

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR
BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Evaluation du risque infectieux en oncohématologie

Présenté par :

KERRIOU Hanen

MOHAMMED BELHADJ Nouara

Soutenu le 02/07/2018

Devant le Jury

Président

Pr. MESLI Naima

Professeur en Hématologie CHU Tlemcen

Membres

Dr .BORSALI Nabil

Maitre assistant en pharmacologie

Dr.BENMAZEROUA Mohamed

Maitre assistant en neuro physiologie clinique

Encadreur

Dr.BENZINEB Brahim

Maitre de conférence B en hématologie

Co-encadreur

HENAOUI Latifa

Maitre de conférence A en épidémiologie et médecine préventive

Année 2017-2018

Page de garde

Avant-propos

Remerciements

A mon Dieu, le tout puissant qui nous a donné la force, le courage et la possibilité de réaliser ce travail et la chance d'arriver à ce stade d'étude.

A nos enseignants,

Depuis ceux qui nous ont appris à écrire notre nom en signe de vive gratitude et reconnaissance.

A notre Présidente de jury Professeur Mesli Naïma, chef service d'Hématologie CHU Tlemcen

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect.

A notre Encadreur docteur Benzineb Brahim , maître de conférences B en Hématologie CHU Tlemcen

Nous vous remercions Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour vos précieux conseils et orientations et pour tous les encouragements que nous avons reçus de votre part.

A notre Co-encadreur docteur Hnaoui Latifa ,maître de conférences A en Epidémiologie et Médecine préventive CHU Tlemcen

Nous vous remercions madame pour votre aide et pour votre disponibilité malgré vos nombreuses occupations.

Aux membres du jury Docteur Borsali Nabil, maître-assistant en Pharmacologie et Docteur Benmazroua Mohamed ,maître-assistant en Neuro-physiologie clinique ,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail, veuillez accepter chers maîtres notre profond respect.

A tout le personnel du service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen pour l'aide qu'on nous a apporté pour la réalisation de cette étude.

A tous les étudiants de pharmacie de la promotion 2012.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'études. Merci

Dédicaces

*A mes très chers parents **Boucif et Badre-edinneKarima** .*

Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien être et pour mon éducation. Vous résumez si bien le mot parent qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose. Vous êtes pour moi le symbole de l'honnêteté, de la noblesse et de la bonté. Puisse Dieu tout puissant vous procurer longue vie et bonne santé afin que je puisse vous combler à mon tour. Je vous aime beaucoup.

*A ma sœur et ma meilleure amie **Fatima**,
tu as toujours été un modèle pour moi .Ton aide, ta générosité extrême, ton soutien étaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience. J'ai le plaisir de te dédier ce modeste travail. Je t'aime très fort.*

*A ma chère sœur **Nadia** et mes chers frères **Mohamed et Souhaib**, L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu durant mes années d'études. Je suis parvenue à vous rendre fiers de moi. Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves.*

*A ma deuxième maman **Nassira**,
tuas toujours été là pour moi depuis toutes ces années ; c'est à travers tes prières, tes encouragements et tes conseils que j'ai opté pour cette noble profession. Que ce travail soit l'expression de toute mon affection.*

*A **Barodi et Mohamed**,
Pour votre soutien et votre aide inestimable pendant ces longues années d'études. Merci pour votre présence.*

*A ma cousine **Soumia**, et tous mes autres cousins et cousines. Trouvez ici le témoignage de ma gratitude et de mon affection. Merci pour votre aide précieuse et votre dévouement indescriptible.*

*A mes chers oncles et à mes chères tantes **Fatiha, Madani, Ali, Abdelhamid, Leila, Abdelmadjid et Souhila**,
veuillezaccepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, J'espère que vous trouverez à travers ce travail le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

A la nouvelle génération dans ma famille, j'espère que vous serez fières de votre tante.

*A la mémoire de mes grands-parents paternels et maternels,
que dieu ait votre âme en sa sainte miséricorde et vous accueille en son paradis.*

*A ma binôme et ma copine de vie **Nouara**,
nous avons fait le choix de pharmacie tous ensemble, ta présence m'a aidé à surmonter les épreuves et les difficultés année après autre. Je voudrais pouvoir t'apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour pour toi. Merci pour toi.*

à mes intimes **Aziza, Khadidja et Sarra.**

Sachez que l'amour que j'ai pour vous n'a pas besoin d'être concerté sur du papier. Vous êtes pour moi des véritables sœurs qui n'ont cessé de me soutenir et m'accompagner en toute épreuve le long de mes études. Vous avez toujours donné l'exemple de mes amies attentives et fidèles. Merci pour votre amour sans égal.

A mes chères copines **Houaria, Imene, Meriem.**

Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années et pour les moments passés de joie ou de tristesse toujours on a été épaulés l'une à l'autre. Fière d'être votre amie, que notre amitié soit éternelle.

A mes chères amies **Chourouk, Hadjer, Imene, Ibtissem, Khadidja et Zahira.**

En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en témoignage de notre amitié. Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

A ma chère sœur bien aimée **Asma,**

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Tu as toujours été mon guide dans ma vie personnelle et professionnelle. Merci pour ta chaleureuse amitié.

A mes chers amis **Abdelkarim et Yasser.**

Merci à vous. Recevez mon amitié et mon estime avec tous mes souhaits de réussite et de bonne santé.

A tous ceux qui me sont chers, et que j'ai involontairement omis de citer...qu'ils me pardonnent. Je vous dédie mon travail et je vous transmets mon très grand amour et respect.

Hanan

A Dieu le Tout Puissant

Seigneur, merci pour avoir guidé mes pas. Merci de me montrer le chemin...

Je dédie cette thèse

*A celle qui m'a donné la vie, à la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; **maman** que j'adore ...*

*A l'homme de ma vie, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi **mon père** ...*

Mes chers parents, J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse Dieu vous accorder sa sainte miséricorde, santé et longévité afin que je puisse vous combler à mon tour.

A mes sœurs : « Fouzia, Cherifa et Souad » et mes frères : « Abdelhamid et Miloud » merci pour votre présence dans ma vie. Vous m'aviez toujours aidé et ces quelques lignes sont insuffisantes pour exprimer mon profond amour. Que le Seigneur nous garde toujours aussi unis et veille sur nous !

J'espère avoir été à la hauteur de vos estime et que ce travail soit un témoignage des sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Mon cher frère Miloud, Je te remercie énormément, c'est grâce à toi que je suis là ce jour, merci d'être tout simplement mon frère.

Aux beaux frères « Omar, Omar et Ibrahim » et ma belle-sœur « Kheira », c'est un bonheur de vous compter parmi nous.

A mes neveux « Walid, Nadir et Youcef » et Nièces « Meriem, Ranim, Fatima et Asmaa ». il n'y a pas assez de lignes ici pour vous exprimer l'amour que je vous porte.

A ma famille, Que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

A machère binôme, Rires, pleurs, stress et joie sont les émotions qui ont coexisté durant toutes ces années d'études à ton côté.

Je garde en tête tous ces bons moments et ces fous-rires. Que notre amitié et notre complicité persistent durant toute la vie !

Aziza et Sara mes chères copines, en témoignage de l'amitié qui nous unit, de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous ; je vous souhaite une vie pleine de joie, de bonheur et de réussite.

Asmaa et Ikram pour les bons moments qu'on a passé ensemble, pour votre soutien et votre présence chaleureuse, Vous êtes pour moi des sœurs et amies sur qui je peux compter.

*Khadija, pour ta bienveillance, pour ta sympathie et tes grandes qualités humaines. Merci
d'être là pour moi.*

*Souhila, pour ta présence et cette précieuse amitié, pour tout l'amour que j'ai pour toi.
Que dieu te procure tout le bonheur que tu mérites.*

*Chorouk et Imene pour tous les moments difficiles qu'on a passé ensemble, je vous aime.
A tous ceux qui me sont chers **Khadija, Houaria, Imene, Zahira, Salsabil, Abir, Sara,
Ibtissem, Hadjer ...** je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur.*

***Hamza** mon cher cousin merci pour ton aide et ton soutien moral.
A ceux qui j'ai involontairement omis de citer. Sachez que l'amour que j'ai pour vous n'a
pas besoin d'être concerté sur du papier.*

Nouara

Table des matières

Avant-propos	i
Table des matières	vi
Liste des abréviations	vii
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	x
Introduction	1
1. Rappel	4
1.1 Hémopathies malignes	4
1.1.1 Leucémies	4
1.1.2 Syndromes immunoprolifératifs	5
1.2 Les moyens de défense anti-infectieux de l'organisme	7
1.2.1 Immunité innée	7
1.2.2 Immunité adaptative	8
2. Les facteurs de risque impliqués dans la survenue d'infections	8
2.1 La néoplasie sous-jacente	8
2.2 La thérapie anticancéreuse	10
2.3 La neutropénie	11
2.4 La greffe de cellules souches hématopoïétiques	13
2.5 La splénectomie	14
2.6 Autres facteurs	15
2.6.1 Age.....	15
2.6.2 Altération des barrières cutané- muqueuses.....	15
2.6.3 Les corticoïdes	15
2.6.4 Mise en place des dispositifs invasifs	15
3. Les principaux types d' infections	15
3.1 Les infections bactériennes	16
3.2 Les infections fongiques	18
3.3 Les infections virales	23
3.4 Les infections parasitaires	24
4. Diagnostic d' infections	25
4.1 Neutropénie fébrile	25

4.2 Score pronostique	27
5. Stratégie thérapeutique	28
5.1 Le traitement prophylactique.....	28
5.1.1 Antibiotiques	28
5.1.2 Antiviraux.....	29
5.1.3 Antifongiques	29
5.2 Le traitement empirique (probabiliste)	30
5.2.1 Antibiotiques	30
5.2.2 Antiviraux.....	31
5.2.3 Antifongiques	31
5.3 Le traitement curatif (lors d'une infection documentée)	31
5.3.1 Antibiotiques.....	31
5.3.2 Antiviraux.....	31
5.3.3 Antifongique.....	31
Problématique	33
1. Les objectifs	34
1.1 Objectif primaire	34
1.2 Objectifs secondaires	34
Patients et méthodes	36
1. Type d'étude	36
2. Population étudiée	36
3. Critères d'inclusion	36
4. Critères de non inclusion	36
5. Critères de diagnostic d' infections.....	36
6. Collecte des données.....	37
7. Analyse statistique.....	38
Résultats	41
1. Etude de la population générale	41
1.1 L'effectif de notre étude	41
1.2 La répartition de la population selon le sexe	41
1.3 La répartition de la population selon l'âge	41
1.4 La répartition de la population selon le niveau socioéconomique.....	42
1.5 La répartition de la population selon les antécédents médicaux.....	42

1.6 La répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux	43
1.7 La répartition de la population selon le type d'hémopathie maligne.....	43
2 Etude des caractéristiques de l'infection.....	44
2.1 La fréquence de l'infection	44
2.2 La fréquence des infections selon le sexe	44
2.3 Le délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la survenue d'infection	45
2.4 Les caractéristiques cliniques d'infections.....	45
2.4.1 Selon les chiffres de la température.....	45
2.4.2 Selon la porte d'entrée infectieuse	46
2.5 Les examens para –cliniques d' infections.....	47
2.6 La neutropénie.....	48
2.7 La durée d'hospitalisation.....	48
2.8 L'évolution des patients.....	48
3. Etude des facteurs de risque de la survenue d' infections	49
3.1 Le niveau socio-économique.....	49
3.2 Le type d'hémopathie maligne	50
3.3 La phase de traitement	50
3.4 Lieu du traitement	52
Discussion	54
Conclusion.....	60
Bibliographie	62
Annexes	70

Liste des abréviations

%	: Pourcentage
AI	: Aspergillose invasive
BGN	: Bacille gram negative
BGP	: Bacille gram positive
BL	: Béta-lactamines
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CHU	: Centre hospitalo-universitaire
CGP	: Cocci à gram positif
CMV	: Cytomégalovirus
COP	: Candidose oropharyngée
CRP	: Protéine C Réactive
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
CVC	: Cathéter veineux central
E .coli	: Escherichia coli
EBV	: Epstein Barr virus
ECB	: Examen cyto bactériologique
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
ECIL	: European Conference on Infections in Leukemia
EORTC	: International antimicrobien therapy cooperative group
ESMO	: Société Européenne d'oncologie médicale
G/ L	: Giga par litre
GVH	: Graft versus host disease, maladie du greffon contre l'hôte
H	: Heure
HMA	: hôpital militaire Avicenne
HSV	: Herpes simplex virus
ID	: Immunodepression
IDSA	: Infectious diseases society of America
IFI	: Infections fongiques invasives
J	: Jour
LA	: Leucémie aigue
LAL	: Leucémie aigüe lymphoïde

LAM	: Leucémie aigüe myéloïde
LB	: Lymphocytes B
LBDGC	: Lymphome B diffus à grandes cellules
LC	: Leucémie chronique
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LMC	: Leucémie myéloïde chronique
LMNH	: Lymphome Malin non hodgkinien
LT	: Lymphocytes T
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDH	: Maladie de Hodgkin
MM	: Myélome multiple
NF	: Neutropénie fébrile
NK	: Natural killer
OMS	: Organisation mondiale de santé
OPSI	: Overwhelming Post Splenectomy Infection
ORL	: Oto rhino laryngologie
PBR	: Patients à bas risque
PCR	: Polymérase chaîne réaction
PHR	: Patient à haut risque
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
SCN	: Staphylocoques à coagulase négative
TLR	: Toll like receptors
TTX	: Télé-thorax
VRS	: Virus respiratoire syncytial
VZV	: Varicelle zona virus

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des micro- organismes en cause au cours de 218 épisodes bactériémiques ou fongémiques survenus chez des patients d'hématologie hospitalisés à l'Institut Gustave-Roussy.....	16
Figure 2 : Incidence des infections fongiques invasives en France (2001-2010).....	19
Figure 3 : Distribution des espèces de <i>Candida</i> isolées des candidémies.....	20
Figure 4 : Distribution des espèces de <i>Candida</i> en fonction d'une pré-exposition aux antifongiques	21
Figure 5 : Répartition des cas d'infections invasives à champignons filamenteux	22
Figure 6 : Nature des épisodes fébriles chez patient neutropénique.....	27
Figure 7 : Répartition de la population selon le sexe.....	41
Figure 8 : Répartition de la population selon le niveau socio-économique	42
Figure 9 : Répartition de la population selon les antécédents médicaux	42
Figure 10 : Répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux.....	43
Figure 11 : Répartition de la population selon le type d'hémopathie maligne.....	43
Figure 12 : Fréquence d'infections dans la population.....	44
Figure 13 : Fréquence d'infections selon le sexe.....	44
Figure 14 : Répartition d' infections selon les chiffres de la température	45
Figure 15 : La présence de neutropénie durant l'infection.....	48
Figure 16 : Evolution des patients	48
Figure 17 : Influence du niveau socio-économique dans la survenue d' infections.....	49
Figure 18 : Influence de la phase du traitement dans la survenue d' infections	Error! Bookmark not defined.
Figure 19 : Influence du lieu de traitement dans la survenue d' infections	52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Type d'infection selon la nature du déficit immunitaire.....	10
Tableau 2 : Profondeur de la neutropénie selon OMS	12
Tableau 3 : Risque d'infection sévère chez patient neutropénique.	13
Tableau 4 : Répartition par espèces et groupe d'espèces bactériennes.....	18
Tableau 5 : Score MASCC	28
Tableau 6 : Répartition de la population selon l'âge	41
Tableau 7 : Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la survenue des infections .	45
Tableau 8 : Signes cliniques retrouvés lors de l'épisode infectieux	46
Tableau 9 : Répartition des cas selon les examens para -cliniques	47
Tableau 10 : Durée d'hospitalisation	48
Tableau 11 : Répartition des patients décédés selon l'hémopathie maligne	49
Tableau 12 : Influence de type de l'hémopathie maligne dans la survenue des infections .	50
Tableau 13 : Répartition des hémopathies malignes dans les différentes séries d'étude....	55
Tableau 14 : Fièvre d'origine inconnue dans les différentes séries d'études.	56
Tableau 15 : Comparaison des fréquences des foyers cliniques infectieux dans les différentes séries d'études	56
Tableau 16 : Durée d'hospitalisation dans les différentes séries d'études.	57
Tableau 17 : Comparaison des taux de mortalité dans les différentes études	58

Introduction

Introduction

Dans les dernières années, des progrès considérables ont été notés dans la prise en charge thérapeutique des hémopathies malignes.

L'utilisation des protocoles de chimiothérapie lourds, les nouvelles techniques de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ainsi que l'introduction de la thérapie ciblée illustrent parfaitement ces progrès thérapeutiques et permettent de prolonger la survie des patients⁽¹⁾.

Néanmoins, l'immunodépression liée à l'intensification thérapeutique et aggravée par l'hémopathie maligne a abouti à l'émergence des pathologies infectieuses⁽²⁾.

L'infection représente chez les patients d'oncohématologie une cause majeure de morbidité et de mortalité^(3,4).

La survenue d'une complication infectieuse 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 neutropénie chimio-induite peut être à l'origine des infections potentiellement graves⁽⁵⁾.

La fièvre est souvent le premier symptôme de l'infection⁽⁶⁾, imposant l'instauration urgente d'une antibiothérapie 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 est en générale favorable.

Partie Théorique

Synthèse
Bibliographique

1. Rappel

1.1 Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes regroupent l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes.

Elles sont des proliférations anormales d'origine médullaire ou périphérique des 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 leucémies et les syndromes immunoprolifératifs⁽⁷⁾.

1.1.1 Leucémies

Selon le caractère évolutif, les leucémies sont réparties en deux types : aigue et chronique.

1.1.1.1 Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations malignes dans le sang, la moelle et éventuellement d'autres organes (ganglions, foie, rate, système nerveux centrale...), de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur maturation (blastes).

En fonction des précurseurs concernés, les leucémies aiguës se différencient en⁽⁸⁾ :

- **Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)**, si les précurseurs sont lymphoïdes.
- **Les leucémies aiguës myéloïde (LAM)** s'il s'agit d'un précurseur myéloïde.

La LAL est majoritaire chez l'enfant entre 2 et 10 ans et personnes âgées (> 70 ans) avec une incidence de 2 500 nouveaux cas/an, soit 3 nouveaux cas/100 000 habitants, alors que la LAM atteint plus souvent l'adulte (80%) après 50 ans⁽⁹⁾.

1.1.1.2 Leucémies chroniques

Les leucémies chroniques (LC) regroupent essentiellement :

- **La leucémie lymphoïde chronique (LLC)** : est une prolifération lymphoïde monoclonale responsable d'une infiltration médullaire, sanguine parfois ganglionnaire constituée de lymphocytes matures de morphologie normale et de phénotype B dans 95 % des cas ou T dans 5% des cas.

On estime à 4 500 le nombre de nouveaux cas en France en 2012, dont 60% survenant chez l'homme. L'augmentation des cas incidents de 130% entre 1980 et 2012 est équivalente entre les sexes et s'explique par une augmentation de l'espérance de vie à la naissance (85ans chez la femme, 78 ans chez l'homme en 2009) et un accès facilité aux outils diagnostiques.

Son évolution est chronique, mais avec une survie qui peut varier de moins de 1 an à plus de 20 ans⁽⁹⁾.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) : Il s'agit d'une prolifération monoclonale prédominante sur la lignée granuleuse sans blocage de maturation⁽¹⁰⁾.

C'est une hémopathie rare avec une incidence d'un à deux cas pour 100 000 habitants paran, soit 600 nouveaux cas par an en France.

L'incidence augmente avec l'âge avec une médiane de 65 ans au moment du diagnostic en augmentation du fait de l'efficacité des traitements et de l'augmentation de l'espérance de vie⁽⁹⁾.

1.1.2 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 des cellules immunocompétentes⁽¹¹⁾.

Ils comportent :

1.1.2.1 Les lymphomes

Sont également des maladies du sang, caractérisées par la prolifération maligne de cellules lymphoïdes et réticulaires. On distingue ⁽¹²⁾:

La maladie de Hodgkin (HDK) : Caractérisée par la présence au sein des ganglions d'une cellule tumorale bien spécifique, la cellule de Sternberg⁽¹³⁾.

Elle occupe respectivement le 20^e rang des cancers chez l'homme et le 21^e rang chez la femme. Légèrement plus fréquente chez la femme que chez l'homme, on note deux pics d'incidence au cours de la vie : le premier chez l'adulte jeune (30 ans) et le second chez le

sujet de plus de 75ans. Au total, elle représente entre 10 et 15% des lymphomes nouvellement diagnostiqués.

L'espérance de vie à cinq ans est de l'ordre de 90% (légèrement meilleure chez la femme que chez l'homme).

L'incidence française de cette hémopathie est en constante diminution depuis plusieurs années, elle varie entre 20 et 25 nouveaux cas par an et par million d'habitants⁽⁹⁾.

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) : sont différents de la maladie de Hodgkin dans leur histoire naturelle, leur aspect microscopique, leur évolution, leurs diversités et leur prise en charge thérapeutique.

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) représente la forme la plus fréquente des LMNH mais est hétérogène tant sur le plan histologique que clinique.

On estime à environ 4 000 le nombre de nouveaux cas en France en 2012 dont 60% survenant chez l'homme. L'incidence des LBDGC reste stable entre 1995 et 2012.

La médiane d'âge de survenue d'un LBDGC est de 69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme. Plus de 60% des LBDGC sont dits «agressifs» ou de « haut grade » par opposition aux lymphomes folliculaires dits «indolents»⁽⁹⁾.

1.1.2.2 Myélome multiple

Ou la maladie de Kahler. C'est une prolifération plasmocytaire tumorale au sein de la moelle osseuse responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale^(14,15).

Le myélome multiple (MM) représente 10 % des hémopathies malignes d'après les données du réseau Francim.

Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 4 pour 100 000 pour l'homme et de 2,5 pour 100 000 pour la femme. Le nombre de nouveaux cas survenus en France est de l'ordre de 3 000 par an.

Dans l'Union européenne, le nombre de nouveaux cas de MM diagnostiqués chaque année est estimé à 33 000, avec environ 20 000 décès annuels dus à la maladie.

L'âge médian des patients au moment du diagnostic est compris entre 63 et 70 ans, moins de 2% des patients étant touchés avant 40 ans⁽⁹⁾.

1.2 Les moyens de défense anti-infectieux de l'organisme

Le système immunitaire est l'ensemble des mécanismes de défense intervenant lors de la pénétration d'agents pathogènes (bactéries, parasites, virus, champignons) dans l'organisme. Ce système reconnaît l'agresseur et organise la réponse appropriée⁽¹⁶⁾.

Il existe deux sortes d'immunité : l'immunité naturelle ; c'est la première barrière d'ordre mécanique non spécifique et une deuxième barrière où interviennent des mécanismes plus spécifiques.

L'infection est donc la conséquence de la rupture de l'équilibre entre les moyens de défense naturels de l'hôte et les agents pathogènes.

1.2.1 Immunité innée

L'immunité innée réunit un ensemble de mécanismes qui intervient rapidement pour empêcher la pénétration ou la prolifération d'agents infectieux dans l'organisme.

Elle comprend deux lignes de défense :

- **Une défense externe**, qui constitue une barrière physique et chimique empêchant la pénétration de l'agresseur dans l'organisme.

Cette défense se compose des tissus épithéliaux (peau et muqueuses) ainsi que des sécrétions produites par ces tissus (mucus, larmes, suc gastrique, bile...).

- **Une défense interne**, qui permet la lutte contre les agresseurs ayant réussi à pénétrer dans l'organisme. Cela implique une reconnaissance des pathogènes par les récepteursportés par certaines cellules immunitaires, les *Toll-likereceptors* (ou TLR).

Ce mécanisme fait appel aux cellules phagocytaires (les neutrophiles, les monocytes et les macrophages), aux cellules qui libèrent des médiateurs inflammatoires (exemple: histamine) de même qu'aux cellules *Natural killer* (ou cellules NK) capables de lyser des cellules étrangères de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable.

Les composants de cette ligne interne incluent aussi certaines protéines du complément et des cytokines comme l'interféron. Les cellules dendritiques (constituées de populations hétérogènes de leucocytes) jouent également un rôle important dans l'immunité innée.

L'immunité innée n'est pas toujours suffisante pour éradiquer le pathogène, mais elle est indispensable. Elle permet à l'organisme de mener à bien une première défense en attendant que l'immunité adaptative prenne le relais (de 5 à 7 jours)⁽¹⁶⁾.

1.2.2 Immunité adaptative

Lorsque l'agent pathogène réussit à déjouer les défenses naturelles non spécifiques, l'immunité adaptative entre en reconnaissant des structures antigéniques spécifiques.

Les cellules de l'immunité adaptative incluent les lymphocytes T (LT) qui se différencient dans le thymus et les lymphocytes B (LB) dans la moelle osseuse.

Les LB peuvent jouer un rôle direct dans l'élimination des pathogènes. Ils deviennent alors des plasmocytes et sécréteront des anticorps spécifiques visant à la destruction de l'antigène.

Les LT peuvent également induire une réponse vis-à-vis l'antigène. Ils se différencient et se multiplient en :

- Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), qui détruisent les cellules infectées et les cellules cancéreuses.
- Les cellules T auxiliaires (CD4+) *T helper* (ou Th), qui jouent un rôle clé dans la coordination de l'immunité humorale ou cellulaire et qui stimuleront les lymphocytes B à produire une plus grande quantité de plasmocytes et de cellules mémoire qui iront se loger dans la moelle et intervenant par la suite dans la régulation des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+)⁽¹⁶⁾.

2. Les facteurs de risque impliqués dans la survenue d'infections

L'infection est une cause importante de mortalité chez les patients d'oncohématologie.

Sa survenue est dépendante de plusieurs facteurs liés au type d'immunodépression (ID) causée par la pathologie cancéreuse elle-même et ses traitements, mais également elle peut être favorisée par d'autres facteurs.

2.1 La néoplasie sous-jacente

La pathogénèse des infections rencontrées dans les hémopathies malignes est liée prioritairement à une dysfonction des mécanismes de l'immunité innée et/ou adaptative inhérente à la maladie primaire et au traitement de celle-ci.

La défense immunitaire consiste en une intrication des différents mécanismes de l'immunité innée et adaptative dont l'implication dans la défense contre l'infection dépend du pathogène en cause. Autrement dit, l'altération fonctionnelle de l'un ou de l'autre des mécanismes de défense est associée à un spectre défini d'infections au cours des hémopathies. (**Tableau 1**)

Schématiquement, les déficits de l'immunité humorale sont liés à une atteinte des immunoglobulines touchant les lymphocytes B (LLC) ou les plasmocytes (MM).

Les leucémies aiguës réalisent préférentiellement une atteinte de la fonction phagocytaire macrophagique et des polynucléaires.

Enfin, une immunodépression de type cellulaire prédominante s'observe au cours des lymphomes (hodgkiniens ou non) ou des LLC⁽¹⁷⁾.

La Leucémie Aigue provoque une neutropénie profonde et durable qui favorise les infections bactériennes (gram négatif, gram positif, anaérobies) et fongiques (de type *Aspergillus spp*, *Fusariumspp* ou *zygomycetes*)⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Alors que les patients atteints de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens vont présenter un trouble de l'immunité cellulaire qui va favoriser les infections à bactéries atypiques comme les légionelloses, les salmonelloses, réactivations ou infections herpétiques et les pneumocystoses.

Les LLC présentent une immunodépression cellulaire, humorale avec l'hypogammaglobulinémie, un déficit de l'activation du complément et de la fonction des neutrophiles et monocytes. Ces patients peuvent réactiver des herpes virus et sont plus sensibles aux infections par le pneumocoque, *l'haemophilus* ou le méningocoque⁽²²⁾.

Le myélome multiple provoque une hypogammaglobulinémie, un déficit de l'immunité humorale associée à un déficit du complément et un déficit des cellules dendritiques qui favoriseront les infections bactériennes à bacille gram positif (BGP) ou bacille gram négatif (BGN)⁽²³⁻²⁶⁾.

Tableau 1 .Type d'infection selon la nature du déficit immunitaire⁽⁵⁾

Pathologies	Déficit	Principales infections
Leucémie aiguë myéloïde	Phagocytose Immunité cellulaire	Bactéries, levures
Leucémie aiguë lymphoblastique	Phagocytose Immunité cellulaire	Bactéries, levures <i>Herpesviridae</i> , <i>Pneumocystis</i>
Lymphomes	Immunité cellulaire	Bactéries, levures Bactéries encapsulées <i>Pneumocystis</i>
Myélomes	Immunoglobulines	Bactéries encapsulées
Leucémie lymphoïde chronique	Phagocytose Immunité cellulaire	Bactéries encapsulées Germes intracellulaires
Leucémie myéloïde chronique	Phagocytose	Bactéries

2.2 La thérapie anticancéreuse

De façon générale, la chimiothérapie anticancéreuse prédispose aux infections par diminution de l'effet bactéricide, de la phagocytose et du chimiotactisme des polynucléaires.

Pour les LAM, le traitement consiste en une association d'Anthracyclines et d'Aracytine à doses importantes ce qui occasionnera une aplasie profonde et durable. Il se déroule en plusieurs cures provoquant des périodes d'aplasie sévères et itératives. Les patients sont donc susceptibles de présenter des infections bactériennes sévères et des infections fongiques^(17,27-29).

Pour les LAL, le traitement consiste en une forte corticothérapie et une succession d'agents cytotoxiques qui provoqueront une neutropénie profonde et prolongée. Il engendre une sensibilité plus importante aux infections bactériennes, virales ou fongiques.

Les traitements des LMNH et des LLC sont une association d'agents cytotoxiques et d'anticorps monoclonaux. Les agents cytotoxiques conventionnels provoquent ici une neutropénie de courte durée de moins de 7 jours et de faible intensité. L'utilisation des

anticorps monoclonaux comme le Rituximab provoque un déficit humoral et des neutropénies sévères.

L'association de la chimiothérapie conventionnelle avec le Rituximab augmente le risque de pneumocystose et des pneumopathies interstitielles (10%)⁽³⁰⁻³²⁾.

L'Alemtuzumab, anticorps anti CD 52 provoque une rapide décroissance des lymphocytes B, T et NK, avec une immunité retrouvée en moyenne au bout de 36 semaines après le début du traitement. Il engendre des réactivations virales de type cytomégalovirus (CMV) ou virus d'Epstein Barr(EBV) à surveiller à l'aide de polymérase chaine réaction (PCR) réalisées régulièrement. On note également une susceptibilité plus importante à la pneumocystose⁽³³⁾.

Le traitement des lymphomes de Hodgkin est une association d'agents cytotoxiques conventionnels qui provoque une neutropénie courte et de faible intensité.

Dans le traitement du myélome multiple, pour les patients de moins de 65 ans le traitement de référence associe le Bortézomib à des corticoïdes et à un nouvel agent soit la Thalidomide soit le Revlimid.

L'association du Bortézomib et les corticoïdes favorise les réactivations des herpes virus. La Thalidomide n'a pas d'effet sur l'immunité. À l'inverse le Revlimid peut provoquer des neutropénies majeures.

Pour les patients de plus de 65 ans, différents traitements peuvent être mis en place soit une association de Mephalan et de Prednisolone seule, soit avec de la Thalidomide ou du Bortézomib. Le choix du traitement prend en considération, le terrain et la symptomatologie du patient. Ces traitements favorisent les réactivations virales et les infections bactériennes⁽³⁴⁾.

La radiothérapie favorise une immunodépression locale, par contre, l'irradiation corporelle totale favorise la neutropénie qui facilite l'émergence des pneumopathies bactériennes ou fongiques⁽³⁵⁾. La candidose oropharyngée (COP) est une infection fréquemment retrouvée lors de la prise en charge des patients par radiothérapie⁽³⁶⁾.

2.3 La neutropénie

La neutropénie est définie comme un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1,5 Giga/L. L'OMS (organisation mondiale de la santé) a défini cinq grades, classés de 0 à 4⁽³⁷⁾, permettant de définir la profondeur de la neutropénie (**Tableau 2**). La neutropénie se caractérise aussi par sa durée, courte (< 7-10 jours) ou longue.

La profondeur et la durée de la neutropénie sont deux facteurs de risque de survenue d'infections.

La neutropénie est plus longue et plus profonde au cours des hémopathies malignes, comparativement aux tumeurs solides, une infection survient dans 80 % des neutropénies en cas de leucémie aiguë et dans 50 % des neutropénies en cas de tumeur solide.

La neutropénie sévère (agranulocytose) est définie par un nombre de PNN inférieur à 0,5 Giga/L (grade 4). À ce stade, le risque de développer une infection est important alors qu'il est faible entre 0,5 et 1 Giga/L. Les patients ayant moins de 0,1 Giga/L de PNN présentent un risque infectieux maximal.

Tableau 2 . Profondeur de la neutropénie selon OMS ⁽³⁹⁾

GRADES OMS	0	1	2	3	4
Valeurs des PNN (Giga/L)	≥2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 1,4	0,5 à 0,9	<0,5

La neutropénie chimio-induite favorise les infections bactériennes et fongiques ainsi que les infections récurrentes à virus Herpès.

- Les neutropénies courtes (< 7–10 j) prédisposent aux infections à BGN d'origine digestive, à Gram positif issus de la sphère oto-rhino-laryngologie (ORL) ou d'origine cutanée et à Candida spp.
- Les neutropénies prolongées (> 7–10 j) prédisposent en outre à l'aspergillose et aux candidoses disséminées.

Schématiquement, les patients à risque élevé de complications infectieuses sévères présentent les critères suivants : **(Tableau 3)**

- ✓ Une neutropénie prolongée, supérieure à dix jours.
- ✓ La présence des comorbidités suivantes : hypotension, désorientation, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, mucite sévère, pathologie abdominale.
- ✓ Un cancer non contrôlé par le traitement.

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

Tableau 3. Risque d'infection sévère chez patient neutropénique.⁽³⁹⁾

	Risque élevé	Risque faible
Cancer	Leucémie aiguë, greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques	Tumeur solide ou Hémopathie en rémission complète
Durée neutropénie	> 7 jours	< 7 jours
Pathologies associées	Hypotension, trouble de la conscience, insuffisance rénale ou cardiaque ou hépatique	aucune
Type d'infection	Pneumonie, bactériémie	Infections possibles mais non documentées
Mucite	Présente	Absente
Réponse à l'antibiothérapie	Lente	Rapide

2.4 La greffe de cellules souches hématopoïétiques

Les complications infectieuses post greffe restent encore une préoccupation essentielle de l'équipe médicale.

La période post greffe comporte deux phases distinctes :

La première phase : immédiate (j0-j28) : est dominée par la neutropénie. La durée de celle-ci est en fonction du conditionnement qui entraîne une aplasie médullaire profonde et durable (12-18 jours). Les complications infectieuses sont essentiellement bactériennes.

Cependant, les manifestations infectieuses de cette période sont aussi liées :

- Au type de greffe : les infections sont moins graves en cas d'autogreffe que d'allogreffe.
- A la qualité du greffon : la moelle injectée traitée par agents chimiques ou immunologiques prolonge l'aplasie médullaire
- La présence d'une réaction greffon contre hôte (GVH) précoce dans ce cas qui est source de neutropénie et d'infections.
- Une complication infectieuse précoce (bactérienne, virale ou fongique) est susceptible de prolonger l'aplasie et de potentialiser le risque infectieux.
- Les non prises et les rejets précoces du greffon sont des situations dramatiques où le risque infectieux met en jeu chaque jour le pronostic vital du patient.

La deuxième phase : débute lors du rétablissement des polynucléaires (PN) (**j21-j28**). Elle est caractérisée par l'immunodépression tant humorale que cellulaire expliquant la fréquence des infections virales (infections au CMV) et des infections dues à des formes encapsulés de bactéries^(38,39).

2.5 La splénectomie

La rate est un organe lymphoïde secondaire qui joue un rôle protecteur contre l'infection et régulateur de l'immunité par sa capacité à relier l'immunité adaptative et innée.

Elle comprend trois zones anatomiques impliquées dans la lutte contre les agents pathogènes : la pulpe rouge, la pulpe blanche et la zone marginale.

La pulpe rouge, largement vascularisée, permet l'épuration bactérienne par les macrophages soit par reconnaissance directe de la bactérie non opsonisée ou plus souvent après opsonisation de la surface bactérienne.

La zone marginale contient les lymphocytes B à mémoire produisant les anticorps anti polysaccharides capsulaires bactériens permettant la phagocytose des bactéries encapsulées.

Ces deux fonctions appartiennent à l'immunité innée, alors que l'immunité adaptative se situe essentiellement dans la pulpe blanche où les anticorps spécifiques seront produits suite à l'interaction entre les lymphocytes B à mémoire de la zone marginale ou les cellules dendritiques et les lymphocytes T ou B.

Généralement, les bactéries opsonisées sont éliminées efficacement dans la rate et le foie. Les bactéries encapsulées sont faiblement opsonisées et sont éliminées uniquement au niveau de la rate. Cependant les patients splénectomisés sont particulièrement exposés aux infections à germes encapsulés (avec comme chef de file *Streptococcus pneumoniae* puis *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*).

La splénectomie expose les patients à un risque infectieux non négligeable d'incidence de 3,2% et de mortalité de 1,4.

Le syndrome septique post-splénectomie ou «Overwhelming Post Splenectomy Infection » (OPSI) étant la pathologie infectieuse la plus redoutée avec une mortalité de 50 à 70% en 48h caractérisée par un sepsis fulminant mortel dans plus d'un cas sur deux⁽⁴⁰⁾.

2.6 Autres facteurs

2.6.1 Age

Surtout âge extrême

Avant 1 an : les nouveau-nés et beaucoup plus les prématurés, dont le système immunitaire est immature⁽⁴¹⁾.

Après 65 ans : une polymédication, des affections chroniques concomitantes et une défense immunitaire amoindrie⁽⁴²⁾.

2.6.2 Altération des barrières cutané- muqueuses

Due à la toxicité de certains médicaments responsable des mucites bucco-pharyngées et gastro-intestinales (chimiothérapie, radiothérapie et thérapie ciblée)⁽⁴³⁾.

2.6.3 Les corticoïdes

Ils sont largement utilisés en oncohématologie grâce à leurs effets anti-inflammatoires, antiémétiques et immunosuppresseurs.

Néanmoins, leur effet immunosuppresseur expose les patients à un risque accru aux infections (aspergillose, cytomégalovirus, tuberculose ...), suite à une atteinte de la fonction phagocytaire et un déficit de l'immunité cellulaire et humorale⁽⁴⁴⁾.

2.6.4 Mise en place des dispositifs invasifs

Ces dispositifs sont indispensables pour la prise en charge des patients. Cependant, ils sont associés à un risque infectieux non négligeable (60% des infections associées aux soins auraient pour origine un dispositif invasif).

Les bactériémies liées aux cathéters vasculaires, les infections urinaires associées au sondage vésical et les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sont les plus fréquentes⁽⁴⁵⁾.

3. Les principaux types d' infections

Les manifestations infectieuses sont une des principales problématiques posées par le patient atteint d'une maladie hématologique maligne. Elles sont nombreuses car chaque hémopathie maligne a une immunodépression spécifique majorée par celle engendrée par le traitement dont les infections bactériennes sont les plus fréquentes⁽⁴⁶⁾.

3.1 Les infections bactériennes

Les infections bactériennes restent toujours une préoccupation constante en oncohématologie, du fait de leur gravité potentielle. Malgré les progrès considérables de la thérapeutique anti-infectieuse, elles restent une cause majeure de mortalité chez ces malades.

Les germes les plus fréquents sont les bacilles à Gram négatif (*Escherichia Coli*, *klebsiellapneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*) et les infections à cocci à Gram positif CGP (staphylocoques à coagulase négative SCN, streptocoques viridans....)⁽⁴⁷⁾. Les autres bactéries à Gram positif impliquées sont des entérocoques, mais aussi des streptocoques non hémolytiques. (Figure 1)

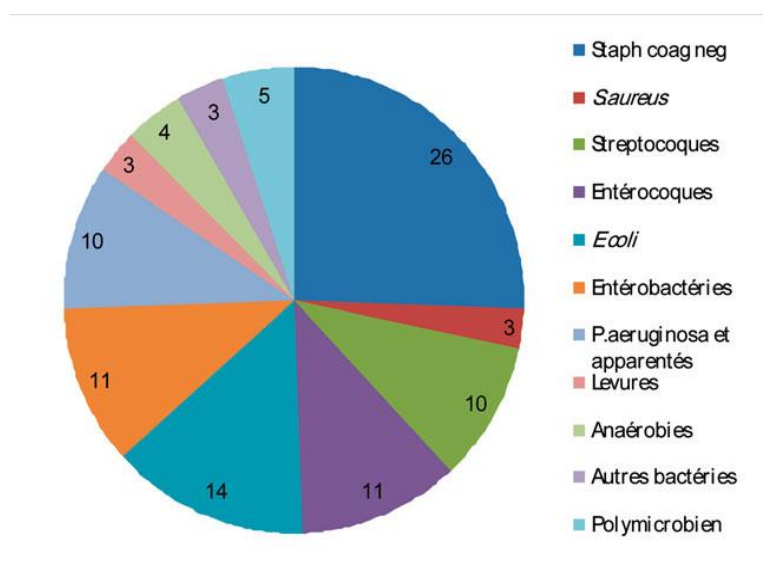


Figure 1 . Répartition des micro- organismes en cause au cours de 218 épisodes bactériémiques ou fongémiques survenus chez des patients d’hématologie hospitalisés à l’Institut Gustave-Roussy.

Les chiffres expriment la répartition des germes ou des catégories de germes en pourcentages⁽⁵⁾.

Depuis une vingtaine d'années, on observe une nette progression des CGP et une régression des BGN^(48,49) due à l’instauration d’une antibiothérapie systématique empirique à large spectre par bêta-lactamines (BL) au cours des neutropénies fébriles que l’on a constaté une diminution des infections à BGN, avec l’émergence concomitante des infections à CGP⁽⁵⁰⁾.

Au cours des épisodes bactériémiques, les bactéries à Gram positif sont retrouvées dans 70% des cas, les bactéries à Gram négatif isolées dans 30%⁽⁵¹⁾.

Parmi les bactéries à Gram positifs, les SCN sont aujourd'hui plus fréquents incluant les *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.warneri*, et *S.hominis*. Les infections à *S.aureus* sont plus rares, mais d'un pronostic nettement plus péjoratif notamment lorsqu'il s'y associe des localisations pulmonaires.

Les streptocoques surtout du groupe *viridans*, représentent la deuxième cause des septicémies d'évolution rapidement fatale⁽⁵²⁾.

Les infections à pneumocoques sont favorisées par des antécédents de splénectomie ou par une hypogamma globulinémie. La maladie de Hodgkin et le myélome multiple sont les cancers qui exposent le plus aux infections à pneumocoques⁽⁵³⁾.

Les infections par CGP sont favorisées par l'utilisation d'une voie veineuse centrale, la neutropénie profonde et durable, la présence des lésions de mucite oro-pharyngée⁽⁵²⁾ et l'utilisation des quinolones en prophylaxie⁽⁵⁰⁾.

Parmi les entérobactéries, *E.coli* et la *Klebsiella* sont les plus fréquentes. Les BGN non fermentants sont représentés par *Pseudomonas aeruginosa* et sont fréquemment multi-résistants, représentant un tiers des cas dans une étude italienne récente⁽⁵⁴⁾. Les patients hospitalisés à plusieurs reprises sont plus exposés à l'infection par ces germes nosocomiaux multi-résistants. La mortalité attribuable aux BGN reste en revanche élevée, en particulier dans les cas de *P. aeruginosa* et chez les patients leucémiques. Les BGN multi-résistants représentent entre 10 et 20% des bactériémies⁽⁶⁰⁾ avec un risque de mortalité plus élevé par rapport aux infections par des BGN non multi-résistants⁽⁵⁵⁾.

D'après une étude qui a été réalisée dans le service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, Cent soixante-deux isolats d'hémocultures ont été inclus, les CGP ont représenté 60,34% et les bacilles à Gram négatif 24,14%. La prédominance des CGP est en accord avec les résultats de l'EORTC (International antimicrobial therapy cooperative group)⁽⁵⁶⁾. **(Tableau 4)**

Tableau 4 . Répartition par espèces et groupe d'espèces bactériennes des isolats du service d'hématologie clinique⁽⁶¹⁾.

Espèces et groupe d'espèces bactériennes	Fréquence	Pourcentage
<i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	22	39
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	16
<i>Bacillus spp</i>	7	12
<i>Escherichia coli</i>	5	9
<i>Candida albicans</i>	2	4
<i>Klebsiellapneumoniae</i>	4	7
<i>Micrococcus spp</i>	2	4
<i>Streptococcus spp</i>	2	4
<i>Acinetobacterspp</i>	1	2
<i>Klebsiellaoxytoca</i>	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2
<i>Stenothrophomonasmaltophila</i>	1	2
Total	57	100

L'infection à *Clostridium* est la première cause d'infections et de diarrhées nosocomiales aux Etats-Unis. Son incidence a récemment augmenté en Europe et en Amérique du Nord. Les patients d'hématologie cumulent de nombreux facteurs de risque pour cette infection: âge avancé, hospitalisations prolongées, exposition prolongée et répétée aux antibiotiques à large spectre, chimiothérapie et traitement par inhibiteur de pompe à protons^(57,58).

Au total, malgré la proportion croissante d'infections à bactéries à Gram positif, les germes exposant à un risque vital immédiat sont principalement les BGN. Il est donc essentiel que l'infection soit rapidement reconnue et traitée.

3.2 Les infections fongiques

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

De nombreux agents fongiques opportunistes sont responsables de mycoses profondes gravissimes. Les maladies hématologiques et la greffe de cellules souches hématopoïétiques constituent des terrains favorisant ces infections.

Elles sont représentées essentiellement par les candidémies et les aspergilloses invasives (AI)⁽⁵⁹⁾. Toutefois, l'infection par d'autres germes est possible : des mycoses dues à

d'autres champignons filamenteux tels que les mucorales, *Fusarium* sp, *Scedosporium* sp, ou d'autres⁽⁶⁰⁾. (Figure 2)

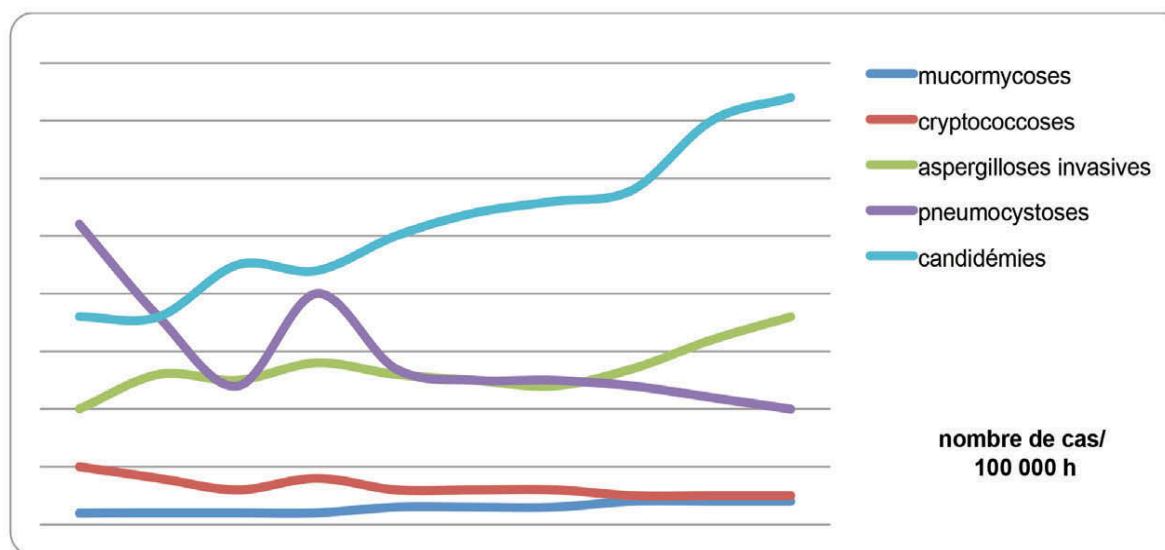


Figure 2 . Incidence des infections fongiques invasives en France (2001-2010)⁽⁶⁴⁾

Les IFI restent redoutables avec une mortalité élevée qui est estimée à 30% dans les candidémies et les aspergilloses et à 50% dans les mucormycoses. Celles-ci concernent essentiellement le patient neutropénique et le patient immunodéprimé après allogreffe^(60,61). *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment impliquée dans les IFI (56% des cas)⁽⁶²⁾. D'autres espèces sont également isolées (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* et *C. kefyr*). La majorité de ces espèces sont retrouvées dans les voies digestives et le tractus urogénital⁽⁵⁹⁾. (Figure 3).

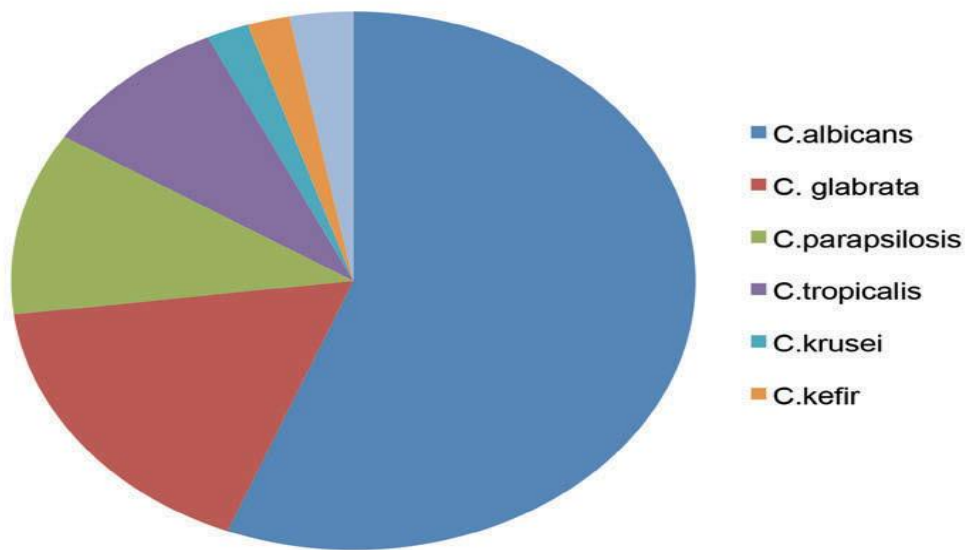


Figure 3 . Distribution des espèces de *Candida* isolées des candidémies⁽⁶⁴⁾.

La porte d'entrée dépend des facteurs de risque propres à l'hôte et de la spécificité des diverses espèces de *Candida*. Même si la porte d'entrée est souvent impossible à confirmer, il apparaît que la contamination est principalement endogène à point de départ digestif (*Candida tropicalis*), cutané (*Candida parapsilosis*) ou génito-urinaire (*Candida glabrata*).

Les patients d'oncohématologie peuvent cumuler plusieurs facteurs de risque de candidose : la neutropénie profonde et prolongée, la présence de voies veineuses (surtout cathéters centraux), la présence de lésions muqueuses chimio-induites, une corticothérapie prolongée et l'utilisation fréquente d'une antibiothérapie à large spectre ont été décrits comme des facteurs de risque de candidoses⁽⁶³⁾. La mortalité suite à une candidémie peut atteindre 40%.

L'influence d'une pré-exposition aux antifongiques (fluconazole, caspofungine) est un élément important de l'émergence de certaines espèces⁽⁵⁹⁾. **(Figure 4).**

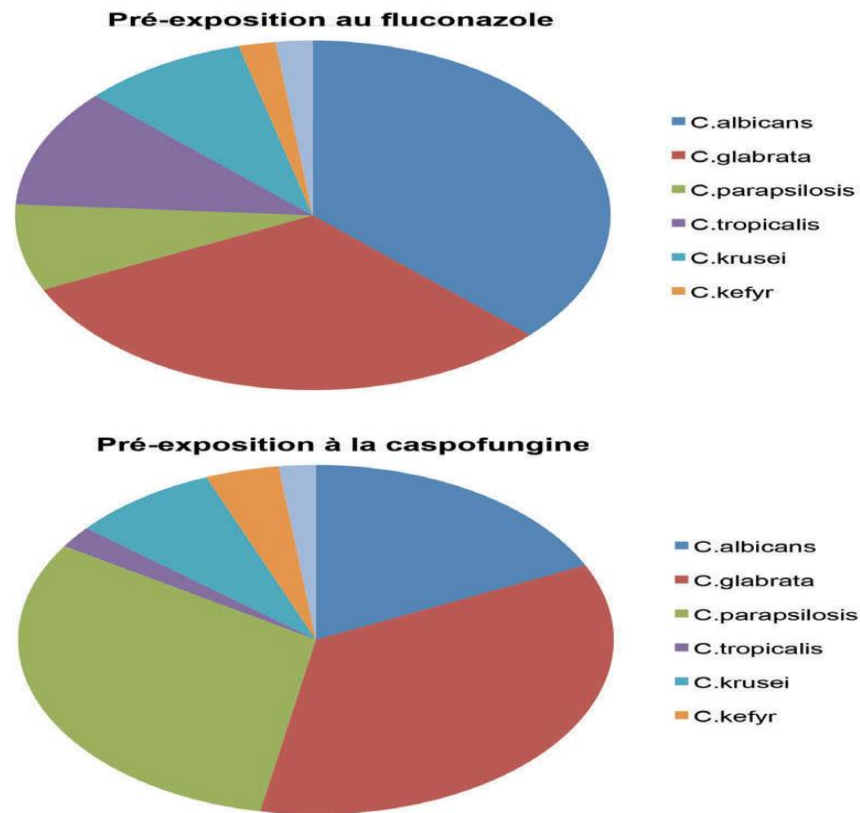


Figure 4 . Distribution des espèces de *Candida* en fonction d'une pré-exposition aux antifongiques⁽⁶⁴⁾

Ces infections sont soit localisées (candidose buccale par exemple) soit invasives. Les candidoses invasives regroupent les candidémies et les candidoses disséminées avec une atteinte des organes profonds comme la candidose hépatosplénique⁽⁶⁴⁾.

Chez les neutropéniques, Une candidose invasive peut être caractérisée par un début brutal avec l'installation d'un syndrome septique sévère (fièvre élevée mal tolérée, frissons, hypotension artérielle) mais le plus souvent, le diagnostic est souvent évoqué devant une fièvre persistante sous antibiothérapie à large spectre.

En cas de candidémies, il est impératif de rechercher des atteintes oculaires, cutanées ainsi que hépatosplénique.

L'aspergillose invasive est la plus fréquente des infections invasives à champignons filamenteux⁽⁵⁹⁾. **(Figure 5).**

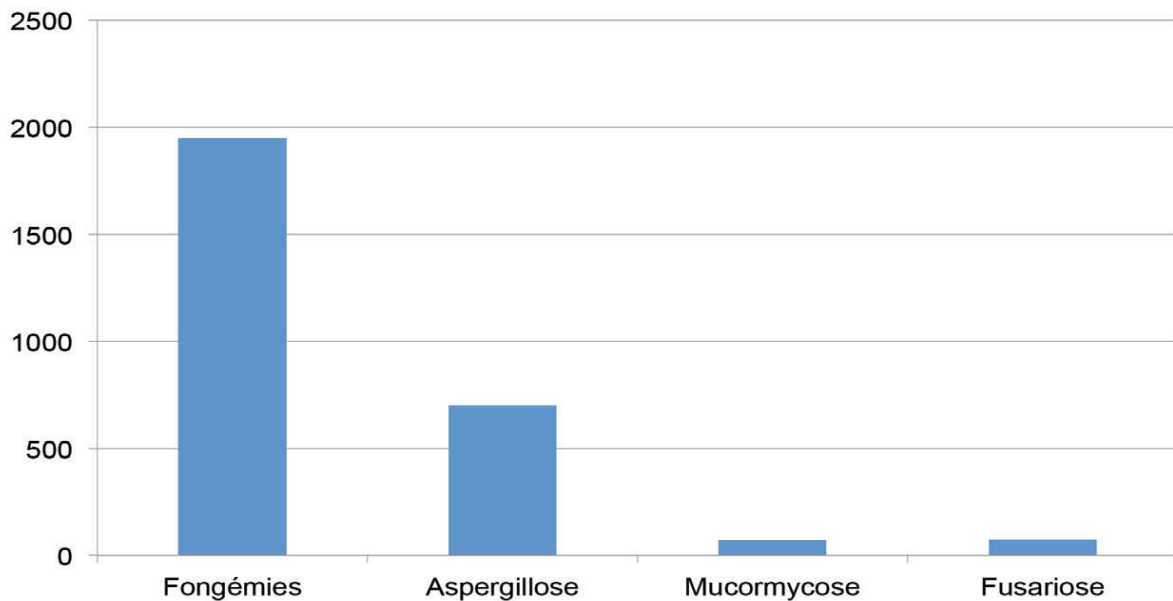


Figure 5 . Répartition des cas d'infections invasives à champignons filamenteux (données RESSIF 2012-2014)⁽⁶⁴⁾

La contamination aspergillaire se fait par l'inhalation des spores disséminées dans l'environnement. De plus, le nombre de spores en suspension dans l'air augmente considérablement lors de travaux de rénovation, de construction ou de démolition. *Aspergillus fumigatus*, est l'espèce la plus fréquemment trouvée en pathologie humaine (> 80 %), D'autres espèces sont couramment rencontrées comme *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans* et *Aspergillus terreus*^(60,65).

Les facteurs de risques de l'AI sont multiples mais la neutropénie représente le facteur favorisant principal, la corticothérapie à posologie élevée et prolongée et d'autres immunosuppresseurs (anticorps monoclonaux, les anti-TNF α ...), la chimiothérapie cytotoxique, le dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles ou des macrophages, la transplantation de CSH et les allogreffes^(65,66).

Le risque d'Aspergillose Invasive est de 2 à 5% dans les hémopathies malignes non greffées, surtout les LAM et tous types de leucémies aiguës en rechute ; elle est plus faible dans les lymphomes. Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le risque AI est de 5 à 10%. Dans les autogreffes, ce risque est inférieur à 2%^(67,68).

La forme clinique la plus redoutée est l'aspergillose pulmonaire invasive, notamment chez les sujets neutropéniques. Elle touche plus de 7,5% des infections post chimiothérapiques pour les patients atteints de leucémies.

D'autres infections fongiques telles que Fusariose, Zygomycoses (surtout l'ordre des mucorales) et Scedosporioses peuvent être rencontrées chez la population d'hématologie⁽⁶⁰⁾.

3.3 Les infections virales

En hématologie, les infections virales sont rencontrées après greffe des cellules souches hématopoïétiques, mais aussi au cours des traitements de leucémie aigue, de maladie de hodgkin ou lors de l'utilisation des médicaments très immunosuppresseurs (Fludarabine, Cyclosporine ou corticoïde). La gravité des infections virales est proportionnelle au degré du déficit immunitaire cellulaire.

Les virus en cause sont essentiellement les virus du groupe herpès : Herpès simplex virus (HSV), virus varicelle-zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV). Les virus respiratoires classiques (virus respiratoire syncytial (VRS), les virus influenzae et parainfluenzae) sont aussi responsables d'infections chez les sujets immunodéprimés⁽⁶⁹⁾.

L'infection à HSV survient en général au stade précoce de la greffe. L'excrétion orale d'HSV₁ est brutale contrairement à l'HSV₂, ce sont des réinfections endogènes asymptomatiques mais elles se traduisent parfois par des lésions cutané-muqueuses extensives. Les localisations les plus fréquentes sont oropharyngées, périnéales, système nerveux central et hépatiques. Des localisations œsophagiennes sont responsables de dysphagie et de vomissements. L'atteinte pulmonaire est possible⁽⁷⁰⁾.

Le VZV peut causer une dissémination viscérale chez les patients immunodéprimés spécialement après allogreffe. La médiane de survenue des infections à VZV se situe à 5 mois post greffe⁽⁷⁰⁾.

Le risque de cytomégalovirus est augmenté jusqu'à un an post greffe de moelle. Il s'agit d'une affection relativement fréquente surtout s'il existe une GVH et ou un traitement immunosuppresseur prolongé. L'infection se manifeste le plus souvent sous forme pulmonaire, hépatique et gastro-intestinale. Les atteintes pulmonaires ou hépatiques peuvent être sévères.

En période d'épidémie saisonnière, les gripes A et B sont fréquentes et doivent être recherchées, il en est de même des autres virus respiratoires (VRS, para-influenza).

Le VRS et les virus parainfluenzae peuvent causer des infections sévères voire fatales du tractus respiratoire inférieur chez les patients allogreffés.

La grippe représentait la majorité des virus respiratoires isolés dans 10 à 50% des épisodes infectieux respiratoires chez les patients d'oncohématologie. Elle occupe avec le VRS une place importante parmi les viroses respiratoires chez ces patients⁽⁷¹⁾. Les infections à virus influenza A ou B sont fréquentes en Hiver, elles sont d'acquisition nosocomiale ou communautaire. Elles peuvent se compliquer de pneumopathie. La mortalité est de 0 à 40%⁽⁷⁰⁾

Les hépatites virales peuvent être très graves. C'est une manifestation fréquente en cancérologie essentiellement en rapport avec un traitement par Rituximab, une transplantation de moelle ou encore les transfusions sanguines que les patients doivent recevoir assez souvent. Ceci implique la recherche des marqueurs de l'hépatite B et C chez tous ces patients et une surveillance régulière du bilan hépatique⁽⁷²⁾.

3.4 Les infections parasitaires

Les infections parasitaires représentées par la toxoplasmose, pneumocystose et l'anguillulose, quoique moins fréquentes, peuvent être responsables d'atteintes graves dans un terrain d'immunodépression.

Les infections à pneumocystose et toxoplasmose ne sont pratiquement rencontrées que chez les allogreffés de la moelle osseuse.

Pour la pneumocystose, il s'agit d'une infection par un parasite pulmonaire : *pneumocystiscarinii* qui survient chez les malades immunodéprimés sous chimiothérapie intensive.

La Toxoplasmose résulte dans la plupart des cas de la réactivation d'une infection latente ou plus rarement d'une primo-infection après greffe d'un donneur séropositif vers un receveur séronégatif. Le tropisme de *Toxoplasma gondii* est surtout cérébral responsable d'abcès ou d'encéphalites diffuses mais aussi volontiers disséminé (pulmonaire ou cardiaque). La toxoplasmose pulmonaire se traduit par une pneumopathie fébrile dyspnéisante évoquant la pneumocystose. Dans la plupart des cas, l'évolution est fatale en

quelques jours avec l'aggravation rapide des symptômes pulmonaires et la survenue fréquente d'un état de choc.

Les éléments influençant le pronostic sont le site de l'infection (meilleur pronostic en cas d'atteinte cérébrale isolée), le délai de survenue après greffe (meilleur pronostic après le centième jour post-greffe), et le conditionnement prégreffe.

La fréquence de la toxoplasmose a nettement diminué depuis la mise en œuvre de mesures prophylactiques communes avec celles de la pneumocystose⁽⁷³⁾.

L'anguillulose est favorisée par l'ID, en particulier la corticothérapie prolongée à dose élevée⁽⁷⁴⁾. L'anguillulose maligne disséminée touche en priorité poumons et tube digestif. En effet, les larves entraînent dans leur migration tissulaire et circulatoire des entérobactéries (surtout *E. coli* et *Klebsiella*) occasionnant bactériémies, chocs septiques, péritonites, méningites, endocardites, pneumopathies et abcédations en divers points du corps⁽⁷⁵⁾.

L'anguillulose est une infection curable où la mortalité peut être réduite en présence d'un diagnostic précoce et d'une thérapeutique appropriée.

4. Diagnostic d' infections

La survenue d'une fièvre chez le patient immunodéprimé doit faire évoquer en premier lieu une infection dont il faut s'efforcer d'identifier l'origine sans en retarder la prise en charge et mettre en place une antibiothérapie (voire un traitement antiviral et/ou antifongique) probabiliste. La nature, la durée et l'urgence de ce traitement sont dépendantes de la sévérité et de la cause du processus infectieux, du type et de la profondeur de l'immunodépression et du terrain du patient⁽⁷⁶⁾.

4.1 Neutropénie fébrile

La neutropénie fébrile NF chimio-induite est une urgence très fréquemment rencontrée en oncohématologie, elle survient chez environ 70 % des patients traités pour une hémopathie maligne⁽⁷⁷⁾.

Selon l'Infectious diseases society of America (IDSA), la neutropénie fébrile est définie par une température orale $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en une seule prise, ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à deux prises d'une heure d'intervalle associée à un compte de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1000 éléments/ mm^3 avec diminution prévisible à 500/ mm^3 ou moins dans les 48H.

Pour la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), il s'agit d'une fièvre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ en une seule prise, ou $> 38^{\circ}\text{C}$ en deux prises à deux heures d'intervalle, associée à un compte de PNN $< 0,5 \text{ G/l}$ ou pouvant le devenir. Le risque d'infection devient majeur si les PNN sont $< 0,1 \text{ G / l}^{(78)}$.

La prise en charge de la NF repose sur⁽⁷⁹⁾.

- **L'anamnèse initiale** doit s'enquérir du type et de la date du dernier traitement oncologique et de l'existence d'une prophylaxie par facteurs de croissance granulocytaire ou par antibiotique. Il est important de vérifier les antécédents microbiologiques du patient, notamment à la recherche de germes résistants aux antibiotiques, et de tenir compte d'une éventuelle hospitalisation récente.

La première étape est de détecter rapidement des signes d'instabilité hémodynamique nécessitant une prise en charge immédiate et spécifique dans une unité de soins intensifs.

- **L'examen clinique** rigoureux doit ensuite rechercher un foyer infectieux potentiel. Les patients sont souvent peu symptomatiques en cas de NF, particulièrement lorsqu'ils sont sous corticothérapie chronique. Il est important de réaliser une auscultation pulmonaire (recherche de fins crépitants), une palpation de l'abdomen (recherche d'une défense), d'examiner les cathéters veineux, la peau et les muqueuses (recherche d'une mucite) et la région péri-anale.

- **Les examens complémentaires :**

- ✓ Une biologie sanguine avec un hémogramme, un bilan de coagulation, l'évaluation des fonctions rénale et hépatique et un dosage de protéine C réactive (CRP).
- ✓ Deux paires d'hémoculture, simultanément par ponction veineuse périphérique et au niveau du cathéter veineux central (CVC).
- ✓ Une radiographie thoracique face/profil.
- ✓ Une culture d'urine et si possible une analyse des expectorations et des selles.
- ✓ Toute lésion cutanée devra faire l'objet d'un prélèvement bactériologique, de même que tous les éventuels sites chirurgicaux récents.
- ✓ Une ponction lombaire en présence de signes de méningite.

En cas de neutropénie profonde et/ou prolongée, particulièrement en cas de leucémie aiguë ou après une allogreffe de cellules souches, un scanner thoracique est recommandé, suivi

d'un lavage broncho-alvéolaire si un foyer pulmonaire est détecté, en recherchant en particulier, une aspergillose invasive. Une recherche de l'antigène galactomannane d'*Aspergillus* peut aussi être demandée avant le début des traitements.

Les épisodes fébriles sont décrits selon la classification internationale suivante : **(Figure 6)**

- **Les fièvres microbiologiquement documentées** : qui sont séparées en deux grandes catégories : les bactériémies et les fongémies. Les foyers infectieux sont microbiologiquement documentés (25 à 30%).
- **Les fièvres cliniquement documentées** : définies par la présence d'un foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique de certitude, quelle que soit la cause de l'absence de documentation, ils représentent 25 à 30%.
- **Les fièvres inexplicables** : correspondent à la présence d'une fièvre isolée, sans documentation microbiologique et sans foyer infectieux clinique⁽⁸⁰⁾.

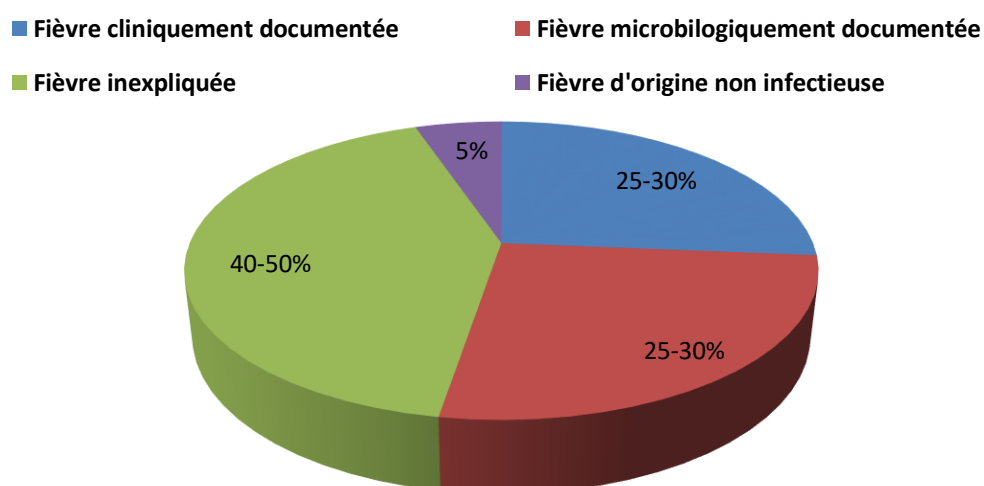


Figure 6 .Nature des épisodes fébriles chez patient neutropénique⁽⁵⁰⁾.

4.2 Score pronostique

Le score du MASCC (Multinational association for supportive care in cancer) est l'algorithme le plus utilisé pour réaliser une estimation du risque de survenue d'une complication grave au cours des neutropénies fébriles chimio-induites.

Cette évaluation permet de déterminer s'il s'agit d'un patient à bas risque⁽⁷⁸⁾⁽⁸¹⁾ (PBR)(probabilité de complication sévère < 10% et de décès<1%) ou à haut risque (PHR)⁽⁷⁷⁾.

Ce score prend en compte huit facteurs de risque indépendants de survenue d'une complication infectieuse. (Tableau 5)

Les patients présentant un score MASCC strictement inférieur à 21 sont considérés comme étant à haut risque et doivent être hospitalisés systématiquement afin de débiter une antibiothérapie en urgence. Les patients présentant un score MASCC supérieur ou égal à 21 sont considérés comme à bas risque. En l'absence d'autres facteurs de risque (isolement social, éloignement par rapport à un centre hospitalier, gravité clinique. . .) ils peuvent être pris en charge en ambulatoire, avec l'initiation rapide d'une bi-antibiothérapie orale et une surveillance minimale de 4 heures par leur médecin⁽⁸²⁾.

Tableau 5 . Score MASCC⁽⁸⁸⁾

Symptômes absents ou mineurs	5
Symptômes modérés	3
Absence d'hypotension	5
Absence de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	3
Tumeur solide ou hémopathie maligne en l'absence d'infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au moment de l'apparition de la fièvre	3
Age < 60 ans	2

5. Stratégie thérapeutique

Au moment de la prise en charge, une analyse précise des différents traitements anti-infectieux déjà reçus est indispensable. Il peut s'agir de traitements prophylactiques ou empiriques (probabilistes). Cette analyse permet d'écartier des diagnostics étiologiques et de guider la prise en charge thérapeutique.

5.1 Le traitement prophylactique

5.1.1 Antibiotiques

Le traitement prophylactique par des antibiotiques est un sujet très controversé^(83,84). Une revue et une méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés constatent une réduction de la mortalité pour les patients neutropéniques prenant une antibioprofylaxie par des

fluoroquinolones. De plus, le nombre d'épisodes fébriles et d'infections fongiques diminuent de manière significative^(83,84).

Le principal effet secondaire d'une antibioprofylaxie au fluoroquinolone est l'augmentation des résistances des bactéries aux antibiotiques. Il existe un risque de sélection, par exemple des *E. Coli* résistant aux fluoroquinolones.

L'antibioprofylaxie par fluoroquinolone peut être mise en place chez un patient qui présentera une neutropénie profonde (PNN < 0.5 G/L) et prolongée (> 7 jours). Il faut par conséquent obligatoirement suivre le développement des bactéries résistantes aux fluoroquinolones.

5.1.2 Antiviraux

Une prophylaxie antivirale est recommandée par Acyclovir pour éviter les herpes virus durant les autogreffes, les allogreffes hématopoïétiques, les chimiothérapies intensives des leucémies aiguës et des lymphomes de haut grade. L'utilisation de cette prophylaxie permet une baisse de la morbidité mais pas de gain de survie⁽⁸⁵⁾.

Une prophylaxie antivirale par Acyclovir est également recommandée dans les traitements des LLC comportant des corticoïdes et des analogues de purines, les traitements du myélome multiple comportent des corticoïdes à fortes doses et du Bortézomib⁽²²⁾⁽³⁴⁾⁽⁹¹⁾.

5.1.3 Antifongiques

Selon l'IDSA et l'European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), la prophylaxie antifongique est recommandée chez des patients avec une neutropénie profonde (PNN < 0.5 G/L) et prolongée (> 7 jours)⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾.

Une prophylaxie anti infection à *Candida* par Fluconazol, est recommandée chez les patients en cours d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il est aussi recommandé d'instaurer un traitement par Posaconazole lors de la GVH aiguë ou chronique après l'allogreffe.

Une prophylaxie anti *Aspergillus* est également proposée pour des patients de plus de 13 ans, atteints de myélodysplasie ou de leucémie aiguë, présentant un fort risque d'aspergillose. On propose la prophylaxie par Posaconazole.

La prophylaxie de la pneumocystose par Cotrimoxazole est proposée pour les patients traités par RCHOP dans le cadre d'un lymphome B à grandes cellules^(89,90), les patients

sous analogues nucléosidiques⁽²²⁾ et lors de la prise en charge des myélomes multiples sous fortes doses de corticothérapie⁽³⁴⁾.

Une prophylaxie par Cotrimoxazole est nécessaire lors du traitement des LAL, la greffe de moelle, patients sous analogue de purine⁽⁹¹⁾.

5.2 Le traitement empirique (probabiliste)

5.2.1 Antibiotiques

- **Patients à haut risque**

Selon IDSA, le traitement antibiotique empirique est recommandé chez les patients atteints d'une neutropénie profonde (PNN < 0.5 G/L) et prolongée (> 7 jours) afin de prévenir la morbidité et mortalité dues aux infections bactériennes^(87,92).

À l'heure actuelle, il est recommandé de débiter une antibiothérapie de large spectre avec un agent anti-pseudomonas comme la Pipéracilline-tazobactam ou la Céfépime ou les carbapénèmes dès l'apparition de la fièvre et après les prélèvements biologiques réalisés. L'ajout d'un anti CGP comme la Vancomycine est recommandé si on suspecte une infection sur cathéter, une infection du tissu cutané ou sous cutané.

On ajuste le traitement en fonction de la documentation microbiologique ou des signes cliniques présentés par le patient.

Pour les fièvres inexplicées, on peut modifier le traitement empirique initial. On peut ajouter un antifongique si la fièvre persiste après 5 jours de l'instauration d'une antibiothérapie de large spectre. (**Annexe 1**)

Le traitement est prescrit en fonction de la documentation microbiologique et du site atteint, mais il est maintenu jusqu'à l'augmentation des PNN > 0.5 G/L.

Pour les fièvres inexplicées, il est nécessaire de continuer le traitement jusqu'à la récupération des PNN à un taux > 0.5 G/L.

- **Patients à faible risque**

Les patients présentant une neutropénie fébrile de courte durée ; PNN < 0.5 G/L pour une durée de moins de 7 jours, recevront une antibiothérapie orale ou intraveineuse en fonction de leur état clinique^(87,92).

5.2.2 Antiviraux

La prophylaxie anti virale est entamée dès le traitement d'induction des leucémies aigues.

Si le patient présente des risques élevés de réactivation de l'Herpes virus (mucite de grade 2 à 4), on administre de l'Acyclovir en intraveineux jusqu'à la sortie d'aplasie⁽⁸⁵⁾.

5.2.3 Antifongiques

Le traitement antifongique empirique est recommandé pour les patients à haut risque présentant une fièvre persistante ou récurrente après 5 jours d'antibiotiques de large spectre.

Les patients à risque faible (PNN < 0.5 G/L pour une durée de moins de 7 jours) ne nécessitent pas un traitement antifongique empirique^{(92,97)(93,98)(93,94)}.

5.3 Le traitement curatif (lors d'une infection documentée)

5.3.1 Antibiotiques

On ajuste le traitement et sa durée en fonction de la documentation microbiologique ou des signes cliniques présentés par le patient. Il est maintenu jusqu'à l'augmentation des PNN > 0.5 G/L.

5.3.2 Antiviraux

On augmente les doses des perfusions d'Acyclovir au besoin en fonction de l'atteinte par HSV ou VZV⁽⁸⁵⁾.

Pour une réactivation CMV et une infection à CMV, on débute un traitement par Ganciclovir intraveineux puis par Valganciclovir per os⁽⁸⁵⁾.

5.3.3 Antifongique

Le traitement de l'aspergillose invasive dans les leucémies aiguës avec une neutropénie fébrile et les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques est le Voriconazole ou l'Amphotéricine B liposomale.

Lors du traitement des candidoses invasives dans les leucémies aiguës avec une neutropénie fébrile et les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, on peut administrer soit Caspofungine, la Micafungine ou l'Amphotéricine B liposomale⁽⁹⁴⁾.

Partie Pratique

Problématique

Le cancer ; ou la maladie du siècle, a connu durant ces dernières décennies une incidence de plus en plus augmentée, parallèlement au développement que connaît les différents aspects de la vie humaine et dont les hémopathies malignes occupent une grande partie.

Les hémopathies malignes sont cliniquement caractérisées par une multitude de syndromes mais dont le plus commun et le plus retrouvé est bien le syndrome infectieux dû à une dysfonction des mécanismes immunitaires inhérente à la maladie primaire mais encore aggravé par le traitement de celle-ci et principalement par les protocoles de chimiothérapie qui induisent une immunodépression.

Cette immunodépression qui a abouti à l'émergence des pathologies infectieuses chez les patients souffrant d'hémopathies malignes, représente un souci majeur à la fois aux médecins et aux patients car c'est une cause majeure de morbidité et de mortalité.

Alors, quels sont les facteurs de risque des complications infectieuses en oncohématologie ?

Quelles sont les hémopathies malignes les plus exposantes à ce type de complications ?

Et, est ce que la différence des stratégies thérapeutiques, des protocoles et des lieux de traitement influence le risque de survenue de ces infections ?

1. Les objectifs

1.1 Objectif primaire

Déterminer l'incidence des infections chez les patients atteints d'une hémopathie maligne et sous traitement antinéoplasique.

1.2 Objectifs secondaires

Déterminer l'incidence spécifique des infections selon :

- ✓ La néoplasie sous-jacente.
- ✓ Le traitement antinéoplasique donné.

Patients
et
Méthodes

Patients et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective uni-centrique, des épisodes infectieux survenus à la suite d'un traitement antinéoplasique chez des patients suivis pour une hémopathie maligne.

2. Population étudiée

Les patients ayant une hémopathie maligne et qui sont sous traitement antinéoplasique du service d'hématologie du CHU et de centre de lutte contre le cancer de Tlemcen du Janvier au Avril 2018.

3. Critères d'inclusion

- Les patients atteints d'une hémopathie maligne.
- Les patients bénéficiés du traitement antinéoplasique, Chimiothérapie (**Annexe 2**) et ou thérapie ciblé et ou radiothérapie.
- Les Patients âgés de plus de 16 ans.

4. Critères de non inclusion

- Les patients ayant des infections avant le diagnostic.
- Les patients perdus de vue juste après le diagnostic.
- Les patients transférés à un autre centre.
- Les patients ayant terminé leurs traitements.
- Les patients qui sont en abstention thérapeutique durant la période d'étude.

5. Critères de diagnostic d'infections

L'infection est définie à partir de :

- Une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ en une seule prise ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à deux prises d'une heure d'intervalle (la température doit être prise au niveau de l'aisselle ou au niveau de la bouche).

- La recherche d'un foyer infectieux potentiel. Il est important de réaliser une auscultation pulmonaire (recherche de fins crépitants), une palpation de l'abdomen (recherche d'une défense), d'examiner les cathéters veineux, la peau et les muqueuses (recherche d'une mucite) et la région péri-anale.
- Elimination des fièvres d'origine non infectieuse (chimiothérapie, transfusion, corticothérapie).

6. Collecte des données

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire durant la consultation (**Annexe 3**), permettant de préciser :

- **L'identité du patient** : nom, prénom, âge, sexe et niveau socio-économique.
- **Diagnostic de pathologie sous- jacente** : date de diagnostic, type d'hémopathie maligne, le traitement antinéoplasique, les antécédents médicaux et chirurgicaux et lieu de traitement (hospitalisé ou hôpital du jour).
- **Les données anamnestiques** :
 - Phase de traitement.
 - Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et l'apparition de fièvre.
 - Le traitement prophylactique.
- **Les données cliniques** :
 - Les signes fonctionnels : respiratoires, digestifs, urinaires, ORL...
 - L'examen clinique.
- **Les données biologiques** :FNS (taux de PNN à la recherche d'une neutropénie), bilans infectieux (Hémocultures, examen cyto bactériologique des urines, prélèvement de pus et des crachats.....).
- **Les examens radiologiques** :TTX.
- **Sérologie** :HBs, HIV,HCV et syphilis.
- **Scanner thoracique et sinusal.**
- **Echographie abdominale.**

- **L'évolution des patients.**
- **La durée d'hospitalisation.**

7. Analyse statistique

Toutes les données recueillies sont codées et saisies sur Excel (Microsoft Office2007). L'analyse des données est réalisée à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm écart type.

Les associations simples ou multiples entre les différentes variables ont été testées au seuil de 5% au moyen des tests de comparaison de Khi² de Person et F de Fisher. La différence était significative pour $p < 0,05$.

Résultats

Résultats

1. Etude de la population générale

1.1 L'effectif de notre étude

Notre étude a concerné 164 patients présentant une hémopathie maligne et bénéficiant d'un traitement antinéoplasique.

1.2 La répartition de la population selon le sexe

Parmi les patients inclus, 84 étaient des hommes et 80 étaient des femmes, soit un sexe ratio de 1,05 (voir figure 7).

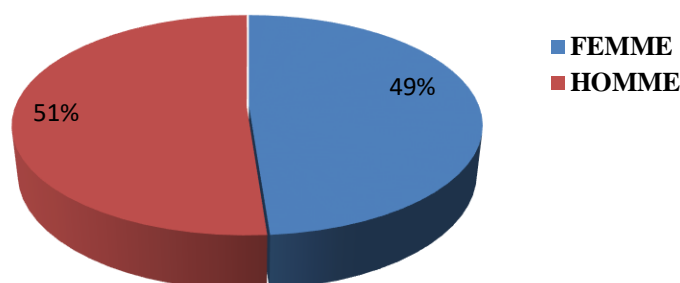


Figure 7 .Répartition de la population selon le sexe

1.3 La répartition de la population selon l'âge

L'âge des patients variait entre 16 et 90 ans, avec un âge moyen de 58,8 ans \pm 16,17 et un âge médian de 56,5 ans (voir tableau 6).

Tableau 6 . Répartition de la population selon l'âge

Age	Moyen	Médian	Minimum	Maximum
Valeur	54,80	56,50	16	90

1.4 La répartition de la population selon le niveau socioéconomique

Pour le niveau socioéconomique, 143 patients ont un niveau moyen, 9 patients à un niveau défavorable et 12 patients ont un niveau élevé (voir figure 8).

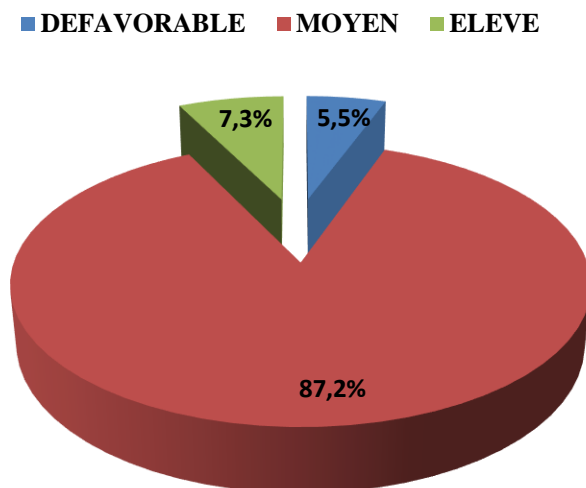


Figure 8 . Répartition de la population selon le niveau socioéconomique

1.5 La répartition de la population selon les antécédents médicaux

Parmi les 164 patients, 82 cas soit 50% avaient des antécédents médicaux, répartis par ordre de fréquence en HTA , diabète ,des cardiopathies , hypothyroïdie , asthme et des psychoses (schizophrénie , dépression), et le reste soit 50% des cas était sans antécédent particulier (voir figure 9).

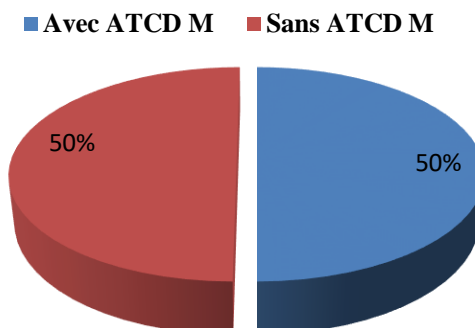


Figure 9 . Répartition de la population selon les antécédents médicaux

1.6 La répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux

Uniquement 20 patients, soit 12,2% ont eu des antécédents chirurgicaux, ces derniers sont représentés par cholécystectomie (8 patients), splénectomie (2 patients), des césariennes (3 patientes) (voir figure 10).

■ Avec ATCD CH ■ sans ATCD CH

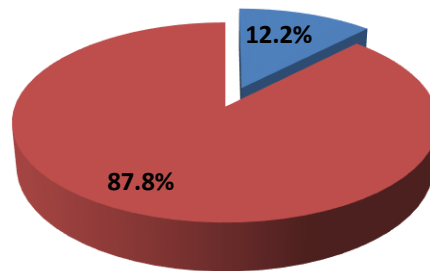


Figure 10 . Répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux

1.7 La répartition de la population selon le type d'hémopathie maligne

Notre série d'étude est répartie comme suit :(Voir aussi figure 11)

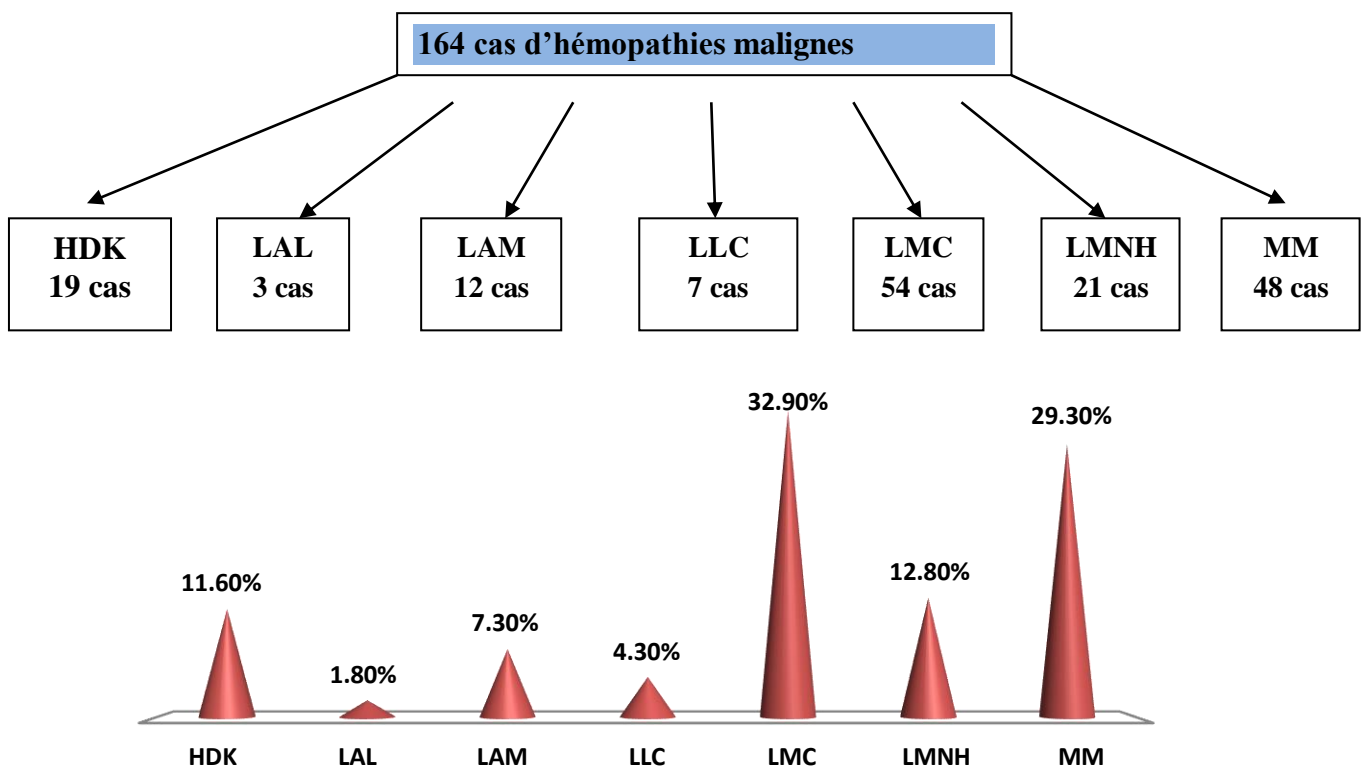


Figure 11 .Répartition de la population selon le type d'hémopathie maligne

2 Etude des caractéristiques de l'infection

2.1 La fréquence de l'infection

Durant notre période d'étude (164 patients), 38 patients ont présentés une (des) infection (s), soit 23% des cas (voir figure 12).

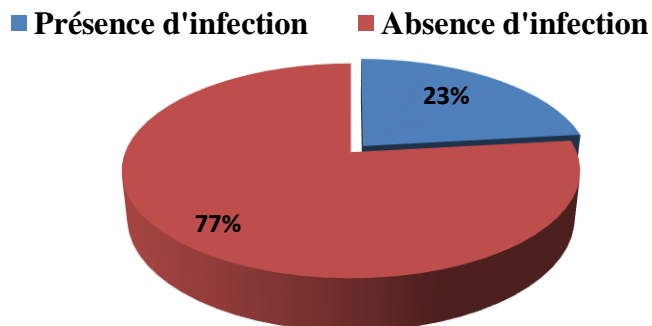


Figure 12 . Fréquence des infections dans la population

2.2 La fréquence des infections selon le sexe

L'infection a été présente chez 44,70% des hommes et 55,30% des femmes.

L'étude de l'association entre la survenue d'infections et le sexe ne montre aucune différence statistiquement significative (voir figure 13).

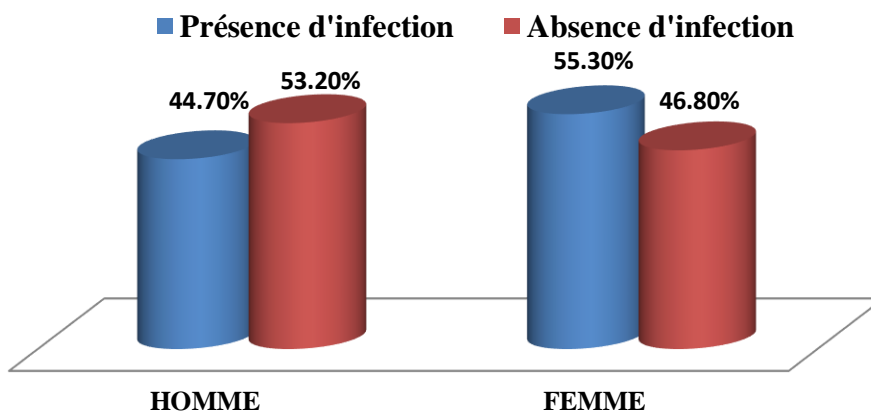


Figure 13 . Fréquence des infections selon le sexe

2.3 Le délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la survenue d'infection

Le délai entre la dernière cure et la survenue d'infection variait entre 0 et 73 jours avec un délai moyen de 17,79 jours \pm 13,97 (voir tableau 7).

Tableau 7 .Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la survenue d'infection

Délai	Moyen	Minimum	Maximum
Valeur	17,79	0	73

2.4 Les caractéristiques cliniques d'infections

2.4.1 Selon les chiffres de la température

Plus d'un quart des patients soit 34,30% avaient une température entre 38° et 38,5 °.

31,60% des patients avaient une température entre 38,5 °et 39°.

26,30% des patients avaient une température entre 39° et 39,5°.

Et 8% d'eux avaient une température de plus de 39,5° (voir figure 14).

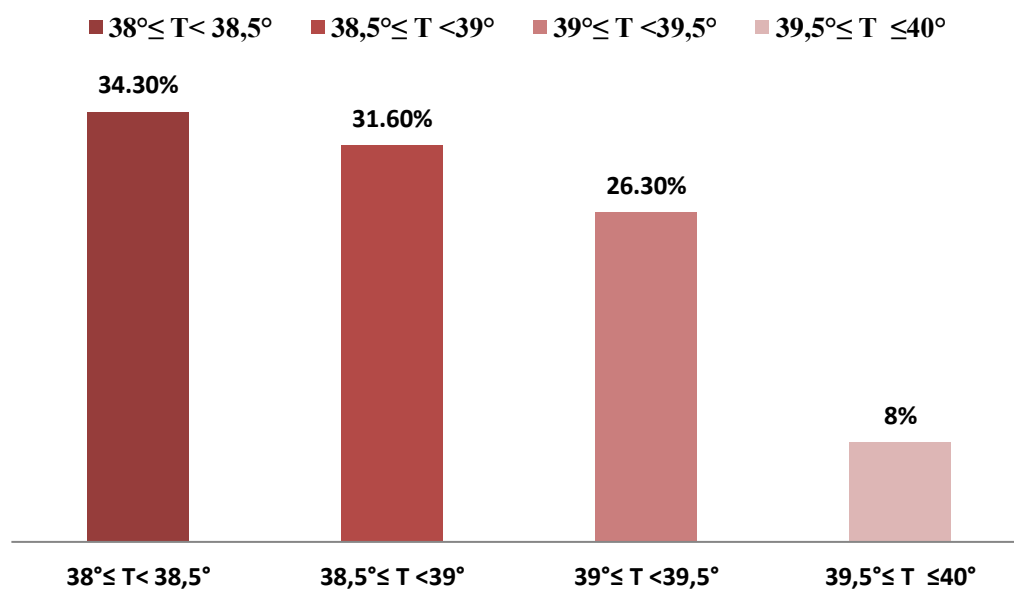


Figure 14 . Répartition des infections selon les chiffres de la température

2.4.2 Selon la porte d'entrée infectieuse

Dans notre étude, 38 cas ont présenté un signe fonctionnel clinique, soit 23% des cas (voir tableau 8). Il s'agit d'un foyer :

- Respiratoire dans 87% des cas (33 cas).
- Digestif dans 10,5% des cas (4 cas).
- Cutanéomuqueux dans 18% des cas (7 cas).
- Et dans 10,5% des cas, le foyer était urinaire (4 cas).

- **Signes respiratoires :**

Les signes respiratoires étaient représentés constamment par une toux (sèche ou productive) et des râles ronflants à l'auscultation.

- **Signes digestifs :**

Les symptômes étaient représentés essentiellement par des diarrhées, des douleurs abdominales et des vomissements.

- **Signes cutanéomuqueux :**

Il s'agissait d'une herpe buccale, de rougeur et de douleur de la voie centrale.

- **Signes urinaires :**

Il s'agit souvent des brûlures mictionnelles et des troubles des urines.

Tableau 8 . Signes cliniques retrouvés lors de l'épisode infectieux

Signes cliniques	Nombre des cas	Pourcentage
Signes respiratoires	33	87%
Signes digestifs	4	10,5%
Signes cutanéomuqueux	7	18%
Signes urinaires	4	10,5%
Fièvre isolée	1	2,63%

2.5 Les examens para –cliniques d’ infections

Les bilans ont été faits en fonction du site infectieux trouvé : (voir tableau 9)

- **Pour un sepsis :**

Des hémocultures ont été réalisées pour 4 patients dont le résultat a été négatif dans tous les cas.

- **Pour un foyer respiratoire :**

Des examens radiologiques (TTX) ont été réalisés pour 9 patients dont le résultat a été pour la plupart sans particularité.

Un scanner a été fait pour un seul patient, a révélé une pneumopathie diffuse.

Un examen cyto bactériologique (ECB) des crachats était fait pour un seul patient dont le résultat était négatif.

- **Pour un foyer digestif :**

Une échographie abdominale qui a été faite pour 2 patients a été sans particularité.

- **Pour un foyer cutané :**

Un examen cyto bactériologique (ECB) du prélèvement sur cathéter central a été réalisé pour un seul patient dont le résultat était négatif.

- **Pour un foyer urinaire :**

Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) a été réalisé pour 7 patients dont le résultat était négatif pour tous les cas.

Tableau 9 .Répartition des cas selon les examens para -cliniques

Site infectieux	Examens réalisés	Nombre de cas	Résultats
Sanguin	Hémocultures	4	négatives
Pulmonaire	Radiographie thoracique	9	Sans particularité
	Scanner	1	Pneumopathie diffuse
	ECB des crachats	1	Négatifs
Digestif	Echographie abdominale	2	Sans particularité
Cutané	ECB du prélèvement sur cathéter centrale	1	Négatifs
Urinaire	ECBU	7	Négatifs

2.6 La neutropénie

La majorité des patients infectés présentaient une neutropénie soit 71% des cas (voir figure 15).

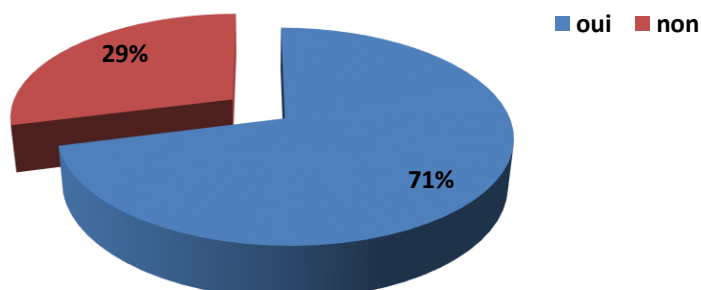


Figure 15 . La présence de neutropénie durant l'infection

2.7 La durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation variait entre 01 et 34 jours avec une durée moyenne de 10 jours \pm 9,12 (voir tableau 10).

Tableau 10 . Durée d'hospitalisation

	Moyenne	Minimale	Maximale
Valeur	10	1	34

2.8 L'évolution des patients

L'évolution était favorable dans 84% des cas et défavorable dans 16% des cas, il s'agit de six cas de décès (voir figure 16).

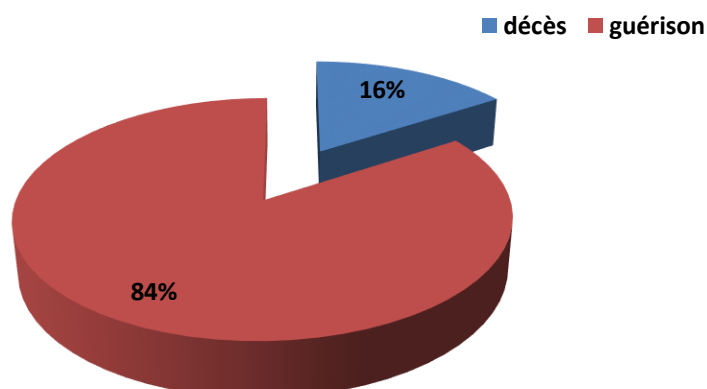


Figure 16 . Evolution des patients

Parmi les patients décédés, 5 cas présentaient une leucémie aigüe myéloïde soit 83% et un cas de myélome (voir tableau 11).

Tableau 11 . Répartition des patients décédés par hémopathie maligne

Hémopathie maligne	LAM	MM
Nombre des cas décédés	5	1
Pourcentage	83%	17%

3. Etude des facteurs de risque de la survenue d’infections

3.1 Le niveau socio-économique

L’infection était présente chez 73,70% des patients avec un niveau socio-économique moyen, chez 15,80% des cas avec un niveau défavorable et chez 10,50% des cas d’un excellent niveau(voir figure 17).

L’étude de l’association entre le niveau socio-économique et la survenue de l’infection a montré une différence statistiquement significative entre le niveau moyen et défavorable ($p=0,004$) par contre non significative entre le niveau moyen et élevé ($p=0,27$)

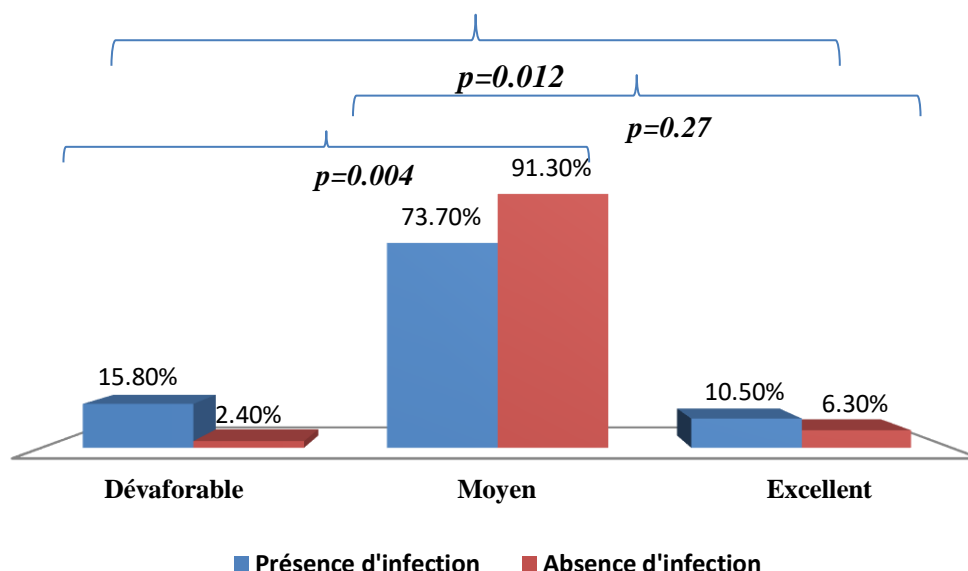


Figure 17 . Influence du niveau socio-économique dans la survenue d’ infections

3.2 Le type d'hémopathie maligne

L'infection était fréquente dans les hémopathies suivantes :

La leucémie aigüe myéloïde dans 83,33% et la leucémie aigüe lymphoïde dans 66,66% des cas (voir tableau 12).

L'association entre le type de l'hémopathie et la survenue de l'infection a montré une différence statistiquement très significative ($p=0,001$).

Tableau 12 . Influence de type de l'hémopathie maligne dans la survenue d'infections

Pathologie	Nombre des cas	Infection présente
MM	48	13 (27,08%)
LAL	3	2 (66,66%)
LAM	12	10 (83,33%)
LLC	7	2 (28,57%)
LMC	54	5 (9,25%)
LMNH	21	2 (9,52%)
HDK	19	4 (21%)

3.3 La phase de traitement

- **Pour la leucémie myéloïde chronique :**

Cinq patients soit 9.25% ont été infectés dans la leucémie myéloïde chronique, répartis comme se suit:

- Trois cas sous Dasatinib soit 25% des cas.
- Un seul cas sous Imatinib soit 3.57% des cas.
- Un seul cas sous Nilotinib soit 7.14% des cas.

- **Pour le myélome multiple , leucémie lymphoïde chronique et lymphomes (hodgkiniens et non hodgkiniens) :**

L'infection a survenu lors de la chimiothérapie de première ligne et deuxième ligne:

- Douze patients soit 18.46% des cas ont évolué l'infection au cours du traitement de 1^{ère} ligne.
- Neuf patients soit 35% des cas ont évolué l'infection au cours du traitement de 2^{ème} ligne.

- **Pour la leucémie aigüe :**

Quatre vingt pour cent des patients font d'infections avec :

Cent pour cent des patients en phase d'induction.

Cent pour cent des patients en phase de consolidation.

Cent pour cent des patients en phase palliative.

Aucun patient en phase d'entretien n'a été trouvé infecté. (voir figure 18).

L'association entre la phase du traitement et la survenue de l'infection a montré une différence statistiquement très significative ($p=0,001$).

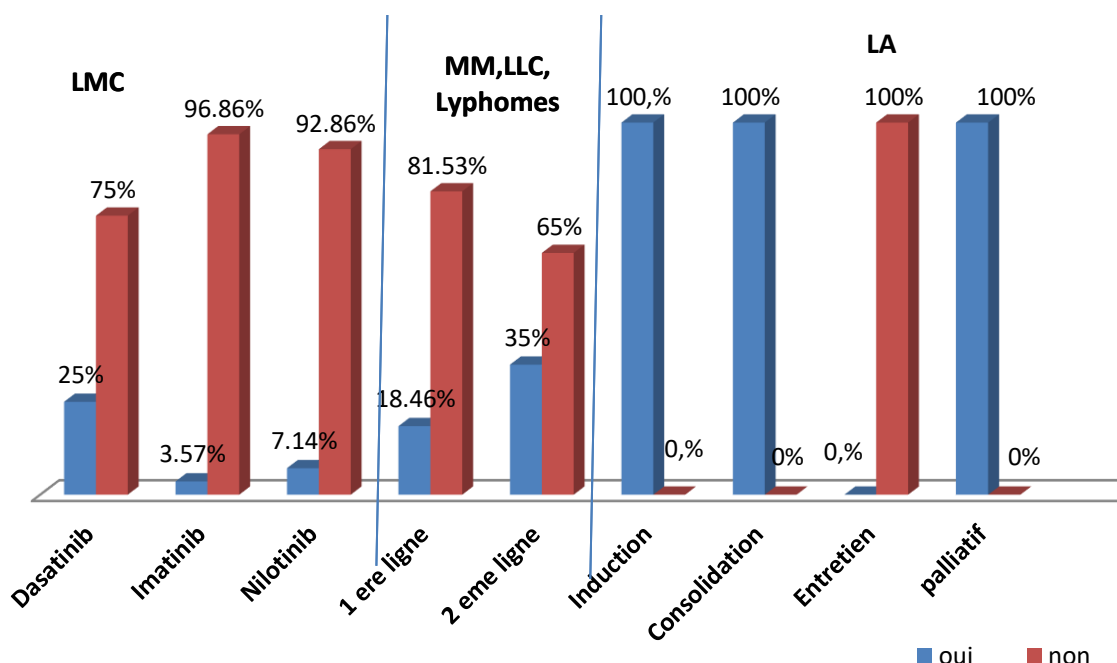


Figure 18 . Influence de phase du traitement dans la survenue d' infections

3.4 Lieu du traitement

L'association entre le lieu du traitement et la survenue de l'infection a montré une différence statistiquement significative ($p=0,003$). Le taux d'infection a été élevé chez les patients hospitalisés. (Voir figure 19).

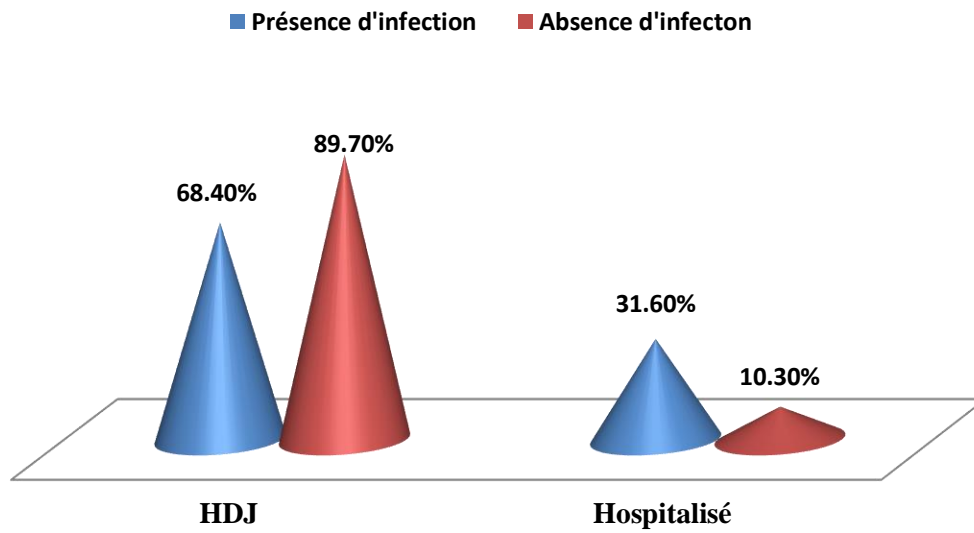


Figure 19 .Influence du lieu de traitement dans la survenue d'infections

Discusión

Discussion

1. Avantages de l'étude :

- C'est une étude descriptive, permettant d'évaluer la fréquence des infections portant sur les patients pris en charge au service d'hématologie pour une hémopathie maligne.
- Prospective, nous a permis de suivre et surveiller les patients en temps réel au cours de la période de l'étude.

2. Etude de la population générale

Notre étude a été portée sur 164 patients traités pour une hémopathie maligne.

3. Caractéristiques socio démographiques

L'âge de nos patients a varié entre 16 et 90ans avec un âge moyen de 58,5 ans \pm 16,17 ce qui concorde avec celui rapporté dans les autres séries⁽⁹⁵⁾.

On remarque dans notre série que la maladie a touché autant de femmes que d'hommes avec 82 hommes et 80 femmes(sexe ratio de 1,05) contrairement aux résultats retrouvés dans d'autres études, au Maroc (sexe ratio de 1,3), au Mali (sexe ratio de 1,9)^(96,97).

4. Antécédents médicaux et chirurgicaux

Cinquante pour cent des patients ont des antécédents médicaux, les plus fréquemment retrouvés : HTA, diabète, ainsi que l'association des deux, des cardiopathies, hypothyroïdie, asthme et des psychoses (schizophrénie, dépression), alors que 12,2% des patients ont des antécédents chirurgicaux représentés par : cholécystectomie (8 patients), splénectomie (2patients) et des césariennes (3 patientes). Ce pourcentage élevé de comorbidité aggrave encore l'état d'immunodépression de nos patients et leurs expose à faire des infections.

5. Type d'hémopathie maligne

Dans notre étude, nous avons trouvé :

- Les leucémies (aigues et chroniques) classées au premier lieu en termes de fréquence, alors que dans les séries du CHU et du HMA de Marrakech elles sont classées au deuxième rang⁽⁹⁸⁾.
- Les MM classés au deuxième rang, alors que dans l'étude du HMA de Marrakech ils sont classés en premier lieu et dans l'étude du CHU de Marrakech en troisième position⁽⁹⁸⁾.

- Les lymphomes en troisième position. Ce qui est proche des résultats du CHU de Marrakech⁽⁹⁸⁾.(voir tableau 13)

Tableau 13 . Répartition des hémopathies malignes dans les différentes séries d'étude			
	CHU Marrakech 2009-2013	HMA Marrakech 2012-2015	Notre série
MM	13.7%	37.1%	29%
Lymphomes	31.8%	27.1%	24.4%
Leucémies	29.6%	33%	46%

CHU : Centre hospitalier universitaire.

HMA : Hôpital Militaire Avicenne.

6. Etude des caractéristiques d'infections

Sur l'ensemble de la population étudiée, 38 patients présentaient une infection soit 23% ; un résultat qu'on ne peut comparer à d'autres retrouvés dans des études similaires, du fait que ces dernières se sont portées spécifiquement sur un type d'infection, ou sur les complications infectieuses survenant chez des patients souffrant du même type d'hémopathie maligne.

La différence du sexe n'a pas été significative dans notre série.

Un délai moyen entre la date de la dernière cure de chimiothérapie et la survenue d'infection est de 17 jours, ce dernier est secondaire à une leucopénie induite par l'immunosuppression que cause les différentes molécules de chimiothérapie.

Cliniquement, l'infection est diagnostiquée par l'apparition d'une fièvre de 38° à deux prises d'une heure d'intervalle ou 38,5° en une seule prise, associée ou non à d'autres signes : pulmonaires, digestifs, cutanés, urinaires ou autres.

Dans notre série d'étude, parmi les patients infectés ; 34.3% avaient une fièvre entre 38° et 38,5°, pour le reste elle dépassait 38,5° jusqu'à 40°.

Seulement 2,63% des cas ont eu une fièvre isolée. Néanmoins, nous avons constaté une divergence entre les différentes études.(voir tableau 14)

Tableau 14 . Fièvre d'origine inconnue dans les différentes séries d'études^(99,100).

	COHTunisie	France	COHPRabat	Notre étude
Fièvre isolés	10%	25,7%	39,5%	2.63%

Dans les autres cas la fièvre était un signe d'infection:

- Pulmonaire dans 87 % (toux sèche ou productive).
- Cutanée dans 18 % des cas (il s'agissait le plus souvent des herpes buccales, rougeur et douleur de la voie centrale).
- Digestifs dans 10,5% des cas (diarrhées, vomissement et douleur abdominale).
- Urinaire dans 10,5% des cas (il s'agit d'une brûlure mictionnelle et des troubles urinaires).

Dans la littérature, les foyers cliniques les plus fréquemment retrouvés sont surtout cutanés, digestifs, respiratoires et ORL, mais leur répartition et leur fréquence étaient variables d'une étude à une autre.(voir tableau 15)⁽¹⁰⁰⁾ :

Tableau 15 . Comparaison des fréquences des foyers cliniques infectieux dans les différentes séries d'études

Foyer clinique	Tunisie	Casablanca	Notre étude
Cutané	5,7%	10,1%	18%
Digestif	12%	19%	10,5%
Respiratoire	47%	33,5%	87%
Urinaire	-	-	10 ,5%

La fièvre n'est pas toujours d'origine infectieuse, elle peut être secondaire à la chimiothérapie, à la corticothérapie ou aux transfusions sanguines. Seule la prise en charge d'une fièvre d'origine infectieuse a été envisagée dans ce travail.

7. Evaluation biologique et radiologique

Des analyses biologiques doivent être mises en route pour détecter le site infectieux.

- La numération formule sanguine (NFS) : à la recherche d'une neutropénie qui est un signe de gravité, diagnostiqué par un hémogramme. Parmi nos patients infectés 71% des cas ont eu une neutropénie.

La majorité de nos patients n'ont pas bénéficié de la recherche microbiologique, même 34.21% des patients où la recherche du germe a été réalisée, les résultats sont négatifs. En hématologie, la fièvre n'est documentée que dans 30% des cas⁽⁸⁰⁾. L'instauration de l'antibiothérapie probabiliste à large spectre peut fausser les résultats des examens bactériologiques. (décapitation de l'infection).

Une radiographie de thorax doit être réalisée même s'il n'existe aucun signe pulmonaire, il est toujours nécessaire d'avoir un cliché de base chez ces patients qui peuvent développer de façon retardée des symptômes pulmonaires.

Dans notre étude, les examens radiologiques ont été réalisés dans 28,94% des cas, dont les résultats ont été sans particularité à l'exception d'un scanner qui a révélé une pneumopathie diffuse.

La prise en charge des patients infectés est effectuée soit à l'hôpital ou à domicile selon la gravité de l'infection. Mais il faut noter que certains patients présentaient une infection durant leurs hospitalisations.

Dans notre étude une durée d'hospitalisation variait entre 01 et 34 jours avec une durée moyenne de 10 jours \pm 9,12. Des résultats similaires ont été trouvés par une autre étude. (voir tableau16)⁽¹⁰⁰⁾.

Tableau 16 . Durée d'hospitalisation dans les différentes séries d'études.

	Tunis	Notre étude
Durée d'hospitalisation (jours)	10	10

On note que les patients suivis en hospitalisation sont exposés beaucoup plus aux infections. Ils présentaient 48% soit 12 patients parmi les 25 cas. On estime que les patients hospitalisés sont plus susceptibles d'être infectés que les patients non hospitalisés avec une différence statistiquement très significative ce qui a été démontré dans la littérature⁽¹⁰¹⁾. Cette différence de susceptibilité est expliquée par l'addition en milieu hospitalier d'un certain nombre de facteurs de risque ; à titre d'exemple : présence des souches multi résistantes, le contact patient-patient et le contact patient-personnel ...etc

8. Etude des Facteurs de risque

Nous avons constaté que les patients avec un niveau socio-économique défavorable sont beaucoup plus exposés aux infections que les patients avec un niveau socio-économique moyen ou élevé et cela a été statistiquement significatif, qui peut être lié à la malnutrition ou à un défaut d'hygiène par manque de produits requis.

Aucune étude au paravent n'a entamé le problème du niveau socio-économique.

Le type de l'hémopathie maligne a une influence statistiquement significative sur la survenue d'infection. (voir tableau 12), où on a pu constater que la leucémie aigüe est l'hémopathie la plus exposante au risque de complications infectieuses vu son profil évolutif rapide.

Pour les MM, LLC et les lymphomes l'infection est survenue lors de la chimiothérapie de première ligne dans 18,5% des cas alors que dans la deuxième ligne, l'infection a été dans 35% des cas. Ces résultats sont statistiquement très significatifs. Cela est expliqué par le fait que le protocole soit plus lourd et plus toxique et responsable d'une immunodépression plus grave d'où l'émergence plus importante des infections .

Dans notre étude nous avons enregistré 06 décès soit 16% des cas, il s'agit de 05 cas de LAM et un seul cas de MM suite à un état de choc septique.

Dans la littérature, la mortalité varie de 0 à 40%⁽¹⁰⁰⁾. Ainsi, dans l'étude faite par l'institut Bergonié, le pourcentage de mortalité était de 10,7%, soit 6 décès survenue suite à un choc septique. (Voir tableau 17)⁽¹⁰²⁾

Tableau 17 . Comparaison des taux de mortalité dans les différentes études

	CHU FH- Tunisie	Institut Bérgonié- France	CHU IbnRochd- Casablanca	COHP - Rabat	Notre étude
Taux de mortalité	22%	10.7%	35%	11.1%	16%

Limites :

Nous voulons signaler certains problèmes auxquels nous avons été confrontés au cours de la période de notre étude :

- La difficulté de réalisation des examens bactériologiques et radiologiques nécessaires pour le diagnostic d'infection.
- Nous n'avons pas pu faire l'identification des germes.

Conclusion

Conclusion

En onco-hématologie, les patients présentent fréquemment des complications infectieuses graves (fongiques, virales, bactériennes et parasitaires), mettant en jeu leur pronostic vital. L'utilisation de traitement cytotoxique augmente le risque de neutropénie. La neutropénie fébrile est une complication grave, imposant l'hospitalisation et l'instauration urgente d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre 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 général favorable.

Dans ce travail, il ressort que :

- Vingt trois pour cents des patients ont développé des infections.
- La porte d'entrée pulmonaire a été la plus fréquente (87% des cas).
- Le type de l'hémopathie maligne a une influence sur la survenue de l'infection, Ainsi 80 % des LAM ont présenté des infections pendant la période de l'étude.
- Les patients avec un niveau socio-économique défavorable sont beaucoup plus exposés aux infections.
- Pour le HDK, LMNH, LLC, MM, le taux de l'infection au cours du traitement de première ligne a été de 18,5% alors qu'il a été plus élevé lors du traitement de deuxième ligne (35%).
- Les patients suivis en hospitalisation sont exposés beaucoup plus aux infections.
- Seulement 34.21% des patients ont bénéficié de la documentation microbiologique, ce qui ne permet pas une meilleure prise en charge des patients.
- Le nombre de décès par infection était de 6 cas. ces chiffres élevés de taux de mortalité imposent les recommandations suivantes :
 - ✓ Le diagnostic précoce et l'instauration d'une stratégie thérapeutique prophylactique permettant de limiter la survenue de ces complications infectieuses.
 - ✓ La mise en œuvre d'un programme de prévention, la sensibilisation et la formation du personnel de santé pour la lutte contre les infections nosocomiales.
 - ✓ Aux personnels de santé de respecter les mesures d'hygiène, d'asepsie et de prévention des infections nosocomiales(**Annexe 4**).

Bibliographie

Bibliographie

1. Gratwohl A. Transplantation de cellules souches humaines: nouveaux paradigmes. 92–97 2008;6.
2. Cherkaoui S, Lamchahab M, Samira H, Zerouali K, Madani A, Benchekroun S, et al. Infections associées aux soins dans une unité d'hématologie-oncologie pédiatrique au Maroc. Santé Publique. 2014;26(2):199.
3. Paulus SC, van Saene HKF, Hemsworth S, Hughes J, Ng A, Pizer BL. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: A three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. Eur J Cancer. sept 2005;41(14):2132-40.
4. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. Eur J Cancer. 2001;7.
5. Charbonneau P, Wolff M. Infectiologie en réanimation [Internet]. Paris: Springer Paris; 2013. (Références en réanimation. Collection de la SRLF). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0389-0>
6. Philip A, Pizzo M. Fever in Immunocompromised Patients. N Engl J Med. 1999;341(12):8.
7. N'DhatzComoe E, Koffi KG, Ayemou R et al. Prévalence et incidence des hémopathies malignes au CHU DE YOPOUGON. 14,3:205-208. 2012;4.
8. N. BrahamJmili, A. Ben Abdelaziz, M. Nagara, T. Mahjoub, H. Ghannem et, M. Kortas, M. Kortas, M. Kortas. Aspects cytologiques des leucémies aiguës. East MediterrHealth J. 2004;10(4):8.
9. Lemare F, Cazin J-L, Limat S, Aulagner G, Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Pharmacie clinique pratique en oncologie [Internet]. 2016 [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294734885>
10. John LibbeyEurotext - Médecine et Santé Tropicales - Leucémie myéloïde chronique et imatinib, expérience du CHU Campus de Lomé au Togo [Internet]. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/mst/e-docs/leucemie_myeloide_chronique_et_imatinib_experience_du_chu_campus_de_lome_au_togo_294817/article.phtml
11. Aimin F, Zhen Y, Yushen P, Jiliang L, Liangjun Y, Xiaohan L, et al. The age of the plan fossil assemblage in the Liuqu Conglomerate of southern Tibet and its tectonic significance. Prog Nat Sci. 2006;16(1):55–64.
12. Les lymphomes Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens [Internet]. 2009. Disponible sur: www.ligue-cancer.net
13. Géraldine Salmeron. Physiopathogénie du lymphome de Hodgkin. Hématologie. 1 mai 2010;16(3):253-9.
14. Koffi K., Sanogo I, Trazo D, Toure AH, TOLO A, N'guessan K, et al. Carastéristiques du myélome multiple du noir Africain experience de la COTE D'IVOIRE. 2000;47(10):6.

15. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, Demarquette H, Leleu X. Myélome multiple indolent. Rev Médecine Interne. avr2014;35(4):243-9.
16. Yves Delneste, Céline Beauvillain,, Pascale Jeannin. Immunité naturelle Structure et fonction des Toll-like receptors. janv2007;23(1):8.
17. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. SeminHematol. juill 2009;46(3):259-68.
18. Bodey GP, Rodriguez V, Chang H-Y, Narboni G. Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. Cancer. avr 1978;41(4):1610-22.
19. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. SeminHematol. juill 2009;46(3):259-68.
20. Montagna MT, Giglio OD, Napoli C, Lovero G, Caggiano G, Delia M, et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies (Aurora Project): Lights and Shadows During 18-Months Surveillance. Int J Mol Sci. 13 janv 2012;13(1):774-87.
21. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. Haematologica. 1 avr 2010;95(4):644-50.
22. Nosari A. INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. Mediterr J Hematol Infect Dis. 5 nov 2012;4(1):2012070.
23. Anuforum O, Wallace GR, Piddock LV. The immune response and antibacterial therapy. Med MicrobiolImmunol (Berl). avr 2015;204(2):151-9.
24. Naderi H, Sheybani F, Khodashahi R, Sajjadi S, Miradi M. An Unusual Presentation of Multiple Myeloma with High Grade Fever and Loss of Consciousness. Int J Med Pharm Case Rep. 10 janv 2016;6(3):1-7.
25. Kalambokis GN, Christou L, Tsianos EV. Multiple myeloma presenting with an acute bacterial infection. Int J Lab Hematol. août 2009;31(4):375-83.
26. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. Clin Infect Dis. 15 oct 2009;49(8):1211-25.
27. Bodey GP, Rodriguez V, Chang H-Y, Narboni G. Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. Cancer. avr 1978;41(4):1610-22.
28. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. Haematologica. 1 avr 2010;95(4):644-50.
29. Montagna MT, Giglio OD, Napoli C, Lovero G, Caggiano G, Delia M, et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies (Aurora Project): Lights and Shadows During 18-Months Surveillance. Int J Mol Sci. 13 janv 2012;13(1):774-87.
30. Isidori A, Merli F, Angrilli F, Ferrara F, Alesiani F, Visani G. The incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is not higher in patients receiving dose-dense therapy with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and prednisolone and

- adequate *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis. *Leuk Lymphoma*. janv 2011;52(1):148-9.
31. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. Pneumocystis Pneumonia in Patients Treated With Rituximab. *Chest*. juill 2013;144(1):258-65.
 32. Tadmor T, McLaughlin P, Polliack A. A resurgence of *Pneumocystis* in aggressive lymphoma treated with R-CHOP-14: the price of a dose-dense regimen? *Leuk Lymphoma*. mai 2010;51(5):737-8.
 33. Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J, Cornely OA, Engert A, Hallek M. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol*. févr 2009;88(2):121-32.
 34. Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clin Infect Dis*. 15 oct 2009;49(8):1211-25.
 35. Bommart S, Bourdin A, Makinson A, Durand G, Micheau A, Monnin-Bares V, et al. Les complications infectieuses thoraciques des hémopathies malignes. *J RadiolDiagnInterv*. févr2013;94(2):199-207.
 36. Pinel B, Cassou-Mounat T, Bensadoun R-J. Candidose oropharyngée et radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. mai 2012;16(3):222-9.
 37. D. Mokart , A. Sannini, J.-P. Brun, J.-L. Blache. Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique. *fevrier2008*;12.
 38. Lorillon G, Bergeron A. Greffe de cellules souches hématopoïétiques : conduite diagnostique pratique des complications pulmonaires. :6.
 39. Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Ljungman P, Fibbe WE. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. Cambridge UniversityPress; 2004. 2180 p.
 40. Dahyot-Fizelier C, Debaene B, Mimoz O. Gestion du risque infectieux chez le splénectomisé. *Ann Fr Anesth Réanimation*. avr2013;32(4):251-6.
 41. Dr Martin Stocker. Recommandations pour la prise en charge des nouveau-nés > 34 semaines avec des facteurs de risque pour une infection bactérienne périnatale (sepsis néonatal précoce). 2013;24(1):3.
 42. Michielsen W, Peleman R. *Les maladies infectieuses*. 2:7.
 43. Bensadoun R-J, Page FL, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA, et al. Mucite radio-induite des voies aérodigestives : prévention et prise en charge Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO. *Bull Cancer (Paris)*. 31 janv2006;93(2):201-11.
 44. BERRADY R, BONO W. comment je préviens les effets secondaires d'une corticothérapie au long cours. 2010;2(1):4.
 45. Espinasse F, Page B, Cottard-Boulle B. Risques infectieux associés aux dispositifs médicaux invasifs. *Rev Francoph Lab*. nov 2010;2010(426):51-63.
 46. K.V.I. Rolston, Georg Maschmeyer. *Infections in hematology*. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2014.

47. Frauche V, Drouglazet P, Hubert N, Gustave-Roussy I. La prise en charge du patient greffé de moelle. 2001;11.
48. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. mai 2003;36(9):1103-10.
49. Segal MD BH. The Role of Quinolones as Prophylaxis in Neutropenic Patients. :6.
50. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *TherAdv Infect Dis*. févr 2013;1(1):37-43.
51. S. de Botton, P. Fenaux, B. Quesnel. Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes [Internet]. 2002. Disponible sur: s.de-botton@voila.fr (S. de Botton)
52. HERBRECHT R. Les infections h cocci h Gram positif en hématologie et en cancérologie. 1222-8 1994;7.
53. Benoist S. Les complications à moyen et long terme de la splénectomie. *Ann Chir*. mai 2000;125(4):317-24.
54. Gachot B, Blot F, Chachaty é. Infections chez les patients neutropéniques. In: *Infectiologie en réanimation* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2013 [cité 28 avr 2018]. p. 491-502. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0389-0_27
55. Hélène DEMARUETTE. Facteurs de risque de bactériemies à entérobactéries productrices de beta Lactamase à spectre étendu chez les patients colonisés en hématologie. UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG; 2016.
56. Elmaataoui A, Elghazouani M, Eric NA, Doghmi K, Mikdame M, Elhamzaoui S, et al. Épidémiologie des isolats d'hémocultures: expérience d'un service d'hématologie clinique. *Ann Biol Clin (Paris)*. mai 2009;(3):293-297.
57. Kohn M, Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Clostridium difficile Infections and blood disease: what should I know? *Hématologie*. 20151-2;(1):18-27.
58. Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients: Multiresistant organisms in haematology. *Br J Clin Pharmacol*. févr2015;79(2):195-207.
59. Actualités sur l'épidémiologie et le diagnostic des infections fongiques invasives. *Option/Bio*. janv2017;28(555-556):13-5.
60. Gangneux J-P, Drogoul A-S. Infections fongiques invasives : nouvelles données épidémiologiques et écologiques. 2008;14:7.
61. Lecointre R, Bleyzac N. Infection fongique invasive en oncologie et hématologie pédiatrique : analyse de la littérature et étude médicoéconomique des coûts de prise en charge. *Ann Pharm Fr*. juill2011;69(4):214-20.
62. Montravers P, Desmard M, Dufour G. Candidémies en réanimation. 2010;14.
63. Pellegrinoaj B, Guyaderb NL, Thien V, Fasolaa S, Auvrignona A, Levergep G. Infections candidosiques s&&es chez le patient neutropenique en onto-

- hkmatologiepkdiatriqueSeverecandidosis infections in neutropenic patient in onto-hematologicdepartment. :7.
64. Ahmed-Yacine MAZOUZ. Traitement des infections fongiques dans le service d'oncohematologie pédiatrique du CHU de NANCY: évaluation des pratiques sur une période de trois ans. Université de Lorraine; 2014.
 65. Gianella P, Gasche-Soccal P. Aspergillose pulmonaire invasive et aspergillose pulmonaire chronique. Rev Médicale Suisse. 2014;5.
 66. Sébert M. Infections fongiques. Hématologie. juill2013;(S3):15–17.
 67. J. Fabry,. Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés (Hématologie, Transplantation). 2000.
 68. Le Cech L, Quinio D, Couturier M, Guillerm G. D-02: Incidence des aspergilloses invasives chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde d'un secteur protégé d'hématologie de 2009 à 2013. Médecine Mal Infect. juin 2014;44(6):34.
 69. Lavigne G, Sotto A, Lavigne J-P. Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles. 2007;(158):14.
 70. Dr S. BAYART. Prendre en charge des infections virales autres que le CMV chez le patient greffé. 2008.
 71. Schnell D, Legoff J, Azoulay E. Infections respiratoires grippales chez les patients immunodéprimés. Réanimation. juin 2009;18(4):301-8.
 72. Dr Nicolas Goossens. Réactivation de l'hépatite B au cours de l'immunosuppression [Internet]. 2013. Disponible sur: www.revmed.ch
 73. Derouin F, Bultel C, ROZE S, Thomann C, Ribeiro F. Coordination rédactionnelle. déc2005;318.
 74. Perez P, Debourgogne A, Valloton T, Nani A, Barraud H, Machouart M. High risk of strongyloïdeshyperinfection in a patient withsarcoidosis. Ann Biol Clin (Paris). 20133-4;(2):211–214.
 75. TAOUED J. Anguillulose maligne. Université MOHAMMED V Faculté de médecine et de pharmacie -RABAT; 2012.
 76. Fever in Immunocompromised Patients. N Engl J Med. :8.
 77. Cervetti L, Vallard A, Le Moulec S, Espenel S, Falk AT, Ben Mrad M, et al. Prédiction de la gravité des neutropénies fébriles par le score de MASCC : une étude de cohorte rétrospective. Bull Cancer (Paris). juin 2016;103(6):561-70.
 78. SAUT J, ROUX M. Prise en charge d'une neutropénie fébrile. 2011;14.
 79. FRERES P, GONNE E, COLLIGNON J, GIOT J-B, GENNIGENS C, JERUSALEM G. Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient cancéreux. Rev Med Liège. :6.
 80. Infections in hematology. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2014.

81. Kumar A, Suhail M, Maka V, Kumar S, Kilara N. Clinical Profile, Outcome and Application of MASCC Scoring in Febrile Neutropenic Patients. Arch Cancer Res [Internet]. 2017 [cité 20 mai 2018];05(04). Disponible sur: <http://www.acancerresearch.com/cancer-research/clinical-profile-outcome-and-application-of-mascc-scoring-in-febrile-neutropenic-patients.php?aid=21344>
82. Klastersky J, de Neurois J, Rolston K et al. Management of febrile neutropaenia : ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2016 ; 27 (suppl 5) : v111-118.
83. Lopes LAA, Veroneze I, Burgardt CI, Stier CJN. Prophylaxis with levofloxacin: impact on bacterial susceptibility and epidemiology in a hematopoietic stem cell transplant unit. Rev Bras Hematol E Hemoter. janv 2014;36(1):35-42.
84. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update. AdvHematol. 2014;2014:1-9.
85. for the European Conference on Infections in Leukemia, Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant. mai 2009;43(10):757-70.
86. Yahav D, Gafter-Gvili A, Muchtar E, Skalsky K, Kariv G, Yeshurun M, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: Systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. déc 2009;45(18):3131-48.
87. Rolston KVI, Manzullo EF, Elting LS, Frisbee-Hume SE, McMahon L, Theriault RL, et al. Once daily, oral, outpatient quinolone monotherapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: A pilot study of 40 patients based on validated risk-prediction rules. Cancer. 1 juin 2006;106(11):2489-94.
88. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2011;38.
89. Jiang X, Mei X, Feng D, Wang X. Prophylaxis and Treatment of Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis. Tanowitz HB, éditeur. PLOS ONE. 24 avr 2015;10(4):e0122171.
90. Tadmor T, McLaughlin P, Polliack A. A resurgence of Pneumocystis in aggressive lymphoma treated with R-CHOP-14: the price of a dose-dense regimen. Leuk Lymphoma. mai 2010;51(5):737-8.
91. Dykewicz C. Hospital Infection Control in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Emerg Infect Dis. avr 2001;7(2):263-7.
92. Alison G., Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 15 févr 2011;52(4):38.

93. Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2011;66(Supplement 1):i25-35.
94. Traunmüller F, Popovic M, Konz K-H, Smolle-Jüttner F-M, Joukhadar C. Efficacy and Safety of Current Drug Therapies for Invasive Aspergillosis. *Pharmacology.* 2011;88(3-4):213-24.
95. Mr.PAbdelmajidRhafel. Bilan d'activité du service d'Hématologie du CHU Mohammed VI (2009-2013). Université CADI AYYAD Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech; 2014.
96. Khalki DH. Profil Epidémiologique et diagnostique des Hémopathies Malignes : expérience du laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fes. :58.
97. Diallo G. Caractéristiques épidémiologiques des hémopathies malignes dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G. 4 juill2005;102.
98. Dr.JinaneKharbouch. Les hémopathies malignes : Expérience de laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Université CADI Ayyad Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech; 2016.
99. Dutronc H, Billhot M, Dupon M, Eghbali H, Donamaria C, Dauchy F-A, et al. Prise en charge de 315 épisodes neutropéniques fébriles dans un centre anticancéreux. *Médecine Mal Infect.* juin 2009;39(6):388-93.
100. Gharbi O, Ben HadjHassen S, Kaabia N, Limam S, Hadj Amor M, Ben Fatma L, et al. Les neutropénies fébriles chimio-induites : à propos de 200 épisodes. *PatholBiol.* mai 2008;56(3):154-7.
101. Risk factors for hospital-acquired infections in teaching hospitals of Amhara regional state, Ethiopia: A matched-case control study. 2017;11.
102. Olaf Penack & Carolin Becker & Dieter Buchheidt & Maximilian Christopeit & Michael Kiehl & Marie von Lilienfeld-Toal & Marcus Hentrich & Marc Reinwald & Hans Salwender & Enrico Schalk & Martin Schmidt-Hieber & Thomas Weber & Helmut Ostermann. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). 93:1083–1095. 2014;13.

Annexes

Annexes

Annexe 1 . Prise en charge de neutropénie fébrile



C.A.T devant une Neutropénie Fébrile

(F° : 38°C 2 fois à 1 heure d'intervalle, ou > 38,5°C ou hypothermie 36°C)

Traitement Prophylactique :

- Tavanic (Cp 500mg) : 1 cp/j
- Fluconazol (cp 50mg) : 1cp/j
- Aciclovir (cp 200mg) : 1cp 3X
- Fungizone (Sol) : 6 BB/j
- SB 1,4% (Sol) : 6 BB/j

- **Fièvre isolée** (sans porte d'entrée) :

- # Piperacilline (Amp 1g) : Perfusion 4gX4 ou C3G : Fortum (Amp 1g) ou Claforan (Amp 1g) ou Cefizox (Amp 1g) : Perfusion 2gX3

- **Fièvre + Frisson, Sepsis :**

- # Piperacilline (Amp 1g) : Perfusion 4gX4 ou C3G : Fortum (Amp 1g) ou Claforan (Amp 1g) ou Cefizox (Amp 1g) : Perfusion 2gX3

- # + Aminoside : (pendant 3-5)

- Amiklin (Amp 1g) : dose de charge J1 : 30 mg/kg Perfusion d'1 heure/24h puis J2 : 15mg/kg Perfusion d'1 heure/24h.
- Si Signes digestifs (mucite, Diarrhée) : Gentamicine (Amp 80mg) : 3mg/kg/j

- # Si suspicion de *staphylocoque* : (si mucite, colite, diarrhée)

- Vancomycine (Amp 1g) : Perfusion de 15mg/kg pendant 1 heure, puis perfusion par PSE : 30mg/kg/24h.
- ou Teicoplanine (Amp 400mg) : Perfusion de 6mg/kg/12 heures

- **Si persistance de la fièvre + 48h** : (Examen stricte clinique et biologique : CRP, gaz du sang, bilan rénal...)

- # Changement d'ATB :

- Tienam (Amp 500mg) : Perfusion de 1g/6 heures

- # Antifongique (disponible) Après TDM :

- Fluconazole (Amp 200mg) : perfusion de 400 mg/j
- Cancidase (Amp 70, 50mg) : Perfusion 70mg en J1 puis 50 mg/j
- Vfend (Amp 200mg) : Perfusion de 400mg/12 heures à J1 puis 200mg/12 h
(si Aspergilliose probable : critères cliniques et biologiques)

- # Antiviraux (disponible) : si persistance de la mucite sous Vanco et Fluconazol et/ou si aspect clinique vésiculeux

- Aciclovir (Amp 500mg) : Perfusion de 5 à 10mg/kg/j

Autres ATB (selon la porte d'entrée ou la localisation) :

- Ciprolon (Amp 200,400mg) : Perfusion 400mg/12h
- Ofloset (Amp 200mg) : Perfusion 200mg/12h
- Flagyl (cp 250, 500mg, Amp 500mg) : Perfusion Amp 3X/j
- Bactrim (Amp 400mg/80mg) : Perfusion 4 Amp/8h

Annexe 2 .Les drogues utilisées en oncohématologie

Molécules	Posologie	Voie	Effets indésirables	Contre indication
Adriamycine =Doxorubicine	2mg /ml	perfusion	Toxicité cardiaque	Hypersensibilité à la doxorubicine Insuffisance cardiaque sévère buccal ulcération
Bléomycine Bléomycine	15mg	IV	Toxicité pulmonaire (dose cumulée maximum de 400 mg) Toxicité digestive Alopecie ,fièvre Sclérodermie	Hypersensibilité à la bléomycine Insuffisance respiratoire sévère grossesse et allaitement
Vinblastine	10mg	IV	Effets neurologiques Effets gastro-intestinaux Chute des cheveux Malaise, douleur osseuse	Allergie à l'un des constituants Grossesse et Allaitement Infection Netropénie non lié à la maladie traitée
Dacarbazine	100 mg	injectable	Toxicité hématologie : Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, Effets gastro-intestinaux Vertiges, ageusie, paresthésie faciale, éruptions cutanées, urticaire	Hypersensibilité à la dacarbazine ou à l'un des excipients. Grossesse ou allaitement. Leucopénie et/ou thrombocytopénie Affection hépatique ou rénale sévère
Etoposide	100mg,	Perfusion	Toxicité hématologique Toxicité gastro-intestinale Hypotension Réaction allergique	Hypersensibilité à l'étoposide , grossesse et allaitement
Cyclophosphamide	200mg, 500mg	IV Per os (50mg)	Nausées, vomissement, Immunosuppression Alopécie, cystite	Hypersensibilité au cyclophosphamide dépression sévère de la fonction médullaire cystite

Prednisone	40mg/m ² , 60mg/m ² , 100mg/m ² ,	Per os	<p>Une modification de certains résultats de vos analyses (sel, sucre, potassium) pouvant nécessiter un régime ou un traitement complémentaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Une apparition de bleus. · Une élévation de la tension artérielle, rétention d'eau et de sel pouvant entraîner une insuffisance cardiaque. · Des troubles de l'humeur (excitation, euphorie), troubles du sommeil. · Un ensemble de troubles appelé syndrome de Cushing reconnaissable par une prise de poids, un gonflement et une rougeur du visage, un développement excessif des poils. · Une fragilité osseuse (ostéoporose, fractures). · Des atteintes douloureuses des os au niveau de l'articulation de la hanche (ostéonécrose). 	<p>out état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées (voir rubrique <i>Indications thérapeutiques</i>),</p> <ul style="list-style-type: none"> · certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona), · états psychotiques encore non contrôlés par un traitement, <ul style="list-style-type: none"> · vaccins vivants, · hypersensibilité à la prednisone ou à l'un des excipients
Vincristine	1 mg 1.4mg 2mg	perfusion	Perte des cheveux, faiblesse musculaire Leucopénie, douleurs Troubles gastro-intestinaux	En cas d'une forme démyélinisante de la maladie de Charcot-Marie-Tooth Hypersensibilité aux vincaalcaloïdes
Thalidomide	50 mg ,	Per os	Somnolence Neuropathies périphériques Des effets digestifs de type de nausées, vomissements et constipation, Accidents thromboemboliques Réaction allergique	Hypersensibilité à la thalidomide Grossesse et allaitement

Bortézomib	3.5MG	Poudre pour solution injectable	Crampe musculaire Confusion , troubles visuels, maux de tête , toux et difficulté à respirer , fièvre , nausée et vomissement Diminution des globules rouges et blancs Perte d'appétit, diarrhée et fatigue douleur osseuse	
Imatinib	100mg /400 mg	Per os	Nausées, vomissements, diarrhée éruption cutanée, fatigue, crampes musculaires, œdèmes prise de poids. anorexie, insomnie	Hypersensibilité à l'Imatinib
Dasatinib	20mg , 50mg, 70mg	Per os	Infections Difficulté respiratoire Troubles digestifs Eruption cutanée, fièvre Douleur abdominale neutropénie	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Problèmes de foie ou problèmes cardiaques Difficultés à respirer Avec des médicaments fluidifiants le sang
Nilotinib	200mg	Per os	Bouffées de chaleur Constipation, infections des voies respiratoires supérieures, Nausée, vomissement Douleur osseuse	Hypersensibilité au Nilotinib
CYTARABINE	100 mg/m ² /	IV, SC Ou perfusion	Fièvre, cérébellite Toxidermie mal au ventre (douleur abdominale), · nausées · vomissement, · diarrhée,	hypersensible) à la cytarabine ou à l'un des autres composants contenus dans CYTARABINE · si votre nombre de cellules sanguines est très faible, · si vous éprouvez de grandes difficultés à coordonner vos mouvements après un traitement par radiations ou un traitement avec un autre médicament contre le cancer comme le méthotrexate.
RITUXIMAB	375 mg/m ²	perfusion	Réaction liées à la perfusion, infections, réactivations de l'hépatite B Neutropénie, thrombopénie	Hypersensibilité au rituximab ou à l'un des excipients insuffisance cardiaque grave avec méthotrexate grossesse et allaitement

			<p>Œdème de uinue</p> <p>Réaction d'hypersensibilité</p> <p>Hyperuricémie, hyperglycémie , perte de poids</p>	
Méthotrexate	50mg/ 2ml 10mg/ ml	injectable	<p>Troubles de la fonction rénale et de la fonction hépatique</p> <p>Troubles digestifs (vomissement, Nausée, douleurs abdominales , stomatite, perte d'appétit)</p> <p>troubles neurologique</p> <p>éruptions cutanées, prurit</p>	<p>insuffisance hépatique grave, insuffisance rénale grave, insuffisance respiratoire chronique , infections severe aigue ou chronique telle ue la tuberculose ou le VIH</p> <p>abus d'alcool</p> <ul style="list-style-type: none"> Grossesse et allaitement
METHYLPREDNI SOLONE	180mg	IM / IV	<p>gonflement et rougeur du visage, prise de poids,</p> <p>apparition de bleus,</p> <ul style="list-style-type: none"> · élévation de la tension artérielle, · excitation et troubles du sommeil, · fragilité osseuse, · quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en co-prescription avec les fluoroquinolones, · modification de certains paramètres biologiques (sel, sucre, potassium) 	
Fludarabine	10 mg	PO/ Perfusion	<p>Infections</p> <p>Thrombocytopénie</p> <p>Neutropénie</p> <p>Anémie, toux, fièvre</p> <p>Vomissement, diarrhée, nausée</p> <p>Fatigue, asthénie</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p> <ul style="list-style-type: none"> · Insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min ; · Anémie hémolytique décompensée ; · Grossesse et allaitement.
CARBOPLATINE	10mg/ml	Perfusion /IV	<p>Complications infectieuses ou hémorragies</p> <p>Anomalie de la fonction</p>	<p>Hypersensibilité au carboplatine ou à d'autres produits contenant du platine.</p> <p>- Insuffisance rénale sévère</p>

			<p>hépatite Troubles de la fonction rénale Troubles digestifs Anomalie de l'audition</p>	<p>(clairance de la créatinine < 20 ml/min). - Grossesse et allaitement</p>
Bendamustine	2.5mg/ml	perfusion	<p>Leucopénie Thrombopénie Infections Nausées, vomissements Fièvre, fatigue Inflammation des muqueuses</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active Allaitement Dysfonctionnement sévère du foie Intervention chirurgicale lourde moins cde 30 jours</p>
Gemcitabine	10 mg/ml	Perfusion	<p>leucopénie Nausée Protéinurie, hématurie Dyspnée Eruption cutanée Fievre, céphalées, frisson</p>	<p>Hypersensibilité à la gemcitabine ou l'un des excipients Allaitement</p>
Revlimid	2.5mg , 5mg, 7.5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg	Per os	<p>Chute du nombre de globules rouge Constipation, diarrhée rougeur de la peau Eruptions cutanées, fièvre et symptômes grippaux Douleur musculaire Douleur gastrique</p>	<p>Grossesse Allergie au lénalidomide</p>

Annexe 3 .Une Fiche d'enquête sur les épisodes infectieux en oncohématologie



Une Fiche d'enquête sur les épisodes infectieux en oncohématologie

Identité du patient :

Nom :prénom : Age :

N° tel: N°dossier :

Sexe : F H Niveau socio -économique : défavorable moyen élevé **Diagnostic de pathologie sous jacente :**

Date de diagnostic :

Diagnostic :

Traitement antinéoplasique:
.....Lieu de traitement: HDJ hospitalisé

ATCD :

Médicaux + chirurgicaux :

Nombre total des épisodes infectieux :

Episode n° :

Phase de traitement :

.....

Délai entre dernière cure et le syndrome infectieux :

.....

Traitement préventif :

ATB prophylactique : oui non si oui lequel :

.....

Mode d'expression clinique :Fièvre : T°=Signes respiratoires : oui non

Si oui lesquels :

.....

Signes digestifs : oui non

Si oui lesquels :

Signes cutané -muqueux : oui non

Si oui lesquels :

Signes urinaires : oui non

Si oui lesquels :

Autres signes cliniques :

.....

Examens para- cliniques :

FNS : HB : GB : PLQ : LYM : MONO :

ECBU : oui non

Si oui résultats :

Hémocultures : oui non

Si oui résultats :

Coprocultures : oui non

Si oui résultats :

Parasitologie des selles : oui non

Si oui résultats :

Examens radiologiques : oui non

Lequels :

Résultats :

AUTRES :

Résultats :

Evolution :

1- Guérison :

Date de sortie de l'épisode infectieuse :

2- Aggravation :

Choc septique






Apparition d'autres foyers



3- Décès :

Causes de décès :

Durée d'hospitalisation :

Annexe 4. Précautions standard à appliquer lors des soins à tout patient

Désinfection des mains		<ul style="list-style-type: none"> -Entre deux patients, deux activités, après le retrait des gants - Immédiatement en cas de contact avec des liquides potentiellement contaminants (dans ce cas, lavage simple des mains suivi d'un séchage soigneux et d'une friction)
Port de gants Les gants doivent être changés entre deux patients, deux activités		<ul style="list-style-type: none"> -Si risque de contact avec du sang, ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre (pose et dépose de voie veineuse, prélèvements sanguins, hémoculture,...) et lors de la manipulation de matériel et linge souillés, de tubes de prélèvements biologiques...ou - Systématiquement lors des soins, lorsque les mains du soignant comportent des lésions.
Port de sur blouse, lunettes, masque		<ul style="list-style-type: none"> -Si les soins ou manipulations exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang, ou tout autre produit d'origine humaine (intubation, aspiration, endoscopie, actes opératoire autopsie...)
Matériel souillé		<ul style="list-style-type: none"> -Matériel piquant tranchant à usage unique : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main, déposer immédiatement après usage sans manipulation ce matériel dans un conteneur adapté, situé au plus près du soin et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié. - Matériel réutilisable : manipuler avec précaution ce matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine. - Vérifier que le matériel a subi une procédure d'entretien (stérilisation ou désinfection) appropriée avant d'être réutilisé
Surfaces souillées		<ul style="list-style-type: none"> -Utiliser un détergent désinfectant sur les surfaces souillées par des projections de sang, ou tout autre produit d'origine humaine (ou a défaut, nettoyer puis désinfecter avec de l'eau de Javel à 9° diluée

Transport du linge et des matériels souillés		extemporanément au 1/5ème avec de l'eau froide) -Le linge et les instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être évacués du service dans un emballage étanche, fermé.
Si contact avec du sang ou liquide biologique		-Après piqûre, blessure : lavage et antiseptie au niveau de la plaie. - Après projection sur muqueuse (conjonctive) rinçage abondant.

Résumé

Objectif : En oncohématologie, l'hémopathie maligne et l'agressivité des traitements antinéoplasiques (chimiothérapie et ou thérapie ciblée et ou radiothérapie) augmentent le risque d'infections. Ces derniers représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité. L'objectif de ce travail était d'en déterminer l'incidence au niveau de service d'hématologie du CHU et de centre de lutte contre le cancer de Tlemcen.

Matériels et méthodes : nous avons réalisé une étude descriptive prospective, des épisodes infectieux survenus à la suite d'un traitement antinéoplasique chez 164 patients suivis pour une hémopathie maligne et âgés plus de 16 ans.

Résultats : vingt trois pour cents des patients ont développés des infections .La porte d'entrée pulmonaire a été la plus fréquente (87% des cas). Le type de l'hémopathie maligne a une influence statistiquement significative sur la survenue de l'infection, ainsi 80 % des LAM ont présenté des infections pendant la période de l'étude. Le niveau socio-économique défavorable était corrélé à un risque statistiquement significatif d'infection .Pour le HDK, LMNH, LLC, MM, le taux de l'infection au cours du traitement de première ligne a été de 18,5% alors il a été plus élevé lors du traitement de deuxième ligne (35%).Les patients suivis en hospitalisation sont exposés beaucoup plus aux infections. L'incidence des décès par infection était de 16 %.

Conclusion : la surveillance des infections nous permet d'instaurer et de déterminer les axes de prévention.

Mots clés : incidence - hémopathie maligne – infection

Resume

Objective: in oncohematology, the hematological malignancy and the aggressiveness of the antineoplastic treatments (chemotherapy and or targeted therapy and or radiotherapy) increase the risk of infections. These last ones represent a major cause of morbidity and mortality. The objective of this work was to determine the incidence in the hematology department of the University Hospital Center and Tlemcen Cancer Center.

Materials and methods: We performed a prospective descriptive study of infectious episodes following antineoplastic treatment in 164 patients followed for hematologic malignancies.

Results: Twenty-three percent of patients developed infections. The pulmonary portal of entry was the most common (87% of cases). The type of hematologic malignancy has a statistically significant influence on the occurrence of infection, so 80% of LAM presented infections during the study period. The unfavorable socio-economic level was correlated with a statistically significant risk of infection. For HDK, LMNH, LLC, MM, the rate of infection during first-line treatment was 18.5% then it was higher in second-line treatment (35%) Patients in hospitalization were significantly more exposed to infections. The incidence of deaths from infection was 16%.

Conclusion: the surveillance of infections allows us to establish and to determine the axes of prevention.

Key words: incidence - hematological malignancy - infection

المخلص

الهدف في علم الأورام و الدم، يؤدي الورم الخبيث الدموي وعدوانية العلاجات المضادة للورم (العلاج الكيميائي أو العلاج الموجه أو العلاج الإشعاعي) الارتفاع خطر العدوى، وتمثل هذه الأخيرة سبباً رئيسياً للمراضة والوفيات. كان الهدف من هذا العمل هو تحديد نسبة الإصابة بالعدوى على مستوى قسم أمراض الدم للمركز الاستشفائي الجامعي ومركز ضد السرطان بتلمسان.

المواد والطرق: أجرينا دراسة وصفية لحالات العدوى المسجلة عند 164 مريضاً فوق 16 سنة مصاباً بورم دموي خبيث تحت العلاج. **النتائج:** أصيب ثلاثة وعشرون بالمائة من المرضى بالعدوى، وكانت بوابة الدخول الرئوية هي الأكثر شيوعاً (87% من الحالات). إن نوع الورم الخبيث الدموي له تأثير ذو دلالة إحصائية على حدوث العدوى، لذلك 80 % من LAM تلقت العدوى خلال فترة الدراسة. ارتبط المستوى الاجتماعي-الاقتصادي غير المواتي بخطر العدوى من الناحية الإحصائية بالنسبة لـ HDK، LMNH، LLC، MM، كان معدل العدوى خلال العلاج بالخط الثاني (35 %) أعلى مقارنة بالخط الأول (18.5%). إن المرضى الماكثين في المستشفى هم الأكثر عرضة للعدوى. وصل معدل الوفيات الناجمة عن العدوى إلى 16 %.

الخلاصة: إن مراقبة العدوى تسمح لنا بإنشاء وتحديد محاور الوقاية.

الكلمات الرئيسية: الإصابة - الورم الخبيث الدموي - العدوى

