est un bacille à Gram négatif ubiquitaire, présent notamment dans le sol et dans les milieux aquatiques, non sporulant de forme droite ou légèrement courbée. Il mesure de 1 à 5 µm de long et de 0,5 à 1 µm de large. *P. aeruginosa* est une bactérie mobile grâce à la présence d'un flagelle monotriche polaire. La morphologie de *P. aeruginosa* est facilement distinctive grâce à la production de la pyocyanine, un pigment bleu-vert diffusible dans le milieu extracellulaire, d'où le nom de bacille pyocyanique.

3.3.2. Virulence

P. aeruginosa possède de nombreux facteurs de virulence membranaires et extracellulaires. Les facteurs de virulence de surface incluent le flagelle, le pili et les LPS (lipopolysaccharides). Les facteurs sécrétés comportent les produits extracellulaires (protéases, hémolysine, exotoxines A...). Il est caractérisé par sa grande flexibilité nutritionnelle lui permettant de s'adapter à des environnements hostiles. Il possède un système de régulation de la virulence dépendant de la densité bactérienne, appelé quorum-sensing, qui inhibe certaines défenses de l'hôte et jouerait un rôle dans la dissémination et la persistance de *P. aeruginosa*, notamment au niveau pulmonaire [65].

3.3.3. Identification

3.3.3.1. Prélèvements

Les prélèvements effectués : pus, urines, LCR, crachats, sérosités purulentes, sang et expectorations bronchiques.

3.3.3.4. Culture

P. aeruginosa se développe facilement sur milieux ordinaires en aérobiose stricte. La température optimale de croissance est 30°C mais les souches d'origine humaine, réputées pathogènes, supportent des températures plus élevées et se développent jusqu'à 41°C.

Les colonies de *P. aeruginosa* sont de trois types :

1. Les colonies 'la' (large) sont grandes, rugueuses avec un centre plus bombé (œuf sur plat) et un bord irrégulier. Très souvent, ces colonies présentent de petites plages d'autolyse donnant un reflet irisé ou métallique caractéristique.
2. Les colonies 'sm' (small) sont rondes, petites, convexes et lisses (concernent les souches isolées de l'environnement)
3. Les colonies muqueuses sont bombées, opaques visqueuses, filantes, ou parfois coulantes (rencontrées souvent dans les infections pulmonaires).

La production de pigment (pyocyanine et pyoverdine) facilite grandement le diagnostic. La production de pyocyanine suffit même à identifier l'espèce mais rappelons que 5 à 10% de *P. aeruginosa* sont non pigmentés et 1% produisent un pigment rouge ou noir [66].

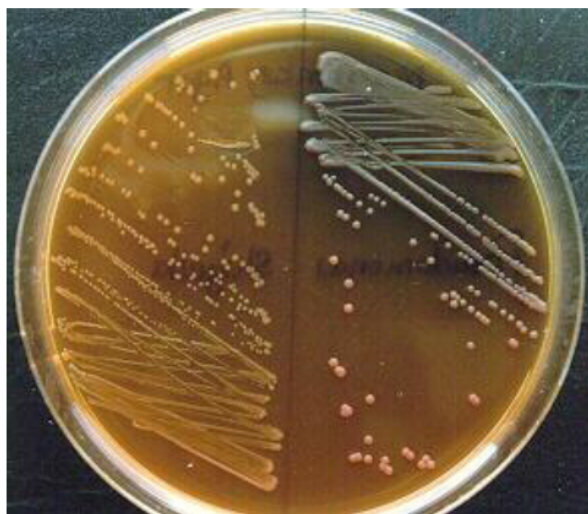


Figure 15 : Aspect des colonies de *P. aeruginosa* [67]

3.3.3.5. Caractères biochimiques

Tableau VIII : Principaux caractères biochimiques de *P. aeruginosa*[66]

Principaux caractères	<i>P. aeruginosa</i>
Oxydase	+
Catalase	+
Nitrate réductase	+
indole	-
urée	-
H ₂ S	-
ONPG (orthonitrophényl galactose)	-
LDC (Lysine décarboxylase)	-
ODC (Ornithine décarboxylase)	-
ADH (Arginine déshydrogénase)	+

3.4. Pouvoir pathogène des BGN

Tableau IX : Principales pathologies causées par les BGN en onco-hématologie

Germes	Pouvoir pathogène
<i>E. coli</i>	– Infections urinaires – Bactériémies – Infections abdominales
<i>K. pneumoniae</i>	– Pneumonies – Bactériémies – Infections urinaires
<i>P. aeruginosa</i>	– Broncho-pneumopathie – Bactériémie et septicémie – Atteintes cutanées (pyodermites, folliculite, ecthyma gangrenosum) [68]

4. Stratégie thérapeutiques des infections bactériennes

Les épisodes fébriles sont très fréquentes en cas de neutropénie chimio-induite : ils concernent entre 10 et 50% des patients traités pour une tumeur solide et plus de 80% des patients pris en charge pour une hémopathie [69, 70]. Si ces épisodes fébriles sont non documentés dans plus de la moitié des cas, il est néanmoins connu que l'existence d'une neutropénie est associée à un risque accru de complications infectieuses bactériennes graves. De ce fait, la survenue d'une fièvre dans ce contexte doit conduire à commencer, en urgence, un traitement antibiotique empirique [71].

Le traitement empirique doit couvrir en premier lieu les infections à BGN réputées rapidement fatales chez le patient neutropénique. Bien que les infections à CGP soient actuellement les plus fréquentes, la couverture empirique systématique de ceux-ci, du moins ceux résistants aux Béta-lactamines (puisque beaucoup de molécules utilisées en empirique seront actives sur une large partie des cocci) n'est pas considérée comme essentielle en première intention [72].

4.1. Stratégie thérapeutique

L'administration d'une antibiothérapie à large spectre chez ces patients est une urgence absolue. Le traitement doit dans tous les cas couvrir les entérobactéries usuelles et *Pseudomonas aeruginosa* et repose désormais sur une Béta-lactamine à large spectre comme la Ceftriaxone, la Pipéracilline/Tazobactam, l'Imipénem ou le Meropenem. Chez les patients allergiques, les quinolones ou une association Aztreonam plus Vancomycine sont des alternatives habituelles [70, 72]. De nombreuses études ont démontré l'absence de supériorité d'une bi thérapie comportant un aminoside et qui en revanche était significativement associée avec l'altération de la fonction rénale.

L'adjonction d'un aminoside est proposée en cas de choc septique ou sepsis sévère et de résistance des BGN, mais n'est pas recommandé en cas de pneumopathie.

Les carbapénèmes à activité antipseudomonas, notamment l'imipénème, ne doivent pas être utilisés en 1^{ère} intention sauf en cas [73] :

- De colonisation connue à germe résistant, notamment une entérobactérie productrice de Béta-lactamase à spectre élargi ;
- Signes francs de gravité, état de choc septique ou pneumonie hypoxémiante

Quand aux glycopeptides, leur utilisation en empirique reste recommandée qu'en cas de :

- Sepsis sévère et choc septique
- Pneumonie documentée
- Hémoculture positive à bactérie à Gram positif, dans l'attente d'identification et de l'antibiogramme ;
- Suspicion d'infection liée au cathéter
- Infection de la peau et des tissus mous [70, 73]

Lorsqu'une couverture des CGP est souhaitée, l'antibiotique de référence reste la Vancomycine [72].

4.2. Modification de l'antibiothérapie initiale

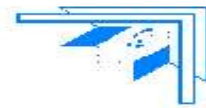
Les modalités du traitement antibiotique empirique doivent systématiquement être reconsidérées à 48, maximum 72h. En cas de documentation microbiologique, il est souvent possible de choisir une stratégie de « désescalade » : arrêt de la vancomycine en l'absence d'infection à cocci à Gram positif, arrêt de l'aminoside et rétrécissement du spectre de la Béta-lactamine, en remplaçant par exemple l'Imipénème par l'association Pipéracilline/Tazobactam.

Le plus souvent, il n'y a pas de documentation clinique ou microbiologique. La stratégie dépendra alors :

- De l'état du patient lors de la mise sous antibiotique (existence ou non de signes de gravité) ;
- De l'évolution : apyrexie, fièvre persistante sans signes de gravité, ou dégradation.

Une fièvre persistante isolée ne constitue pas un argument suffisant pour élargir le spectre du traitement antibiotique. Une stratégie de désescalade sera même privilégiée quand il n'y a pas de dégradation clinique. Souvent, le glycopeptide et l'aminoside introduits initialement peuvent être interrompus et il est possible de rétrécir le spectre de la B-lactamine en passant par exemple de l'imipénème au céfépime ou à l'association pipéracilline/tazobactam. En cas de fièvre persistante et afortiori de dégradation clinique, les particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des agents anti-infectieux peuvent conduire à ajuster les posologies sur la base d'éventuels dosages.

Chez un patient stable lors de la mise sous antibiotiques et devenu apyrétique depuis au moins 48heures, l'arrêt de l'antibiothérapie peut être envisagé sous réserve d'une surveillance clinique rapprochée [74].



Infections parasitaires



V. INFECTIONS PARASITAIRES

1. Toxoplasmose

1.1. Définition

Parasitose dont l'agent responsable est *Toxoplasma gondii*, un protozoaire parasite de la classe des Coccidies.

Toxoplasma gondii existe sous trois formes évolutives différentes :

- Une forme végétative appelée tachyzoïte ou trophozoïte, intracellulaire.
- Bradyzoïte qui résulte du stade tachyzoïte au cours de son évolution chez l'hôte intermédiaire. Ils sont regroupés au sein de kystes où ils sont inaccessibles aux défenses immunitaires.
- Le sporozoïte est le résultat de la reproduction sexuée qui a lieu dans les cellules de l'épithélium intestinal de l'hôte définitif [5].

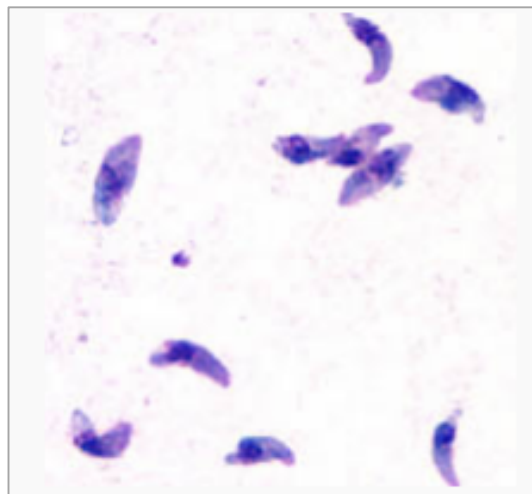


Figure 16: Tachyzoïte de *Toxoplasma gondii* [75]

1.2. Modes de transmission

La transmission se fait par la consommation de viande infectée peu cuite (porc, agneau, bœuf), l'ingestion d'eau, d'aliments ou de lait contaminés par des oocystes, le contact avec de la terre ou du sable souillé par des excréments de chats infectés et par transfusion sanguine et greffe d'organe [76, 77].

1.3. Epidémiologie

La toxoplasmose est cosmopolite. Dans les pays développés, la contamination est essentiellement liée à la consommation de viande infectée. La prévalence est faible, inférieure à 25%, dans les pays où la viande est consommée bien cuite (royaume uni, Scandinavie, Amérique du nord). En France et en Allemagne, en raison des habitudes de consommation saignantes ou fumé les chiffres sont plus élevés et sont de l'ordre de 40 à 60%.

En Asie du Sud-est et au Japon, la prévalence est très faible (inférieure à 10%). Dans le sous-continent indien et au Proche Orient, les chiffres sont un peu plus élevés et sont de l'ordre de 20 à 30%.

Dans les pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique, la contamination est plutôt liée à l'absorption d'oocystes issus de chats domestiques et de félinés sauvages. La prévalence est faible dans les zones où le climat est chaud et sec, peu favorable à la survie des oocystes sur le sol. Par contre, la prévalence est élevée (jusqu'à 80%) dans les régions humides [5].

En onco-hématologie, l'incidence de la toxoplasmose reste inférieure à 0.5% et est surtout décrite dans les six mois suivant une greffe de CSH avec un pic vers le 2-3^e mois. 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 pré-greffe, la greffe allogénique et la maladie du greffon contre l'hôte [1].

1.4. Physiopathologie et pouvoir pathogène

La toxoplasmose traduit un déficit de l'immunité cellulaire. Il s'agit de la réactivation à partir de kystes latents. Après la primo-infection, généralement asymptomatique ou plus rarement associé à des adénopathies fébriles et un syndrome mononucléosique, le parasite, *Toxoplasma gondii*, se dissémine dans les tissus (muscles, cerveau, rétine) où la pression du système immunitaire conduit à la formation de kystes. A la faveur d'une rupture de l'équilibre immunitaire, ces kystes peuvent se réactiver et donner lieu à une infection qui se manifestera soit sous la forme « d'abcès » dans certains organes (le plus souvent le cerveau ou la rétine), soit plus rarement sous la forme d'infections disséminées (encéphalite, pneumopathie, myocardite...)[9].

1.5. Diagnostic biologique

Le diagnostic repose actuellement en premier lieu sur la PCR quantitative dans divers liquides biologiques dont le sang et le liquide céphalorachidien [9].

1.6. Prise en charge

1.6.1. Traitement

Le traitement d'attaque de référence est l'association pyriméthamine (50 à 75 mg/j, après une dose de charge de 100 mg le premier jour) et sulfadiazine (4 à 6g/j) avec une prescription systématique d'acide folinique 25 mg/j pour prévenir les effets secondaire hématologiques principalement dues à la pyriméthamine.

L'alternative à la sulfadiazine, en cas d'intolérance, est la clindamycine (2,4g/j) [5].

1.6.2. Prophylaxie

La prophylaxie primaire comme secondaire est réalisée par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (bactrim), à la posologie de 1 comprimé à 160/800mg par jour.

2. Anguillulose

L'anguillulose est une parasitose endémique de la zone intertropicale causée par un nématode intestinal, *Strongyloïdes stercoralis* [5].

Une infestation à ne pas méconnaître en onco-hématologie car elle peut se compliquer d'anguillulose maligne en cas de traitement immunosuppresseur [9].

2.1. Morphologie

L'adulte : Dans l'intestin de l'homme on ne connaît que la femelle dite parthénogénétique, ver rond blanchâtre qui mesure 2 à 3 mm par 30 à 40 µm. Elle vit enchâssée dans la muqueuse duodéno-jéjunale.

Dans la nature on rencontre des mâles et des femelles stercoraires libres. Le mâle mesure 0,7 mm et la femelle 1,2 mm.

L'œuf : Les œufs sont rarement retrouvés dans les selles vu leur éclosion rapide au niveau de l'intestin.

Les larves : Des larves dites rhabditoïdes et des larves strongyloïdes. Seule la dernière est infectante par voie transcutanée et accessoirement par voie orale [5].



Figure 17 : *Strongyloïdes stercoralis* [78]

2.2. Physiopathologie

La larve strongyloïde (avec un renflement oesophagien unique) contamine l'homme par voie transcutanée (marche pieds nus) (stades 3 et 3 bis du cycle parasitaire) et gagne le poumon par voie lymphatique ou sanguine (stade 4 du cycle parasitaire). Après avoir traversé la paroi de l'alvéole pulmonaire, la larve gagne les bronches puis la trachée. Déglutie (stade 5 du cycle parasitaire), elle gagne l'intestin grêle, devient une femelle adulte parthénogénétique qui s'enfonce dans la muqueuse et y pond ses oeufs.

Les œufs éclosent dans la muqueuse intestinale et les premières larves rhabditoïdes apparaissent dans les selles 27 jours après la contamination.

Une température du sol supérieure à 20°C, favorise la transformation des larves rhabditoïdes émises dans les selles en adultes libres stercoraux capables de fécondation. La fécondation aboutit à l'émission d'œufs puis de larves rhabditoïdes de seconde génération, capables de devenir des larves strongyloïdes infestantes (cycle stercoral).

Dans l'intestin de l'homme, les larves rhabditoïdes peuvent se transformer en larves strongyloïdes capables de réinfestation à travers la muqueuse du tube digestif ou de la marge anale sans passage par le milieu extérieur (stade 3 du cycle parasitaire). Ce cycle endogène d'auto-infestation explique la ténacité et la durée illimitée de cette parasitose.

2.3. Épidémiologie

L'anguillulose se voit dans tous les pays tropicaux et subtropicaux. Elle est également observée dans le sud de l'Europe (Italie, Espagne).

Elle est favorisée par l'immunodépression, en particulier la corticothérapie prolongée à dose élevée.

Le taux de mortalité de l'anguillulose disséminée atteint 80% et dépend de la précocité du diagnostic et du traitement [1].



Figure 18: Répartition de l'anguillulose dans le monde [5]

2.4. Clinique

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 (perforations, hémorragies), ou tout autre organe. Les translocations digestives, notamment à bacilles gram négatif, sont responsables de bactériémies, méningites ou endocardites, souvent mortelles. [1]

2.5. Diagnostic

Le diagnostic d'anguillulose peut être évoqué plusieurs dizaines d'années après un séjour en zone d'endémie, en particulier devant la découverte d'une hyperéosinophilie parfois très élevée et évoluant en dent de scie.

Le diagnostic de certitude est obtenu par la découverte de larves de *S. stercoralis* dans les selles fraîchement émises. Cette recherche nécessite un examen parasitologique après extraction par la méthode de Baermann ou un enrichissement par coproculture.

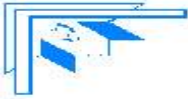
La méthode de Baermann repose sur l'attraction des larves d'anguillules mobiles contenues dans les selles par l'eau tiède. Ces larves sont ensuite concentrées par sédimentation et visualisées par microscopie.

La coproculture en boîte de Pétri repose sur la transformation des larves rhabditoïdes en adultes libres stercoraux capables de se multiplier par voie sexuée lorsque la température est supérieure à 25°C [5].

2.6. Prise en charge

Le traitement repose sur l'Ivermectine avec une administration de 4 comprimés en prise unique ou l'Albendazole en deux cures de 3 jours, à 1 ou 2 mois d'intervalle.

Il est à noter que tous les patients originaires ou ayant séjourné en zone d'endémie (zones intertropicales) doivent faire l'objet d'une éradication avant d'initier une chimiothérapie ou une corticothérapie.



Conclusion



Les patients d'onco-hématologie, du fait de leur pathologie et des différentes thérapeutiques engagées, présentent fréquemment des complications infectieuses graves (fongiques, virales, bactériennes et parasitaires), mettant en jeu leur pronostic vital. C'est la raison pour laquelle, la surveillance rigoureuse du patient, les mesures d'hygiène préventives et la réévaluation fréquente de l'efficacité des traitements mis en route apparaissent capitales.

L'utilisation de traitement cytotoxique de plus en plus intensif en oncologie a entraîné une augmentation du nombre des malades neutropéniques pris en charge. Chez ces patients, le risque infectieux est directement proportionnel à la profondeur de la neutropénie et à sa durée. La fièvre est souvent le premier symptôme de l'infection, imposant l'instauration urgente d'une antibiothérapie à large spectre qualifiée d'empirique sans attendre les résultats des bilans infectieux. L'examen clinique est le plus souvent peu contributif et le germe est rarement isolé, mais l'évolution sous antibiothérapie est en générale favorable.

Quand la fièvre persiste ou réapparaît après 4 à 7 jours du traitement antibiotique à large spectre chez un patient dont la durée prévisible de neutropénie excède 7 jours, il faut évoquer une infection fongique et instaurer un traitement antifongique empirique.

Les pathologies infectieuses compliquant l'évolution de la néoplasie sont de mieux en mieux connues. De ce fait, le diagnostic précoce et l'instauration d'une stratégie thérapeutique prophylactique, curative ou préventive permettent de limiter la survenue de ces complications. Cependant, le respect des règles de bon usage des agents infectieux est déterminant en raison de l'émergence de souches bactériennes de plus en plus résistantes aux antibiotiques.



Résumés



RESUME

Titre : Les infections en onco-hématologie

Auteur : AHRAM Younes

Mots clé : Infection, Bactérie, Champignon, Onco-hématologie, Prévention.

L'intensification des chimiothérapies et l'utilisation des greffes de cellules souches hématopoïétiques chez les patients d'onco-hématologie ont accru le risque d'infections lié à la neutropénie et à l'immunodépression.

Différents germes sont impliqués dans ces complications : les candidoses et les aspergilloses représentent les deux infections fongiques les plus fréquentes. Les infections virales sont représentées par le Herpes simplex virus, le virus varicelle zona et le cytomégalovirus. Les infections d'origine bactériennes sont dues à des cocci Gram positif notamment les staphylocoques à coagulase négative, et dans une moindre mesure à des bacilles à Gram négatif (*E. coli*, *Klebsiella* et *Pseudomonas*...). Les infections parasitaires représentées par la toxoplasmose et l'anguillulose, quoique moins fréquentes, peuvent être responsables d'atteintes graves dans un terrain d'immunodépression.

La présente étude s'intéresse à l'incidence des différentes infections, aux principales pathologies associées et aux différentes stratégies thérapeutiques (prophylactiques, empiriques et curative) et de diagnostic.

ABSTRACT

Title : Onco-hematology infections

Author : AHRAM younes

Key words : Infection, Bacterium, Fungus, Onco-hematology, Prevention.

Chemotherapy's intensification and the use of hematopoietic stem cells transplant for onco-haematology patients have increased the risk of infections related to neutropenia and to immunosuppression.

Different germs are involved in those complications : candidiasis and aspergillosis represents the two most frequent fungal infections. The viral infections are represented by the Herpes simplex virus, the Varicella zoster virus and the cytomegalovirus. The bacterial infections are due to Gram-positive cocci particularly the coagulase negative staphylococci, and to a lesser extent to the Gram-negative bacilli (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*...). Parasitic infections represented by toxoplasmosis and strongyloides, although less frequent, can be responsible of serious damage in the field of immunosuppression.

This study focuses on the impact of different infections, on main associated pathologies and on the different diagnostic and therapeutic strategies (prophylactic, empirical and curative).

ملخص

العنوان : العدوى في قسم الدم و الأورام

من طرف : أمهرام يونس

الكلمات الأساسية : عدوى، بكتيريا، فطر، قسم الدم و الأورام، وقاية.

يؤدي تشديد العلاج الكيميائي و زرع الخلايا الجذعية لدى مرضى قسم الدم و الأورام إلى الرفع من احتمال العدوى المرتبطة بقلّة العدلات و نقص المناعة.

تتدخل ميكروبات مختلفة في هذه المضاعفات : وبائيات المبيضات و داء الرشاشيات يمثلان العدوى الفطرية الأكثر شيوعا. تكون العدوى الفيروسية بفيروس الهربس البسيط أو الفيروس النطاقي الحماقي أو الفيروس المضخم للخلايا. العدوى ذات الأصل البكتيري ناتجة عن مكورات إيجابية الغرام، بما في ذلك العنقوديات سلبية التخثير، و بنسبة أقل عن العصيات سلبية الغرام (الإشريكية القولونية و الكليبسيلا و الزائفة الزنجارية...). العدوى الطفيلية الممثلة بداء المقوسات و داء الجريات، ولو أنها أقل شيوعا، يمكنها أن تسبب الإصابة بأمراض خطيرة عند ضعف المناعة.

تهتم هذه الدراسة بتقييم مختلف أنواع العدوى وبأهم الأمراض المرتبطة بها، وبمختلف إستراتيجيات الوقاية و التجريب والعلاج وأيضا باستراتيجية التشخيص..



Bibliographie



- [1] Blot F. Pronostic des infections en oncohématologie. Réanimation 2003 ; 12 : 235-47.
- [2] SIDIBÉ CISSOKO Lala N'Drainy . Caractéristiques épidémiologiques des hémopathies malignes dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du point G 2005.
- [3] l'immuno-oncologie et les tumeurs solides. Site : <http://www.immuno-oncologie.fr/panorama-des-cancers/l-io-et-les-tumeurs-solides>
- [4] Gangneux J-P, Drogoul A-S. Infenctions fongiques invasives : nouvelles données épidémiologiques et écologiques. Hématologue 2008 ; 14 : 5-11.
- [5] Parasitologie médicale. Généralités et définitions. Consultez le site : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/poly-parasitologie.pdf>
- [6] Site : <http://www.slideshare.net/JahnenJah/candida-albicans-manglo>.
- [7] Blot S, Janssens B, Claeys G, Hoste E, Buyle F, De Waele E, Peleman R, Vogelaers D, Vandewoude K. Effect of fluconazole consumption on long term trends in candidal ecology. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2006; 58: 474-7.
- [8] Eggimann P, Pittet D. Candidoses en réanimation. Réanimation 2002 ; 11 : 209-21.
- [9] Varet B. Le livre de l'interne hématologie. Médecine-Sciences. Flammarion : Paris 2012 ; 3^{ème} édition : 559-91.
- [10] Lebland C. Evaluation prospective des pratiques de prescriptions des médicaments antifongiques au sein d'un service d'hémtologie clinique adulte 2010.
- [11] Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of candida species infections in critically ill patients. The lancet infectious diseases 2003; 3: 772-85.

- [12] Karthaus M, Hebart H, Einsele H, Schaefer H, Scheel-Walter H, Buchheidt D, Lehrnbecher T. Long term survival in patients with acute leukemia and chronic disseminated candidiasis despite minimal antileukemic therapy. *Haematologica* 2006; 91: 1422-3.
- [13] Decool V. Place du dosage des beta-(1, 3)-D-glucanes dans le diagnostic des maladies fongiques invasives 2012.
- [14] Horvath L.L, George B.J, Murray C.K, Harrison L.S, Hospenthal D.R. Direct comparison of the BACTEC 9240 and Bact/ALERT 3D automated blood culture systems for candida growth detection. *Journal of clinical microbiology* 2004; 42: 115-8.
- [15] Horvath L.L, Hospenthal D.R, Murray C.K, Dooley P.D. Detection of simulated candidemia by the BACTEC 9240 system with plus aerobic/F and anaerobic/F blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology* 2003; 41: 4714-7.
- [16] Pfeiffer C.D, Samsa G.P, Schell W.A, Reller L.B, Perfect J.R, Alexander B.D. Quantitation of candida CFU in initial positive blood cultures. *Journal of clinical microbiology* 2011; 49: 2879-83.
- [17] Chabaud A, Morisse-Paradier H, Gargala G, Favennec L, Guisier F, Compagnon P, Thiberville L/ Etude sur le bon usage et le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole au CHU de Rouen. *Revue des Maladies Respiratoires* 2013 : 30 : A21.
- [18] Site : <http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotchnologies/media-gallery/detail/99/386>.
- [19] SENDID B, POIROT J.L, TABOURET M, BONNIN A, CAILLOT D, CAMUS D, POULAIN D. Combined detection of mannanaemia and anti-mannan antibodies as a strategy for the diagnosis of system infection caused by pathogenic Candida species. *Journal of medical microbiology* 2002; 51: 433-42.

- [20] Rüping M.J, Vehreschild J.J, Cornely O.A. Patients at high risk of invasive fungal infections. *Drugs* 2008; 68: 1941-62.
- [21] Germaud P, Boutoille D, Gay-Andrieu F. Mycoses bronchopulmonaires (aspects immunoallergiques exclus), EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). *Pneumologie* 2010 ; 6.
- [22] Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Finachi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068-75.
- [23] Maertens J, Theunisse K, Lodewyck T, Lagrou K, Eldere J.V. Advances in the serological diagnosis of invasive *Aspergillus* infections in patients with hamatological disorders. *Mycoses* 2007; 50: 2-17.
- [24] Pagano L, Caira M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L, Offidani M, Nosari A. Invasive aspergillosis in patients with acute leukemia : update on morbidity and mortality – SEIFEM – C report. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: 1524-5.
- [25] Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard J-F, Brücker G. I.A.S.N.o.t.A.P.-H.d. Paris. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *Journal of Hospital Infection* 2002; 51: 288-96.
- [26] Brenier-Pinchart M-P, Lebeau B, Quesada J-L, Mallaret M.R, Borel J-L, Mollard A, Garban F, Brion J-P, Molina L, Bosson J-L. Influence of internal and outdoor factors on filamentous fungal flora in hematology wards. *American journal of infection control* 2009; 37: 631-7.
- [27] BAMOHAMED H. Les aspergilloses invasives en oncohématologie 2014.
- [28] Site : <https://www.realtimelab.com/molds/fusarium-spp/>

- [29] Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint M.T, Candoni A, Offidani M, Aloisi T, Irrera G, Bonini A, Picardi M. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants : results of the SEIFEM B-2004 study – Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. Clinical infectious diseases 2007; 45: 1161-70.
- [30] Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby K.A, Marr K.A. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. Clinical Infectious Diseases 2007; 47: 1041-50.
- [31] Site : <http://www.dipbot.unict.it/sistematica/rhizopu.html>
- [32] Site : https://en.wikipedia.org/wiki/Scedosporium_prolificans
- [33] Herbrecht R, Cordonnier C. Infections en hématologie 2001.
- [34] Berger P, Faucher C. Diagnostic des infections virales chez les patients immunodéprimés en onco-hématologie. Correspondances en Onco-hématologie 2006; 1: 49-51.
- [35] Jerome K, Morrow R, Murray P, Baron E, Jorgensen J, Landry M, Pfaller M. Herpes simplex viruses and herpes B virus. Manuel of clinical microbiology 2006; Volume 2: 1523-36.
- [36] Site : <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/21483/ch02.html>
- [37] Aymard M. Epidémiologie actuelle de l'herpès. Pathologie Biologie 2002 ; 50 : 425-35.
- [38] Laurent R. Herpès. EMC – Médecine 2005 ; 2 : 265-75.
- [39] Leone P.A. 100 – Injections par le virus herpès simplex, in : Médecine interne de Netter (Seconde édition). Elsevier Masson, Paris 2011 ; 770-5.
- [40] Laurent R. Varicella-Zona. EMC-Médecine 2005 ; 2 : 276-83.

- [41] Virus de la varicelle et du zona (VZV). Consultez le site : <http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/VARICELLE.pdf>
- [42] Gnann, John W. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *Journal of Infectious Diseases* 2002 ; 186 (Supplement 1) : 91-98.
- [43] Champier G. Cytomégalo­virus, humain et antiviraux : support gé­né­ti­ques des résistances et cibles de nouveaux antiviraux. 2006.
- [44] Site : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_Virologie/co/03_classification_virale.html
- [45] Site : <http://slideplayer.fr/slide/519673/>
- [46] Michaux C, Morlat P, Bonnet F. Infections à cytomégalo­virus et autres viro­ses du groupe herpès au cours des ma­la­dies sys­té­miques. *La Presse Médicale* 2010 ; 39 : 34-41.
- [47] Cotin S. Cytomégalo­virus humain, mutations de résistances et nouveaux anti­virus, Limoges 2011.
- [48] Poyart C, Morand P, Buzyn A. Etiologie des infections bactériennes chez les patients neutropéniques fébriles : rôle du laboratoire dans le diagnostic. *La Presse Médicale* 2004 ; 33 : 460-6.
- [49] Lavign G, Diaz I, Arnaud A, Schved J-F, Sotto A, Lavigne J-P. Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébrile. *Spectra biologie* 2007.
- [50] Barbier F. Staphylocoques à coagulase négative : Quand, comment et pourquoi sont-ils responsables d'infections ? *Journal des Anti-infectieux* 2015 ; 17 : 15-9.
- [51] Infections grave chez l'immunodéprimé en oncohématologie. Consultez le site : <http://www.medix.free.fr/sim/immunodeprime-oncohematologie.php>
- [52] Site : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html>

- [53] M.S. Standard unit, PHE, Identification of Staphylococcus species, Micrococcus species and Rothia species, 2014.
- [54] Baraduc A, Darfeuille-Michaud A, Forestier C, Jallat C, Joly B, Livrelli V. Escherichia coli et autres Escherichia, Shigella. 2000.
- [55] Bleibtreu A. Déterminants de la virulence extra-intestinale d'Escherichia coli : de la microbiologie à la clinique. Journal des Anti-infectieux 2016 ; 18 : 45-51.
- [56] Site :
<http://faculty.ccbcmd.edu/courses/bio141/labmanua/lab16/gramstain/gnrod.html>
- [57] Lavigne J-P. Escherichia coli. Consultez le site: <http://docplayer.fr/29491243-Escherichia-coli-pr-jean-philippe-lavigne-dfgms2-infectieux.html>
- [58] Abbott S.L. Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas and other Enterobacteriaceae in: Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition. American Society of Microbiology 2011; 639-57.
- [59] Avril J-L, Dabernat H, Denis F, Monteil H. Bactériologie Clinique, Ellipses 2000.
- [60] Struve C, Krogfelt K.A. Role of capsule in Klebsiella pneumoniae virulence : Lack of correlation between in vitro and in vivo studies. FEMS microbiology letters 2003; 218: 149-54.
- [61] Cano V, Moranta D, Llobet-Brossa E, Bengoechea J.A, Garmendia J. Klebsiella pneumoniae triggers a cytotoxic effect on airway epithelial cells. BMC microbiology 2009; 9: 156.
- [62] Site : <https://www.britannica.com/science/Klebsiella-pneumoniae>
- [63] ACHKOUR Z. Emergence de la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif, 2012.

- [64] Hansen D.S, Aucken H.M, Abiola T, Podschun R. Recommended test panel for differentiation of *Klebsiella* species on the basis of a trilateral interlaboratory evaluation of 18 biochemical tests. *Journal of clinical microbiology* 2004; 42: 3665-9.
- [65] Gelle-Dautremer J. Bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*. Mise au point. *Antibiotiques* 2010 ; 12 : 75-81.
- [66] Euzeby J. Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse 2011 ; Ed. SBSV, Toulouse.
- [67] Site : <http://faculty.irsc.edu/FACULTY/TFischer/micro%20resources.htm>
- [68] Measros M, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Devallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, Van Laethem Y, Jacobs F, Lebecque P, Malfroot A. *Pseudomonas aeruginosa* : résistance et options thérapeutiques à l'aube du deuxième millénaire. *Antibiotiques* 2007 ; 9 : 189-98.
- [69] Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. 310 – Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients A2 – Bennett, John E, in : Dolin R, Blaser (Eds) Mandell M.J, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases (Eighth Edition). Content Repository Only, Philadelphia, 2015; pp. 3395-3413.e3392.
- [70] Freifeld A.G, Bow E.J, Sepkowitz K.A, Boeckh M.J, Ito J.I, Mullen C.A, Raad I.I, Rolston K.V, Young J-A.H, Wingard J.R. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious diseases* 2011; 52: e56-e93.
- [71] Gachot B, Blot F, Chachaty E. Infections chez les patients neutropéniques, in : *Infectiologie en réanimation*. Springer 2013 ; pp. 491-502.

- [72] Mokart D, Sannini A, Brun J.P, Blache J.L. Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique. Réanimation 2008 ; 17 : 213-24.
- [73] Mikulska M, Akova M, Averbuch D, Klyasova G. Epidemiology of bacterial infections & antimicrobial resistance in haematological cancer patients, in : 4th European Conference on Infections in Leukemia. Meeting 2011, pp 8-10.
- [74] Gachot B. Infection et cancer: Antibiothérapie des neutropénie fébriles; 2014.
- [75] Site : https://en.wikipedia.org/wiki/Toxoplasma_gondii
- [76] Hofhuis A, Van Pelt W, Van Duynhoven Y, Nijhuis C, Mollema L, Van der Klis F, Havelaar A, Kortbeek L. Decreased prevalence and age-specific risk factors for *Toxoplasma gondii* IgG antibodies in The Netherlands between 1995/1996 and 2006/2007. Epidemiology and Infection 2011; 139: 530-8.
- [77] Patrat-Delon S, Gangneux J-P, Lavoué S, Lelong B, Guiguen C, Le Tulzo Y, Robert-Gangneux F. Correlation of parasite load determined by the quantitative PCR to clinical outcome in a heart transplant patient with disseminated toxoplasmosis. Journal of clinical microbiology 2010; 48: 2541-5.
- [78] Site: <http://www.theglobaldispatch.com/what-is-strongyloides-41731/>



Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

العدوى في قسم الدم والأورام

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: يونس أهرام

المزاد في: 06 فبراير 1993 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: عدوى - بكتيريا - فطر - قسم الدم والأورام - وقاية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية