

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



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 :

**La fréquence des aspergilloses pulmonaires invasives chez les malades  
d'oncohématologie du CHU de Tlemcen  
Janvier - Mai 2019**

Présenté par :



**Seghir Saida      Zahed Fatima El Zahra**

*Soutenu le 02 juillet 2019*

**Le Jury**

**Président :** Pr. Mesli Naima,      Professeur d'hématologie clinique

**Membres :**

 Dr. Bendahmanne Fouad,      Maître de conférence A en hématologie clinique  
 Dr. Benmansour Madani,      Maître assistant en parasitologie-mycologie médicales

**Encadreur :** Dr. Benyahia Djamila,      Maître assistante en parasitologie-mycologie médicales

**Co-encadreur :** Pr. Chabni Naffissa,      Professeur d'épidémiologie et de médecine préventive

**Année universitaire: 2018 \* 2019**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

The image features a highly decorative calligraphic rendering of the Basmala (Bismillah) in Arabic. The text is written in a bold, black, cursive style. Above the text, two stylized minaret-like structures are depicted, each with a crescent moon and a star at its peak. The calligraphy is embellished with numerous small, brown numerical annotations (likely representing the number of strokes for each letter) and thin, brown horizontal lines. The entire composition is set against a white background within a rounded rectangular frame.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

This block shows a faded, light-colored version of the calligraphic Basmala from the block above. It is positioned directly below the main image and serves as a reflection or a secondary, less prominent version of the same text. The calligraphic style and decorative elements are preserved but rendered in a much lighter, greyish tone.



# Remerciements

*A Allah*

*De nous a donner le courage et la patience pour arriver a ce stade et d'élaborer ce travail*

*A notre encadreur*

*Docteur Benyahia Djamila*

*Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant ce travail, et c'est avec fierté et grand bonheur que nous l'avons réalisé. Nous sommes très fières d'avoir réalisé ce travail sous votre direction. Nous espérons avoir été dignes de votre confiance et à la hauteur de vos attentes. Nous avons pris un immense plaisir à réaliser ce travail à vos côtés. Nous vous exprimons notre estime et notre profond respect.*

*A notre Co-encadreur,*

*Professeur Chabni Naffissa*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de notre travail. Nous vous remercions également pour votre écoute, vos conseils, votre disponibilité tout au long de ce travail. Nous vous remercions pour le temps que nous avez consacré, votre accompagnement et votre soutien dans la réalisation de ce travail. Nous vous témoignons notre immense gratitude et notre profonde reconnaissance.*

*A notre présidente du Jury,*

*Professeur Mesli Naïma*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury et de juger notre travail. Nous vous remercions également de nous avoir ouvert les portes du service d'hématologie clinique. Nous vous exprimons notre gratitude et notre respect.*

*A nos membres de Jury*

*Docteur Bendahmane Fouad*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Nous vous remercions également pour vos conseils, et les nombreuses connaissances que vous nous avez transmises. Nous tenons à vous remercier également pour votre confiance. Nous vous témoignons notre immense respect et notre profonde reconnaissance.*

*Docteur Benmansour Madani*

*On vous remercie du témoignage d'intérêt que vous avez porté à notre travail en acceptant de faire partie du jury.*

*À docteur moualek Leïla*

*Nous tenons tout particulièrement à lui remercier pour l'aide qu'elle nous a apporté au cours de notre travail dans le service d'hématologie clinique, l'ensemble des connaissances qu'elle les a partagé avec nous, sa gentillesse et sa patience.*

*On remercie également l'ensemble du personnel du service d'hématologie du CHU de Tlemcen pour leur aide et leur sympathie.*



# *Dédicace*

## *A ma très chère mère*

*A la mémoire de toi, ma défunte mère, que la vie nous a malencontreusement arraché bien trop tôt laissant une cicatrice béante que je tente de combler depuis ton départ, de par mes études et de cet humble travail qui sans l'amour, la bienveillance, la confiance en soi et le courage que tu m'as inculqué durant ma tendre enfance n'aurait été abouti, tu ne m'as pas uniquement donné naissance, mais au-delà de cela, tu m'as donné une vie, un sens à mon existence, ma voie dans les études en pharmacie que cet œuvre tente de résumer, je te serais éternellement grée et tu seras éternellement la flemme qui anime et jante ma vie, puisse Dieu te combler de sa miséricorde.*

*Je t'aime mama . . .*

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes que je voudrais témoigner toute ma gratitude.*

*Tout d'abord je tiens à remercier à remercier le bon Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*A mon cher père qui fut toujours là pour me soutenir et me pousser à aller de l'avant, je suis fière de porter ton nom papa, je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

*A ma sœur aînée **Nour EL-houda**, celle qui rassembla mes morceaux et fit de moi la femme que je suis maintenant, qui prit sur elle le rôle d'une mère malgré elle, la main qui m'a tenu lorsque je trébuchais, et l'épaulé qui m'a soutenu lorsque j'étais fatiguée, ma reconnaissance envers toi ne peut se résumer en quelque ligne.*

*A mon cher frère **Imad** qui de sa joie de vivre et sa simplicité m'apprit plus que je n'aurais imaginé de la part d'un jeune homme. Je souhaite de tout mon cœur que tu auras une meilleure moyenne au BAC.*

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous, vous m'avez comblé avec votre tendresse et affection tout au long de mon parcours, vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant vous protéger et vous donner longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour, je vous aime.*

*A mon cher oncle **Bachir** et **Ahlem**, puisse Dieu vous combler de sa miséricorde, **Sara**, **Fadila**, **Mohamed** et notre petite **Ahlem**, à ma très chère tante **Nacira**, que Dieu te protège et t'accorde santé, ma reconnaissance envers toi est un sentiment qui ne peut se résumer en quelques mots.*

*A ma chère tante **Houria** et toute sa famille je vous dis merci d'être présentes toujours à nos côtés.*

*A **Bachir**, **Djamila** et leurs enfants **Sondosse**, **Marouane** et **Marieme**, merci pour tout.*

*A Medjdoub, Zoulikha et leurs enfants je vous remercie et je vous dédie ce travail.*

*A Mon amie intime Khadoudj, Permits à mon sourire de t'offrir ma tendresse, permits à ma main de t'apporter du doux, permits à mon regard de te dire ton importance. Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles... accepter ainsi ma gratitude au cadeau de ta présence.*

*A mes chères Mabrouka et Zineb, merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour dévoué et votre tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie ensemble.*

*A mes chères amies*

*Naziha, Zouleykha, Touta, Ismahene, Ikrame, hanene, Lamis, Narimane, Rachha, Imane, Nabahate, Amina, Bochra, Houda, Halima, Hadjer, Zahra, Kheiria, Khadidja, Kawtar, Saadia, Faiza et Fatima.*

*Khadoudj, Asma, Zineb, Selma et Nour mes filles.*

*Nouara, Hanene, Chourouk, Bourouk, Khadidja, Hadjer et Ibtissame.*

*Hamida et Asma.*

*Quand l'amitié est si généreuse, elle devient un beau pays, quand une relation est si sincère elle devient un paradis...merci mes amies pour cette fraternité et délicatesse. Votre bienveillance et votre affection sont des cadeaux précieux, avec vous l'amitié est une île merveilleuse protégée par les cieux.*

*Soria, Djemaa, Aicha et Karima merci pour le vrai sens du soutien que vous m'avez donné.*

*A toi mon fidèle ami Abd El Hak, ton amitié est un trésor qui n'a pas de prix, merci pour ta présence qui est de l'or qui enrichie ma vie. Je te dédie mon travail.*

*A mes amis Abd El Kader, Zaki, Ilyes, Miloud et Mohamed El Habib, Saad Eddine merci pour votre respect.*

*A Yazid, Dr Malti Djamel et mon oncle Bachir Belhadj merci infiniment pour vos conseils et pour votre grande sagesse.*

*A tous ce qui ont contribué de près ou de loin à accomplir ce travail*

*A tous ceux auxquels je suis chère.*

*Fatima El-Zahra.*

*Je dédite cette thèse...*

*Mon Père Seghír Sahraoui*

*A l'homme de ma vie, a celui qui m'a appris la patience, à être endurante et à garder la persévérance. Dans la voie de la recherche, en cultivant au fond de moi la confiance de pouvoir changer notre vie.*

*Ma Mère Cheikh Fatíha*

*À mon adorable mère, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur. Merci pour t'être sacrifiée. Sans leur soutien et leurs encouragements indéfectibles je ne serai pas là aujourd'hui.*

*J'espère être à la hauteur de leurs sacrifices. Rabi Ykhalikoum W Yhfadkoum Liya.*

*A Nounou*

*Ces dédicaces ne seraient pas complètes sans une pensée pour vous, A l'homme qui m'a appris le sens de la vie, qui ne cessait de me déstresser pendant les longs après-midis pénibles de rédaction. Merci d'être toujours à mes côtés pour me soutenir, pour m'aider, sans toi la vie n'a aucun gout.*

*À ma famille, sur tout Karím, Abdelkader, Mohamed Amine D'avoir remplir ma vie de joie et de bonheur et donner du sens à notre vie de famille.*

*À mes Amis*

*Nawal, Maria, imane, Fadhila et pour les personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.*

*A mon binôme **Fatíma el Zahra**, je te dis merci pour tous les moments qu'on a partagé ensemble tout au long de la réalisation de notre mémoire.*

*Seghír Saída*



# Table des matières

---

<b>Remerciements.....</b>	<b>i</b>
<b>Dédicaces.....</b>	<b>iii</b>
<b>Table des abréviations.....</b>	<b>vii</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>x</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>xii</b>

## **Introduction**

### **Synthèse bibliographique**

1. Epidémiologie de l'Aspergillus.....	5
1.1. Agent pathogène.....	5
1.2. Taxonomie.....	5
1.3. Morphologie.....	8
1.4. Contamination .....	8
2. Hémopathies malignes.....	10
2.1. Les leucémies.....	10
2.2. Les syndromes immunoprolifératifs.....	11
3. Physiopathologie des aspergilloses pulmonaires invasives .....	12
4. Facteurs favorisants.....	14
4.1. Facteurs intrinsèques.....	14
4.2. Facteurs extrinsèques.....	14
5. Clinique des aspergilloses.....	14
5.1. Chez l'immunocompétent.....	16
5.2. Chez l'immunodéprimé.....	16
5.2.1. Forme invasive localisée.....	16
5.2.2. Forme disséminée.....	17
6. Diagnostic.....	17
6.1. Diagnostic d'orientation.....	17
6.1.1. Diagnostic clinique.....	17
6.1.2. Diagnostic biologique.....	18
6.1.3. Diagnostic radiologique.....	19
6.2. Diagnostic de certitude.....	20
6.2.1. Diagnostic mycologique.....	20
6.2.2. Diagnostic sérologique.....	23
6.2.3. Diagnostic histologique.....	25
6.2.4. Diagnostic moléculaire.....	26
6.3. Critères de diagnostic des aspergilloses pulmonaires invasives.....	26
7. Traitement.....	28
7.1. Traitement prophylactique.....	28
7.2. Traitement probabiliste.....	28
7.3. Traitement documenté.....	28

# Table des matières

---

7.4. Molécules antifongiques utilisées dans le traitement des aspergilloses invasives.....	28
7.5. Schéma thérapeutique de l'aspergillose invasive.....	31
7.6. Durée de traitement.....	31
8. Prévention.....	33
8.1. Règles hygiéno-diététiques.....	33
8.2. Chimio prophylaxie primaire.....	33
8.3. Chimio prophylaxie secondaire.....	34

## Partie expérimentale

### Matériel et méthodes

1. Type d'étude.....	37
2. Population d'étude.....	37
2.1. Critères d'inclusion.....	37
2.2. Critères de non inclusion.....	37
3. Modalité du recueil de l'information.....	37
4. Critères du diagnostic de l'infection.....	38
5. Présentation du service.....	39
6. Analyses statistiques des données.....	40
7. Aspect éthique .....	40

### Résultats et interprétations

1. Caractéristiques de la population générale.....	42
1.1. Répartition de la population selon le sexe.....	42
1.2. Répartition de la population selon l'âge.....	43
1.3. Répartition de la population selon l'adresse.....	44
1.4. Répartition de la population selon la présence des travaux de rénovation à proximité du patient.....	45
1.5. Répartition de la population selon les antécédents pathologiques.....	46
1.6. Répartition de la population selon le type de l'hémopathie maligne.....	47
1.7. Répartition de la population selon la présence de la neutropénie.....	48
1.8. Répartition de la population selon la prescription d'antifongique en prophylaxie primaire.....	48
1.9. Répartition de la population selon les valeurs du LDH.....	49
2. Caractéristiques des malades infectés.....	50
2.1. Répartition des malades infectés en fonction du sexe.....	50
2.2. Répartition des malades infectés en fonction de l'âge.....	51
2.3. Répartition des malades infectés en fonction de l'adresse.....	52
2.4. Répartition des malades infectés en fonction de la présence des travaux de rénovation à proximité du patient.....	53
2.5. Répartition des malades infectés en fonction des antécédents pathologiques.....	54
2.6. Répartition des malades infectés en fonction de type de l'hémopathie maligne.....	55

# Table des matières

---

2.7. Répartition des malades infectés en fonction de la présence de la neutropénie.....	56
2.8. Répartition des malades infectés en fonction des valeurs du LDH.....	56
3. Caractéristiques des malades suspects d'aspergillose pulmonaire.....	57
3.1. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon le sexe.....	57
3.2. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon l'âge.....	58
3.3. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon l'adresse.....	58
3.4. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon la présence des travaux de rénovation à proximité du patient.....	59
3.5. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les antécédents pathologiques.....	60
3.6. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon le type de l'hémopathie maligne.....	61
3.7. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon la présence de la neutropénie.....	62
3.8. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les valeurs du LDH.....	63
3.9. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les valeurs des transaminases .....	64
3.10. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire invasive fonction de la présence d'une preuve radiologique(TDM).....	65
4. Présentation des cas cliniques.....	66
4.1. Premier cas clinique.....	66
4.2. Deuxième cas clinique.....	70
<b>Discussion.....</b>	<b>73</b>
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>77</b>
<b>Annexes</b>	
<b>Bibliographie</b>	

# Liste des abréviations

---

## Liste des abréviations

*A. flavus* : *Aspergillus flavus*.

*A. fumigatus* : *Aspergillus fumigatus*.

*A. nidulans* : *Aspergillus nidulans*.

*A. niger* : *Aspergillus niger*.

*A. terreus* : *Aspergillus terreus*.

*A. versicolor* : *Aspergillus versicolor*.

**ABPA** : Aspergillose bronchopulmonaire allergique.

**Ac** : Anti corps.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**Ag** : Antigène.

**ALAT** : Alanine Aminotransférase.

**APC** : Aspergillose pulmonaire chronique.

**API** : Aspergillose pulmonaire invasive.

**ARN** : Acide ribonucléique.

**ASAT** : Aspartate Aminotransférase.

**BG** :  $\beta$ -(1-3)-D-glucane.

*C.glabrata* : *Candida glabrata*.

*C.krusei* : *Candida krusei*.

**CAT** : Conduite à tenir.

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire.

**CMF** : Cytométrie en flux.

**CYA** : Czapek Yeast Agar.

**e** : Eléments.

**E.G** : Eau gélosée.

**ECIL**: European Conference on Infections in Leukemia.

**ELISA**: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

**EORTC-MSG**: European Organization for Research and Traitement of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group.

**EPH** : Etablissement Public Hospitalier.

**ES** : Eosine Safran.

## Liste des abréviations

---

**FNS** : Numération de la Formule Sanguine.  
**FSP** : Frottis de Sang Périphérique.  
**GB** : Globule blanc.  
**GM** : Galactomannane.  
**Hb** : Hémoglobine.  
**HDK**: Lymphome de Hodgkin.  
**HEPA**: High Efficiency Particulate Air.  
**HES** : Hemalun Eosine Safran.  
**IEP** : Immunoélectrophorèse.  
**Ig** : Immunoglobuline.  
**J** : Jour.  
**L** : Litre.  
**LA** : Leucémie Aigüe.  
**LAL** : Leucémie Aigue Lymphoblastique.  
**LAM** : Leucémie Aigüe Myéloïde.  
**LBA** : Liquide Broncho-Alvéolaire.  
**LBDGC** : Lymphome B diffuse a grand cellule.  
**LC** : Leucémie Chronique.  
**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien.  
**LLC** : Leucémie Lymphoïde Chronique.  
**LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique.  
**LNH** : Lymphome Non Hodgkinien.  
**MEA** : Malt Extra Agar.  
**mg** : Milligramme.  
**MM** : Myélome Multiple.  
**mm<sup>3</sup>** : Millimètre cube.  
**NF** : Neutropénie Fébrile.  
**OMS** : Organisation Mondial de Santé.  
**PAMP**: Pathogens Associated Molecular Paterns.  
**PAS**: Period Acid Shift.  
**PCR**: Polymerase Chain Reaction.  
**Plq** : Plaquettes.  
**PNN**: Polynucléaire Neutrophile.

## Liste des abréviations

---

**PRR:** Pathogens Recognition Receptors.

**sp :** espèce.

**T° :** Température.

**TDM:** Tomodensitométrie.

# Liste des figures

---

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Classification asexuée des <i>Aspergillus</i> .....	6
<b>Figure 02</b> : Classification sexuée des <i>Aspergillus</i> .....	7
<b>Figure 03</b> : Morphologie des <i>Aspergillus</i> .....	9
<b>Figure 04</b> : Schéma récapitulatif du mécanisme physiopathologique de l'API.....	13
<b>Figure 05</b> : Représentation des affections attribuées aux espèces du genre <i>Aspergillus</i> en fonction de la réponse immunitaire de l'hôte.....	15
<b>Figure 06</b> : Coupe tomographique à travers le poumon, montrant un signe de halo chez un patient atteint d'un cancer hématologique.....	21
<b>Figure 07</b> : Progression tomodensitométrique caractéristique d'API.....	21
<b>Figure 08</b> : aspect macroscopique de l' <i>A.fumigatus</i> .....	Annexe A
<b>Figure 09</b> : aspect microscopique de l' <i>A.fumigatus</i> .....	Annexe A
<b>Figure 10</b> : aspect macroscopique de l' <i>A.flavus</i> .....	Annexe A
<b>Figure 11</b> : aspect microscopique de l' <i>A.flavus</i> .....	Annexe A
<b>Figure 12</b> : aspect macroscopique de l' <i>A.niger</i> .....	Annexe A
<b>Figure 13</b> : aspect microscopique de l' <i>A.niger</i> .....	Annexe A
<b>Figure 14</b> : aspect macroscopique de l' <i>A.nidulans</i> .....	Annexe A
<b>Figure 15</b> : aspect microscopique de l' <i>A.nidulans</i> .....	Annexe A
<b>Figure 16</b> : aspect macroscopique de l' <i>A.terreus</i> .....	Annexe A
<b>Figure 17</b> : aspect microscopique de l' <i>A.terreus</i> .....	Annexe A
<b>Figure 18</b> : aspect macroscopique de l' <i>A.versicolor</i> .....	Annexe A
<b>Figure 19</b> : aspect microscopique de l' <i>A.versicolor</i> .....	Annexe A
<b>Figure 20</b> : Schéma thérapeutique de l'aspergillose invasive.....	32
<b>Figure 21</b> : Schéma de la durée de traitement d'aspergillose invasive.....	32
<b>Figure 22</b> : Schéma du plan de service d'hématologie du CHU de Tlemcen.....	39
<b>Figure 23</b> : Répartition de la population selon le sexe.....	42
<b>Figure 24</b> : Répartition de la population selon l'âge.....	43
<b>Figure 25</b> : Répartition de la population selon la présence des travaux de rénovation.....	45
<b>Figure 26</b> : Répartition de la population selon les antécédents pathologiques.....	46
<b>Figure 27</b> : Répartition de la population selon le type de l'hémopathie maligne.....	47
<b>Figure 28</b> : Répartition de la population selon la présence de la neutropénie.....	48

## Liste des figures

---

<b>Figure 29</b> : Répartition de la population selon la prescription d'antifongique en prophylaxie primaire.....	48
<b>Figure 30</b> : Répartition de la population selon les valeurs du LDH.....	49
<b>Figure 31</b> : Répartition des malades infectés en fonction du sexe.....	50
<b>Figure 32</b> : Répartition des malades infectés en fonction de l'âge.....	51
<b>Figure 33</b> : Répartition des malades infectés en fonction de la présence des travaux de rénovation au niveau de l'hôpital et à domicile du patient.....	53
<b>Figure 34</b> : Répartition des malades infectés en fonction des antécédents pathologiques.....	54
<b>Figure 35</b> : Répartition des malades infectés en fonction de type de l'hémopathie maligne....	55
<b>Figure 36</b> : Répartition des malades infectés en fonction de la présence de la neutropénie....	56
<b>Figure 37</b> : Répartition des malades infectés en fonction des valeurs du LDH.....	56
<b>Figure 38</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon le sexe.....	57
<b>Figure 39</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon l'âge.....	58
<b>Figure 40</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon l'adresse.....	58
<b>Figure 41</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon la présence des travaux de rénovation .....	59
<b>Figure 42</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les antécédents pathologique.....	60
<b>Figure 43</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon le type de l'hémopathie maligne .....	61
<b>Figure 44</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon la présence de la neutropénie.....	62
<b>Figure 45</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les valeurs du LDH.....	63
<b>Figure 46</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les valeurs de ASAT/ ALAT.....	64
<b>Figure 47</b> : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire en fonction de la présence d'une preuve radiologique (TDM).....	65
<b>Figure 48</b> : Scanner thoracique.....	69
<b>Figure 49</b> : Radiographie pulmonaire.....	71



## Liste des tableaux

---

### Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Les formes clinique d'aspergillose chez l'immunocompétent.....	16
<b>Tableau II:</b> Profondeur de la neutropénie selon l'OMS.....	18
<b>Tableau III:</b> Critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive.....	27
<b>Tableau IV :</b> Les différents antifongiques utilisés dans le traitement des aspergilloses invasives .....	29
<b>Tableau V:</b> Répartition de la population selon l'adresse.....	44
<b>Tableau VI:</b> Répartition des malades infectés en fonction de l'adresse.....	52

# Introduction

# Introduction

---

## Introduction :

Les champignons sont responsables d'un spectre particulièrement large d'infections, depuis des formes localisées jusqu'aux formes invasives, ainsi que des atteintes immuno-allergiques. Les infections fongiques invasives sont les plus redoutables et leur nombre a régulièrement augmenté ces dernières années, du fait de l'amélioration des techniques diagnostiques et de l'apparition de nouveaux facteurs de risque (1).

De plus ces infections sont responsables d'une importante morbi-mortalité chez l'homme. Le *Candida* et l'*Aspergillus* constituent les deux principaux champignons responsables d'atteintes profondes chez l'immunodéprimé en oncologie (2).

Les aspergilloses sont des infections fongiques dues à un champignon filamenteux du genre *Aspergillus*, ce dernier représente une moisissure ubiquiste dont la prolifération libère des milliers de spores. La contamination aspergillaire a lieu via l'inhalation de ces spores disséminées dans l'environnement, et leur omniprésence justifie la maîtrise du risque environnemental fongique dans les services hébergeant des patients à risque (3).

Ces infections constituent la première pathologie provoquée par un champignon filamenteux (4). Les différentes enquêtes aéromycologiques révèlent que les spores aspergillaires se situent au 4<sup>e</sup> rang des spores fongiques de l'air (après les spores d'*Alternaria*, *Cladosporium* et *Penicillium*) (5).

Le caractère cosmopolite de l'*Aspergillus*, ainsi que le nombre de spores en suspension dans l'air (qui augmentent considérablement lors des travaux de rénovation, de construction ou de démolition...) constituent un facteur favorisant de l'installation de l'aspergillose chez les sujets cancéreux (6).

Le taux d'aspergillose invasive chez des patients qui ont un cancer a été documenté par Yan et al à Chengdu en Chine (2,6 %) (6); Madrid marque un taux d'aspergillose invasive de 7.1% (7).

L'Algérie compte 40,4 millions d'habitants et probablement au moins 568 900 (1,41 %) d'algériens ont une infection fongique grave chaque année ; l'aspergillose invasive à 2865 cas

## Introduction

---

par an, dont 47 cas ont un cancer sous-jacent, alors que 2818 sujets ont des complications respiratoires (7.1% du globale d'infection fongique le même que celui de Madrid) (7).

Les infections chez le neutropénique sont cause majeure de morbidité et mortalité. Elles représentent en oncohématologie de 9 à 12 % contre 6 à 7 % chez les patients non cancéreux. L'incidence des infections nosocomiales (IN) dans cette population est d'environ 20%.

Les aspergilloses pulmonaires invasives sont préoccupantes, notamment chez les patients immunodéprimés en termes de morbi-mortalité en particulier ceux atteints d'hémopathie maligne. Malgré les progrès thérapeutiques elles ont un très mauvais pronostic avec une mortalité de 50 à 95 % et augmente le coût de prise en charge (8). Pour améliorer la prise en charge des infections fongiques, il est nécessaire de suivre l'évolution épidémiologique des agents pathogènes et leur résistance face aux différents antifongiques.

Cependant, peu de données en Algérie, et plus précisément à Tlemcen, concernant les infections fongiques profondes, en particulier les aspergilloses, alors que le cancer est largement rencontré avec une fréquence de 45 000 nouveaux cas par an dont 1500 chez les enfants (7).

Toutes ces énonciations nous ont poussé à étudier la survenue des aspergilloses invasives chez les patients immunodéprimés dans le service d'oncohématologie du CHU de Tlemcen afin de :

Préciser principalement la fréquence des aspergilloses invasives chez les malades atteints d'hémopathies malignes hospitalisés au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen.

Secondairement, étudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutiques et évolutif des cas suspects et de souligner l'importance ainsi que la place du diagnostic mycologique (direct et/ou indirect) dans la confirmation et la prise en charge thérapeutique de ces pathologies.

# Synthèse bibliographique

## 1. Epidémiologie de l'*Aspergillus*

### 1.1. Agent pathogène

Les aspergilloses sont des infections mycosiques opportunistes provoquées par des champignons filamenteux appartenant au genre *Aspergillus*. Ces champignons sont cosmopolites et ubiquitaires (3).

En effet, la pathogénicité du genre *Aspergillus* est fortement liée à sa présence cosmopolite dans l'environnement, ils vivent en saprophytes dans le sol et les végétaux ; mais également sont présents dans l'air, sur les matières organiques en décomposition, dans l'alimentation (thé, poivre, céréales, légumes...etc.) et on peut les isoler sur les vêtements, les climatiseurs et les humidificateurs d'air (9).

Ils peuvent être responsables d'atteintes superficielles ou profondes qui sont plus grave chez l'immunodéprimé.

### 1.2. Taxonomie

La classification des *Aspergillus* selon Hawksworth, Sutton et Ainsworth (1970) modifiée par Kwon Chung et Bennett (1992), puis par de Hoog (1995), est la plus utilisée actuellement (5).

Ces champignons sont classés dans la division des *Deuteromycotina* ou Fungi imperfecti (reproduction asexuée), qui contient trois classes, les Blastomycètes, les Coelomycètes et les Hyphomycètes, cette dernière regroupe tous les champignons filamenteux à thalle septé dont l'*Aspergillus. sp* (5) (figure 1).

Cependant les *Aspergillus* peuvent être autrement classés dans le phylum des *Ascomycotina*, cette division est issue d'une multiplication sexuée qui donne naissance à des spores appelées ascospores. Une seule espèce de ce genre est concernée par cette reproduction : *Aspergillus nidulans* (*Emirecella nidulans* selon la reproduction sexuée) (figure 2) (10).

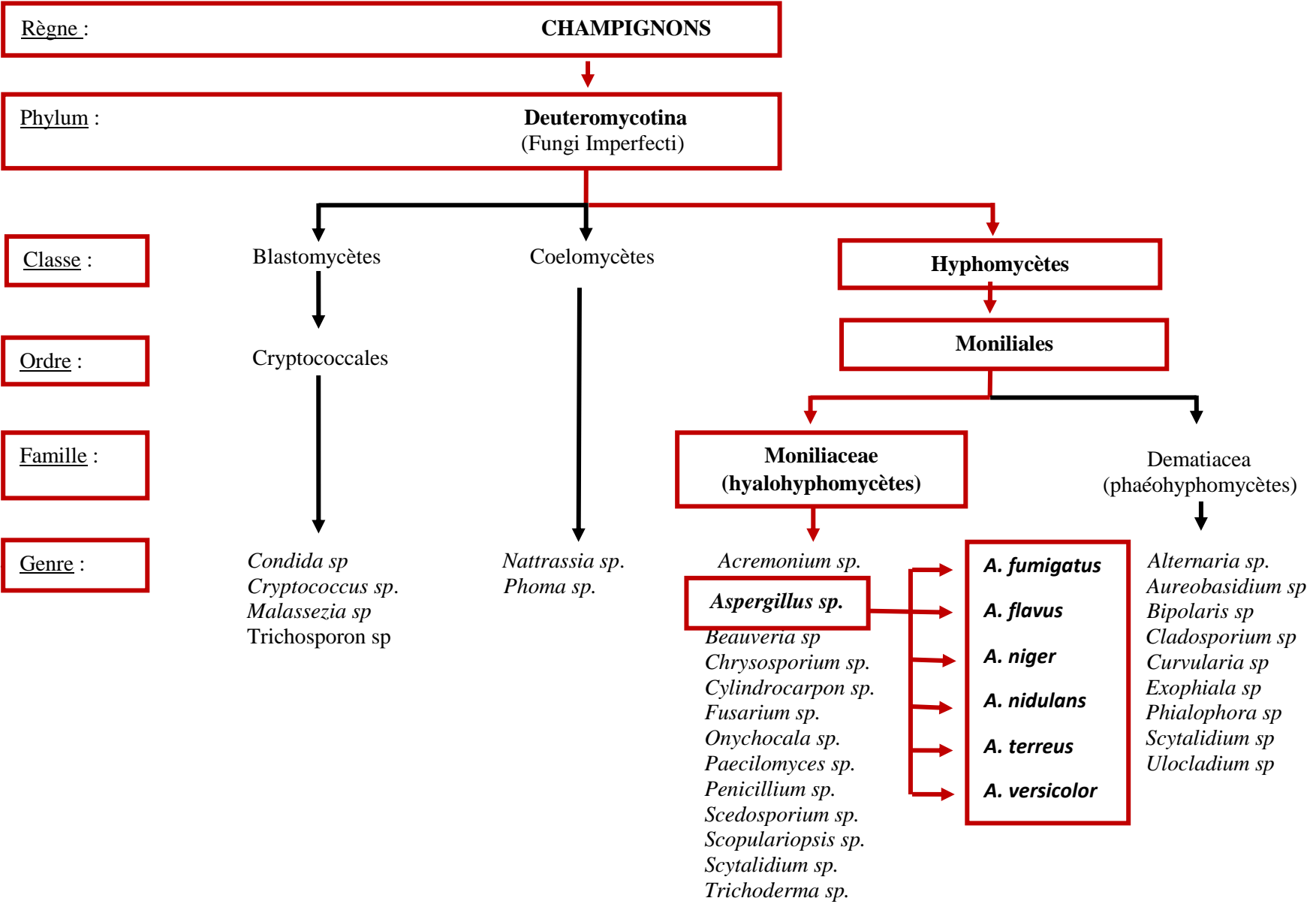


Figure 1 : Classification asexuée des *Aspergillus* (5).

# Synthèse bibliographique

---

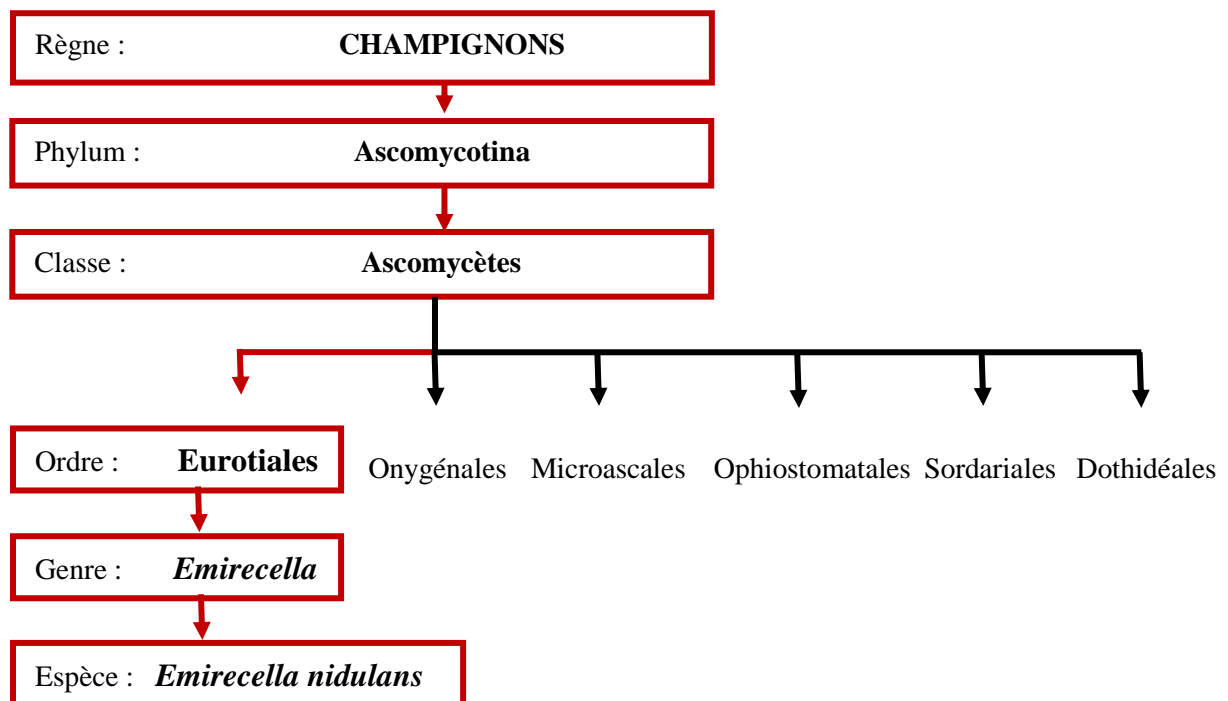


Figure 02 :Classification sexuée des *Aspergillus (5)*.



### 1.3. Morphologie

Les *Aspergillus* sont des champignons filamenteux caractérisés par un thalle végétatif formé de filaments mycéliens hyalins, de diamètre fin et régulier, septés et ramifiés. Sur les filaments végétatifs, prennent en effet naissance à des filaments dressés, non cloisonnés. Ces derniers qu'on appelle conidiophores, se terminent par une vésicule de forme variable sur laquelle sont disposées les cellules conidiogènes ou phialides. La conidiogénèse s'effectue en effet sur le mode blastique phialidique, par bourgeonnement à l'apex des phialides d'une série de spores ou conidies qui restent accolées les unes aux autres en chaînes non ramifiées, basipètes, la plus jeune étant à la base de la chaîne (figure 3) (3).

Les spores, toujours unicellulaires, sont de forme variable, globuleuses, subglobuleuses ou elliptique ou moins marquées.

Les phialides peuvent être insérées directement sur la vésicule (têtes unisériées), ou portées par des petits articles insérés sur la vésicule, les métules (têtes bisériées).

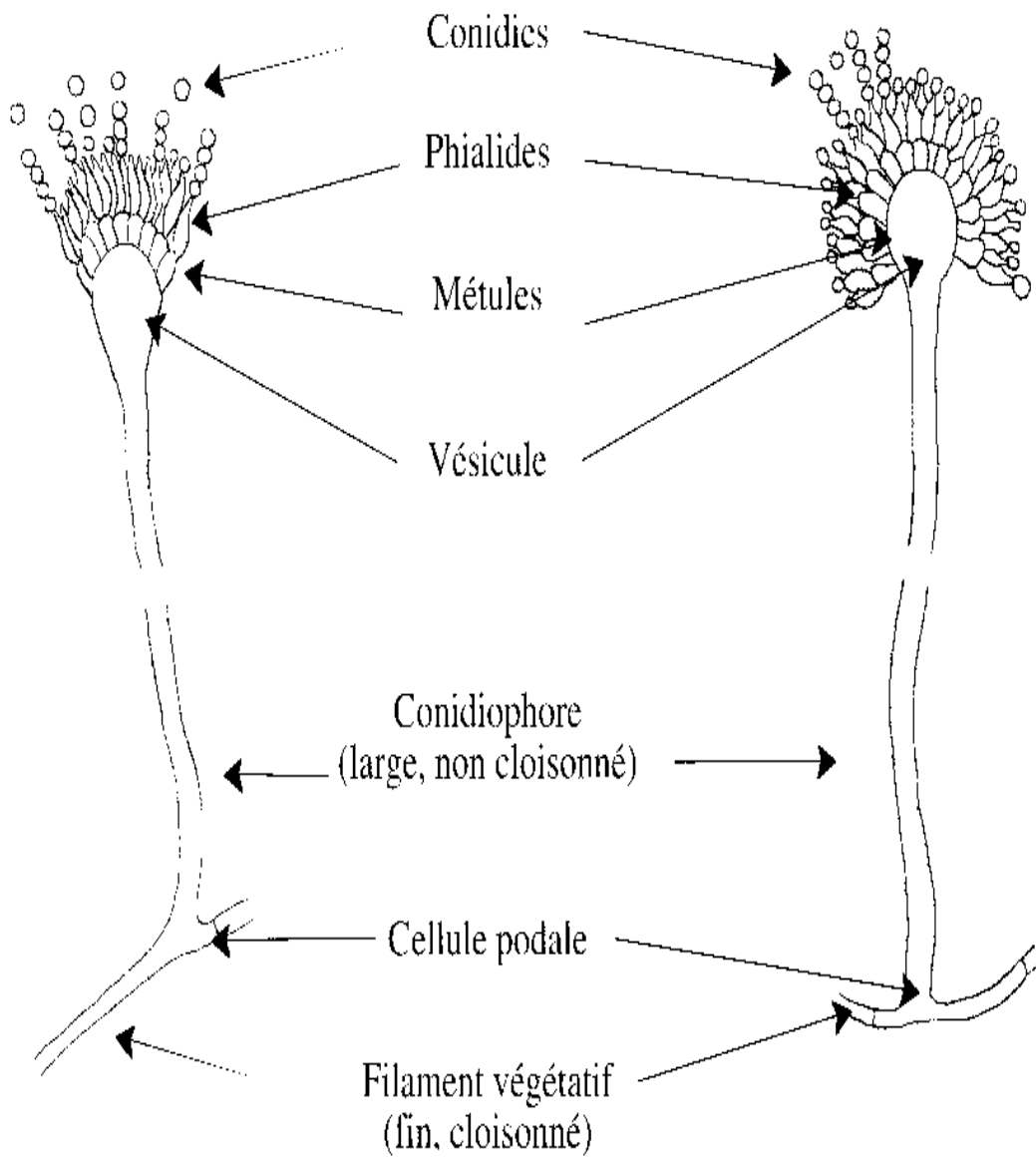
L'ensemble vésicule (plus ou moins métules) + phialides + conidies constitue la tête aspergillaire qui caractérise le genre *Aspergillus*.

### 1.4. Contamination

L'*Aspergillus* se développe dans les lieux humides et les matières organiques en décomposition (végétaux, céréales, farines avariées, foin humides). La pénétration chez l'être humain s'effectue par inhalation en raison de la faible taille des spores (2–3µm). Ce champignon est caractérisé par sa thermophilie (jusqu'à 55 °C); son osmophilie (résistance dans les milieux fortement chargés en sels); sa xérophilie (la capacité à survivre dans des milieux secs) et sa microaérophilie (milieux faiblement oxygénés) ce qui permet à ces champignons de s'adapter très facilement au parasitisme (11,12).

L'infection digestive est possible en cas de lésions préexistantes de la muqueuse digestive, mais elle est sans doute marginale.

Une contamination par l'eau, ou surtout par les aliments a été décrite : le poivre, le thé, les potages lyophilisés et les fruits sont particulièrement riches en spores aspergillaire et doivent donc être proscrits de la nourriture donnée aux patients d'hématologie (13).



**Figure 03:** Morphologie des *Aspergillus* (5).

## 2. 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) (14).

Selon le site initial de leur développement, les hémopathies malignes sont classées en deux groupes principaux : les leucémies et les syndromes immunoprolifératifs (15).

### 2.1. Leucémies

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

#### 2.1.1. Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène d'affections hématologiques clonales caractérisées par une prolifération maligne (d'évolution rapide) dans la moelle osseuse d'un clone cellulaire anormal du tissu hématopoïétique (des précurseurs des cellules sanguines), et bloqué à un stade précoce de sa maturation (blastes) qui peuvent éventuellement être présentes dans le sang périphérique et d'autres organes (ganglions, foie, rate, système nerveux centrale...) (16).

Cette prolifération anarchique empêche la production des cellules sanguines fonctionnelles ce qui affaiblit le système immunitaire en entraînant ainsi des complications pathologiques plus ou moins graves (17).

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

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), si les précurseurs sont lymphoïdes ;
- Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), si les précurseurs sont myéloïdes (18).

#### 2.1.2. Leucémies chroniques

La leucémie chronique (LC) est caractérisée par une évolution clinique lente qui va se transformer en leucémie aigüe en absence d'un suivi thérapeutique fiable.

Parmi les leucémies chroniques on distingue :

## Synthèse bibliographique

---

- 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 (19).
- La leucémie myéloïde chronique (LMC) : Il s'agit d'une prolifération monoclonale prédominante sur la lignée granuleuse sans blocage de maturation (20).

### 2.2. 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. Ils comportent :

#### 2.2.1. Les lymphomes

Ils sont caractérisés par la prolifération maligne de cellules lymphoïdes et réticulaires. On distingue :

- Le lymphome de Hodgkin (HDK) : Caractérisée par la présence au sein des ganglions d'une cellule tumorale bien spécifique, la cellule de Reed-Sternberg (CRS). Cette cellule est à la base du diagnostic du lymphome hodgkinien (LH) (21).
- Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) : sont différents des lymphomes de Hodgkin dans leur histoire naturelle, leur aspect microscopique, leur évolution, leurs diversités et leur prise en charge thérapeutique (22).

On distingue des LNH ganglionnaires et extra ganglionnaire, Sur le plan histologique on peut distinguer :

- Le lymphome B diffuse à grandes cellules (LBDGC) représente la forme la plus fréquente des LNH (23).
- Le LNH folliculaire.

#### 2.2.2. Myélome multiple

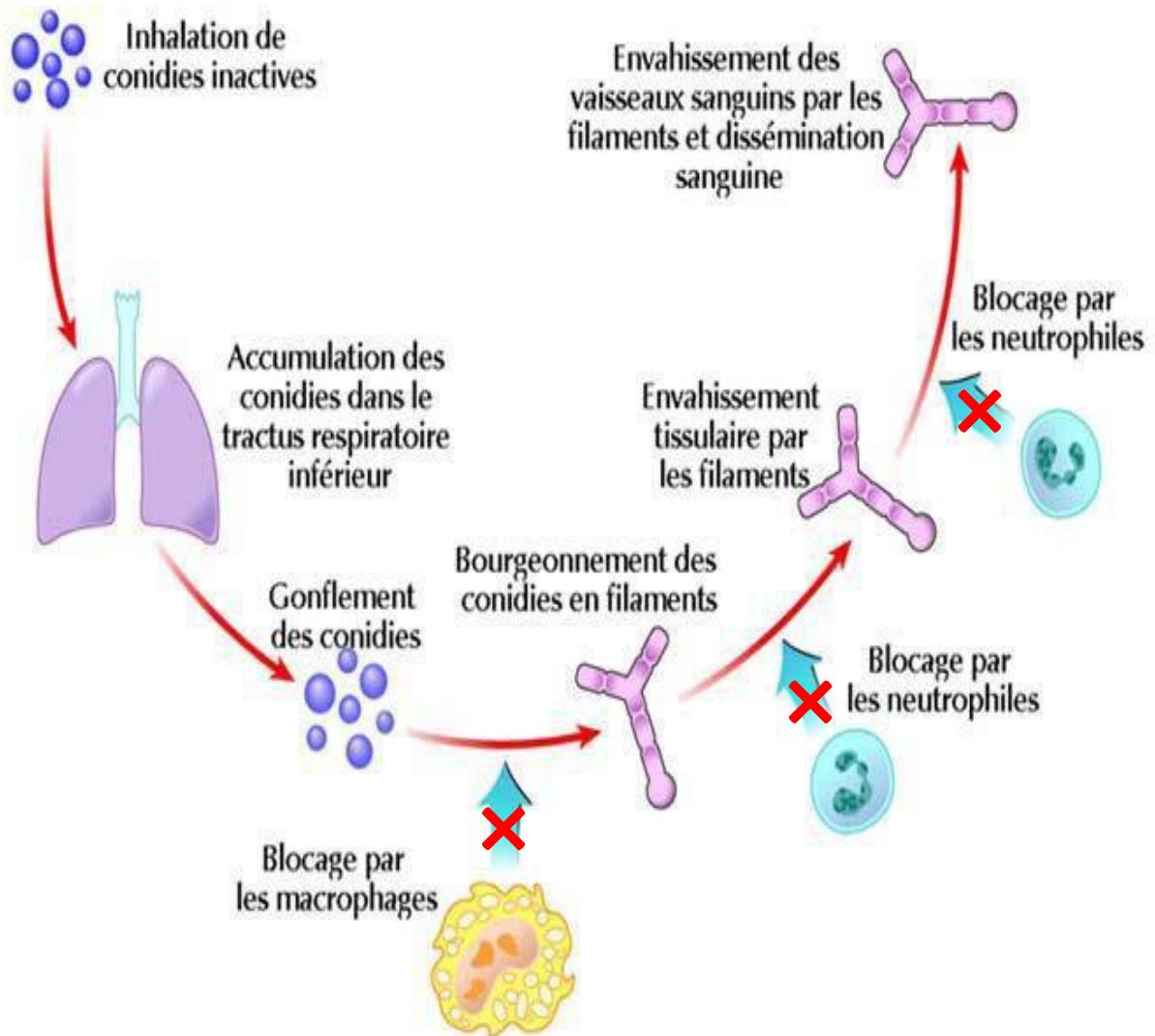
Le myélome multiple (MM) ou Maladie de Kahler est une affection maligne caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse, Avec souvent la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère libre) (24).

### 3. Physiopathologie des aspergilloses pulmonaires invasives

In vitro lorsque l'*Aspergillus* se retrouvent dans un milieu nutritif approprié avec une température et une humidité adéquates, les conidies se gonflent dans des proportions d'environ 4 à 8 fois leur volume initial (25, 26), la croissance fongique est déclenchée avec apparition d'un tube germinatif qui évolue en filament se ramifiant pour former le mycélium fongique.

In vivo la croissance dépend de l'état du système immunitaire de la personne exposée; lorsqu'elle est immunocompétente, le champignon rencontre des défenses immunitaires puissantes, il existe une étape préalable de reconnaissance des *Pathogens Associated Molecular Patterns* (PAMP) des spores par les *Pathogens Recognition Receptors* (PRR) des macrophages alvéolaires et autres cellules présentatrices d'antigènes présentes dans l'arbre respiratoire(26, 27), puis élimination par les cellules phagocytaires; si il y'a marquage d'échappement, les polynucléaires neutrophiles (PNN) vont assurer la fongicidie des formes filamenteuses les plus avancées (26,28).

En revanche, l'inhalation des spores par des sujets immunodéprimés aboutit à l'installation des conidies sur la membrane basale pulmonaire via des facteurs d'adhésion, puis leur germination. Ensuite, on assiste à un afflux de cellules mononuclées induisant une inflammation importante ou à une croissance incontrôlée des hyphes due à un déficit cellulaire (PNN), puis une dissémination (Figure 4) (29).



**Figure 4** : Schéma récapitulatif du mécanisme physiopathologique de l'aspergillose pulmonaire invasive (29).

## 4. Facteurs favorisant

### 4.1. Facteurs intrinsèques

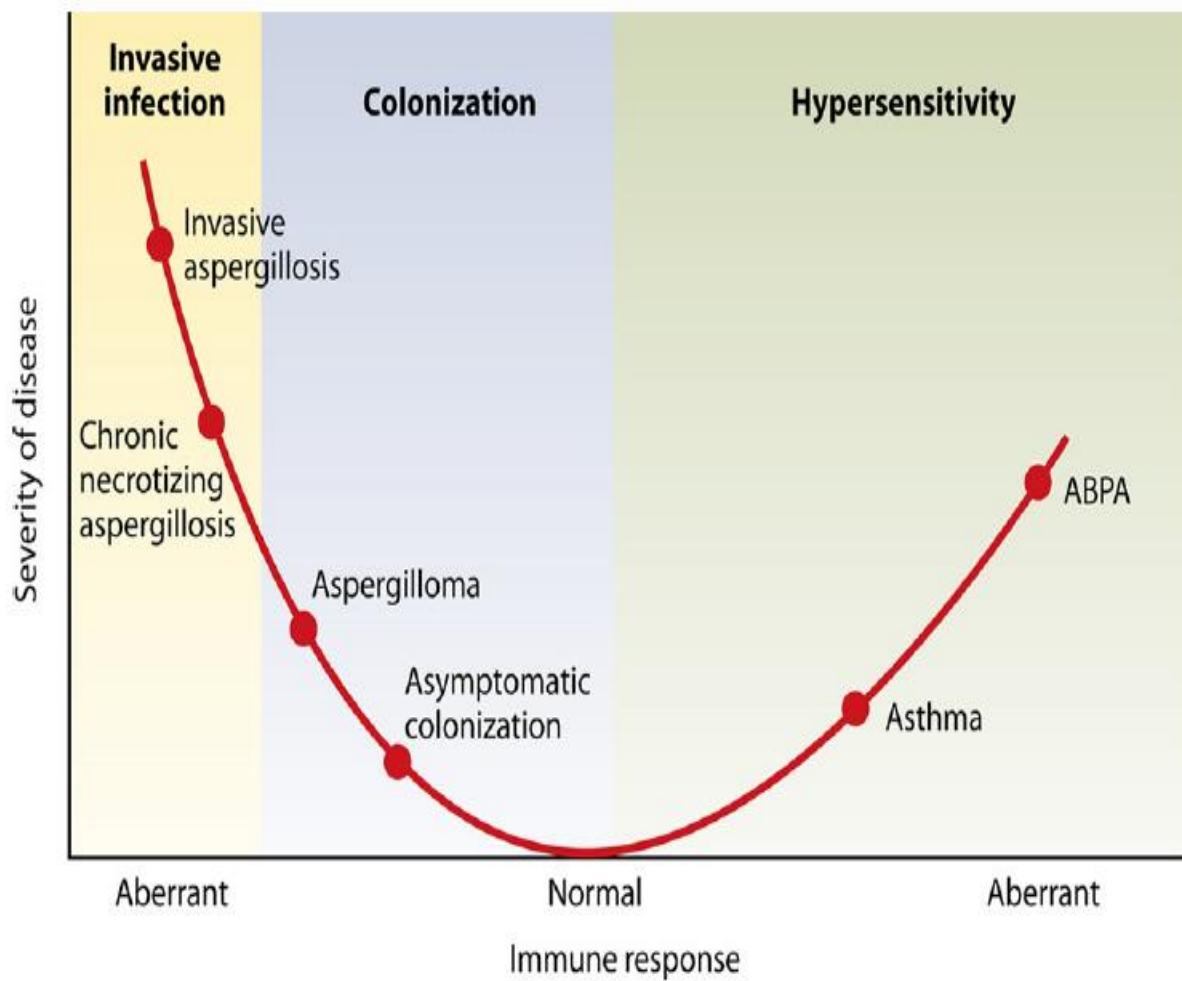
- Le déficit des défenses immunitaires innées au niveau de l'épithélium, du tapis mucociliaire, des macrophages, des polynucléaires neutrophiles (néoplasie sous-jacente) ;
- Le déficit des défenses immunitaires adaptatives qui joue sûrement un rôle avec les cellules CD4 de différenciation Th-1 ;
- Les altérations du parenchyme pulmonaire ainsi que la broncho-pneumopathie chronique obstructive ;
- Les antécédents d'infections fongiques augmentent la probabilité d'aspergillose invasive et nécessite une surveillance ainsi qu'une instauration d'un traitement prophylactique (30–32).

### 4.2. Facteurs extrinsèques

- L'environnement (travaux, poussières, etc.) joue un grand rôle sur lequel on peut agir par des mesures de prévention (32).
- Facteurs iatrogènes : chimiothérapie, corticothérapie, immunosuppression suite à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou à une greffe d'un organe solide (30).

## 5. Clinique des aspergilloses

Les aspergilloses résultent de l'interaction entre un champignon filamenteux (*Aspergillus sp*), l'appareil respiratoire plus ou moins altéré et le système immunitaire de l'hôte. En raison de facteurs locaux broncho-pulmonaires favorisant ou de déficits immunitaires locaux ou généraux, les spores aspergillaire peuvent se développer dans l'appareil respiratoire sous forme filamenteuse (33). Schématiquement, on distingue les infections a *Aspergillus*, les colonisations aspergillaire et les réactions d'hypersensibilité à l'*Aspergillus* (30) (figure 5).



**Figure 5 :** Représentation des affections attribuées aux espèces du genre *Aspergillus* en fonction de la réponse immunitaire de l'hôte (34).



## 5.1. Chez l'immunocompétent

**Tableau I:** Les formes clinique d'aspergillose chez l'immunocompétent.

Forme	Cause	Types
<b>Aspergillome</b>	Due au développement d'un amas de filaments mycéliens dans une cavité préexistante (31–38).	- Aspergillome simple. - Aspergillome complexe.
<b>Aspergillose pulmonaire chronique (APC)</b>	C'est une pneumonie nécrosante due aux sécrétions d' <i>Aspergillus</i> et à l'invasion locale de petits vaisseaux (31–38)	- Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire ; - Aspergillose pulmonaire chronique fibrosante ; - Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante.
<b>immuno-allergique</b>	Due à la production de toxine par l' <i>Aspergillus</i> (31–38)	- Asthme aspergillaire ; - Alvéolite allergique extrinsèque ; - Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) ou La maladie d'Hinson et Pepys ; - Sinusite fongique allergique.

## 5.2. Chez l'immunodéprimé (oncohématologie)

### 5.2.1. Forme invasive localisée

L'aspergillose invasive est une cause majeure de mortalité chez l'immunodéprimé ; Le pronostic est en particulier défavorable en cas de retard diagnostique, au cours des atteintes disséminées et chez les malades ventilés mécaniquement (43, 44).

Les localisations aspergillaire sont en premier lieu respiratoire (pulmonaires et sinusiennes) du fait d'une contamination par voie aérienne, une atteinte cérébrale peut s'associer à l'atteinte pulmonaire (43, 44).

L'aspergillose pulmonaire invasive est une pneumonie nécrosante caractérisée par une prolifération mycélienne aspergillaire intraparenchymateuse et une atteinte invasive de la vascularisation pulmonaire entraînant des lésions d'infarctus hémorragique (43, 44).

## Synthèse bibliographique

---

Le risque d'API est lié à la durée de la neutropénie, passant de un pour cent par jour au cours des 3 premières semaines à quatre pour cent par jour ensuite (45, 46).

En pratique, le facteur pronostic essentiel dépend de l'instauration précoce d'un traitement et la récupération d'un nombre de PNN fonctionnels supérieur à 1000 éléments/mm<sup>3</sup> (45, 46).

L'équipement de chambres à flux laminaire en hématologie lourde réduit le risque d'aspergillose invasive (45, 46).

### 5.2.2. Formes disséminées

Elles peuvent être soit d'origine exogène (post-chirurgicale surtout) ou endogène, après diffusion hématogène au cours d'une API (39). Les différents organes peuvent être atteints au cours d'une aspergillose disséminée (aspergillose cérébrale, digestive, rénale, oculaire, cutanée, cardiaque, osseuse....) (14–16).

## 6. Diagnostic

Les infections fongiques ont pris une part importante au sein des infections nosocomiales. Le diagnostic de certitude de ces infections nécessite l'aide du laboratoire (49).

### 6.1. Diagnostic d'orientation

#### 6.1.1. Diagnostic clinique

Une fièvre qui ne répond pas aux antibiotiques depuis plus de 48 heures chez un malade d'oncohématologie fait suspecter une mycose invasive jusqu'à preuve du contraire (aspergillose ou candidose) (50).

Le caractère fébrile est défini par une température supérieure ou égale à 38,3 °C en une seule prise ou supérieure ou égale à 38 °C mesurée à deux reprises dans un intervalle d'une heure(51,52).

Les épisodes fébriles sont décrits selon la classification internationale suivante :

- Les fièvres microbiologiquement documentées qui sont séparées en deux grandes catégories les bactériémies et les fongémies. Les foyers infectieux sont microbiologiquement confirmés dans 25 à 30% des cas;

## Synthèse bibliographique

- Les fièvres cliniquement documentées : définies par la présence d'un foyer infectieux clinique sans confirmation microbiologique de certitude, quelle que soit la cause de l'absence de documentation, ils représentent 25 à 30% ;

- Les fièvres inexpliquées : correspondent à la présence d'une fièvre isolée, sans documentation microbiologique et sans foyer infectieux clinique (52).

➤ Autres symptômes associés à la fièvre :

- Toux : 75-97%.
- Douleur thoracique : plus ou moins 25%.
- Dyspnée : 45-90 %.
- Hémoptysie : plus ou moins 10%.

### 6.1.2. Diagnostic biologique

La neutropénie fébrile (NF) chimio-induite est une urgence très fréquemment rencontrée en oncohématologie, elle survient chez environ soixante-dix pour cent (70 %) des patients traités pour une hémopathie maligne (52).

La neutropénie est définie comme un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 Giga/Litre. L'Organisation mondiale de santé (OMS) a défini cinq grades, classés de zéro à quatre, permettant de définir la profondeur de la neutropénie (Tableau 1) (52).

La neutropénie se caractérise aussi par sa durée, courte inférieur à 7 ou 10 jours ou longue supérieur à 10 jours (52).

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

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

*Mokart D, Sannini A, Brun J, Blache J. Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique. Réanimation. mai 2008 ; 17(3) :213-24.*

La durée et la profondeur de la neutropénie sont deux facteurs de risque de survenue des infections. La neutropénie est plus profonde et plus longue 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.

## Synthèse bibliographique

---

La neutropénie sévère (aplasie) est définie par un nombre de PNN inférieur à 0,5 Giga/L (grade IV OMS). À ce stade, le risque de développer une infection est important alors qu'entre 0,5 et 1 Giga/L, il est faible. Les malades ayant moins de 0,1 Giga/L de PNN présentent un risque infectieux maximal. Les patients fébriles avec un chiffre de PNN inférieur à 1 Giga/L et dont le chiffre de PNN est susceptible de diminuer dans les 48 heures ont un risque infectieux identique à celui des patients en aplasie (52).

### 6.1.3. Diagnostic radiologique

#### 6.1.3.1. Radiographie pulmonaire

La radiographie standard doit être pratiquée chez tous les patients à risque, dès l'apparition d'une fièvre ou d'un signe respiratoire. Les aspects radiologiques de l'aspergillose pulmonaire invasive dépendent du stade évolutif de l'infection et de la profondeur de l'immunodépression sous-jacente (53).

La radiographie pulmonaire est normale à l'installation des symptômes. Ceci souligne l'importance de la répétition des clichés, même si leur qualité technique est souvent insuffisante. En effet, les clichés sont réalisés au lit des malades fragiles et intransportables compte tenu de leur aplasie (53).

Autrement, on peut observer soit des opacités diffuses de mauvais pronostic, soit des formes plus localisées (images d'infiltrats) lorsque l'examen est réalisé précocement (53).

#### 6.1.3.2. Scanner thoracique (tomodensitométrie)

La tomodensitométrie (TDM) pulmonaire constitue une avancée majeure dans le diagnostic des API.

Les aspects radiographiques sont divers pendant la phase de neutropénie profonde : on retrouve des nodules multiples ou uniques, des masses ou infiltrats flous et une condensation alvéolaire triangulaire à base pleurale correspondant à un infarctus pulmonaire. Cependant deux images scanographiques ont été identifiées comme indicateurs d'aspergillose pulmonaire invasive (API) (54), notamment chez les patients neutropénique :

- Le signe du halo « HALO SIGN » : opacité en verre dépoli péri lésionnel, qui traduit l'hémorragie intra alvéolaire autour du foyer nécrotique et qui présente un signe précoce et visible quelques jours en phase d'aplasie (figure 06) (54,55).

## Synthèse bibliographique

---

- Le signe de croissant gazeux « AIR CRESCENT SIGN » : c'est l'excauation des lésions en croissant, qui présente un signe tardif apparaît lors de la phase de restauration de la neutropénie (Figure 07) (56).

### 6.2. Diagnostic de certitude

#### 6.2.1. Diagnostic mycologique

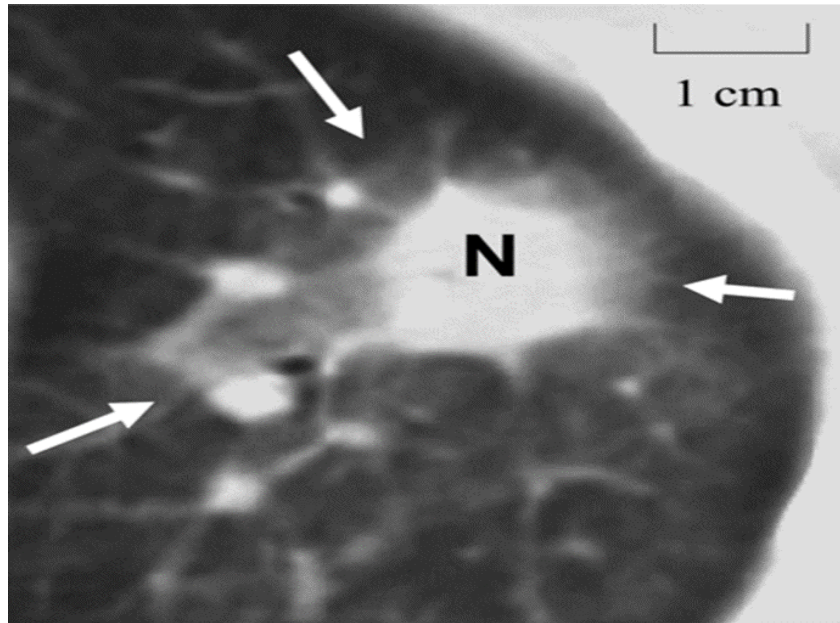
##### 6.2.1.1. Prélèvement

Le diagnostic des API est décrit comme étant difficile notamment du fait de très grand risque de contamination lors du prélèvement et de la difficulté à discriminer dans certaines circonstances une colonisation d'une infection (58) .

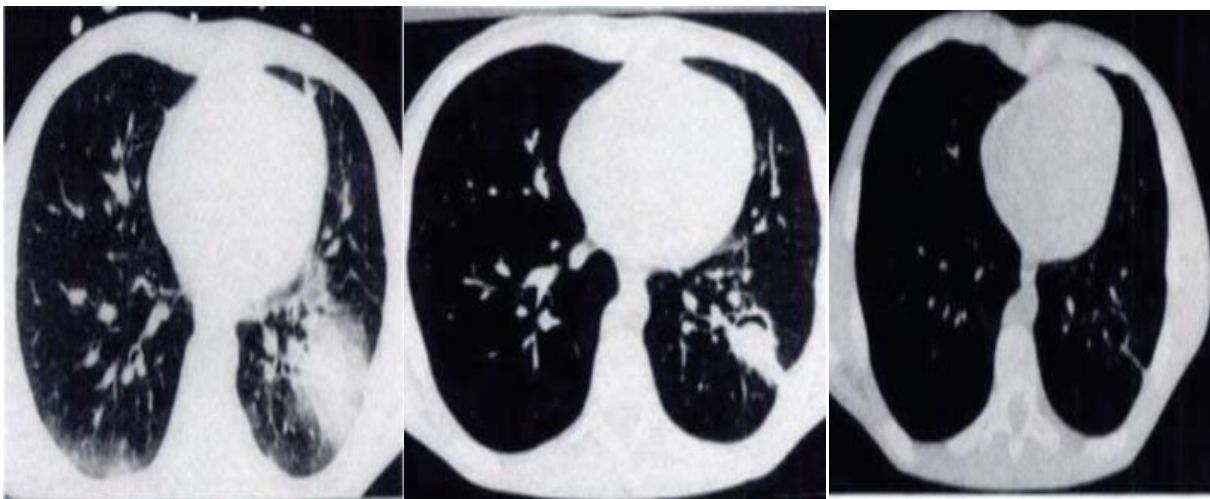
L'Aspergillus peut être recherché à partir :

- De produits biologiques issus de sites habituellement stériles (biopsies d'organes à l'aiguille ou chirurgicales, liquide céphalo-rachidien (LCR), liquide pleural, urines vésicales) qui confirme le diagnostic ;
- Des prélèvements respiratoires protégés (liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), prélèvement trans-trachéal protégé...) qui présente une valeur supérieure à l'examen des expectorations ;
- De produits biologiques issus de sites anatomiques pouvant être colonisés (arbre respiratoire ou sites superficiels) qui peut être d'interprétation plus délicate et doit nécessairement prendre en considération le contexte clinique et l'ensemble des arguments diagnostiques (59).

Pour cela, des conditions strictes d'asepsie sont recommandées au laboratoire. Chaque prélèvement doit être mis dans un récipient stérile, et adresser rapidement au laboratoire, en cas d'empêchement il peut être conservé à + 4°C pendant 24 heures en attendant son acheminement (60).



**Figure 6 :** Coupe tomographique à travers le poumon montrant un signe de halo chez un patient atteint d'un cancer hématologique. Le signe est constitué de 2 parties : un noyau nodulaire solide (N) à travers lequel aucun parenchyme pulmonaire n'est visible, et un périmètre en verre dépoli de densité moyenne (flèches) à travers lequel le parenchyme pulmonaire est encore visible. Notez que le nodule a un diamètre  $> 1$  cm et que la zone d'opacité du verre dépoli entoure plus des trois quarts du nodule(54).



**Figure 7 :** Progression tomodensitométrique caractéristique d'API. Le signe de halo (à gauche), suivi d'un croissant d'air (au centre). Lésion de l'API sous forme d'un kyste à paroi mince avec une cicatrice linéaire à la plèvre (à droite) (57).

### 6.2.1.2. Examen direct

Il est effectué au microscope optique, entre lame et lamelle, après contre coloration par le bleu de lactophénol. L'aspect évocateur est celui de filaments septés, hyalins, sinueux accompagnés ou non de spores. La spécificité n'est pas absolue, car d'autres champignons peuvent avoir des caractéristiques proches, comme à titre d'exemple *Fusarium* ou *Scedosporium*. Le diagnostic du genre et de l'espèce ne peut être réalisé qu'au moyen de la culture (61).

### 6.2.1.3. Culture

- **Hémoculture**

Les hémocultures (prélèvement sanguin) n'étant qu'exceptionnellement positives s'agissant d'un *Aspergillus* (62). Ensemencer 5 à 10 ml de sang recueilli sur anticoagulant dans un milieu Casraneda (utilisé en bactériologie) ou milieu sabouraud liquide citraté additionné aux antibiotiques (spécifique pour les champignons). Ces hémocultures seront conservées 15 jours(9).

- **Culture des différents prélèvements autre que le sang**

Les prélèvements sont ensemencés sur des milieux spécifiques de mycologie comme le milieu Sabouraud additionné d'antibiotiques (chloramphénicol, gentamicine : inhibant la croissance des bactéries) et Sabouraud additionné d'antibiotiques et actidione. Ce dernier inhibe la poussé des moisissures y compris l'*Aspergillus* mais lorsque ce champignon est très pathogène, il est parfaitement capable de pousser sur milieu sabouraud à actidione en 4 à 5 jours. Les prélèvements ensemencés sont ensuite incubés à l'étuve à 25 et à 37°C pendant au moins une semaine (60), et la croissance s'observe dans un délai de 48 à 72 heures (63), cependant, les cultures sont conservées 15 jours pour les prélèvements recueillis par aspiration bronchique ou pour les LBA (9).

Le diagnostic mycologique est en règle générale très facile. Si néanmoins, les têtes sont malformées ou difficiles à voir, il faut repiquer le champignon sur milieu de Malt Extract Agar (MEA), milieu de Czapek Yeast Agar (CYA) (milieu de référence pour les *Aspergillus*), sur eau gélosée (E.G) 2 % ou milieu corn meal agar (CMA) (9).

## Synthèse bibliographique

---

- **Identification des principales espèces d'*Aspergillus* impliquées dans les aspergilloses**

L'identification est basée sur des critères macroscopiques (aspect, couleurs des colonies recto-verso, texture) et microscopiques (morphologie des têtes aspergillaire, morphologie et taille des spores, dimension et surface des conidiophores, l'existence ou non d'une reproduction sexuée) (annexe A) (9).

Les principales espèces aspergillaire incriminées en pathologie humaine sont représentées dans la majorité des cas par *Aspergillus fumigatus* (80 à 90 %), puis viennent en second plan les autres espèces : *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* et *A. nidulans* respectivement (5).

### 6.2.2. Diagnostic sérologique

#### 6.2.2.1. Recherche des anticorps anti aspergillaire

La capacité de production des anticorps chez les malades atteints d'hémopathie maligne est réduite et retardée à cause de l'immunosuppression humorale liée à la pathologie sous-jacente ou à son traitement, ce qui fait que ce test est souvent peu contributif pendant la phase aiguë de l'infection.

Certaines techniques font intervenir des anticorps (Ac) précipitant (techniques de diffusion et d'immunoélectrophorèse (IEP)). Ce sont des techniques anciennes, utilisées dans le diagnostic des aspergilloses depuis les années 1960, elles sont souvent non automatisées. Un minimum de 3 arcs de précipitation est nécessaire pour porter un diagnostic d'aspergillose (64).

Les techniques d'immunoélectrophorèse (IEP) présentent la possibilité de mettre en évidence d'Ac précipitants porteurs d'activité enzymatique : chymotrypsique ou catalasique (65).

Les techniques immunoenzymatiques de type Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) permettent la recherche de différentes classes d'immunoglobulines solubles, anticorps non précipitant de type Immunoglobuline G (IgG) et des anticorps réaginaires de type IgE (totales ou spécifiques) (60).

Ces techniques (ELISA) présente des limites, il convient donc de bien déterminer le seuil d'une positivité pathogène au regard de cette réponse physiologique. Un autre point délicat est que les seuils des kits sont définis avec des sujets sains : la colonisation chez des personnes asymptomatiques peut être interprétée comme un faux positif, alors qu'elle pourrait constituer un stade préclinique de pathologie aspergillaire à surveiller (66).



## Synthèse bibliographique

---

C'est pour cela que les auteurs préconisent une mesure des IgG sériques spécifiques anti-*Aspergillus* avant un traitement neutropénisant d'hémopathies malignes afin de guider ensuite la prise en charge des patients lors de la période neutropénique (67, 68).

### 6.2.2.2. Recherche des antigènes

Comme diagnostic de confirmation et pour compléter les examens clinico-radiologiques on a recours à la recherche des antigènes solubles.

Cette mesure de la recherche des antigènes solubles si positifs a une utilité sous forme itérative après l'initiation d'un traitement antifongique et pour suivre la réponse thérapeutique (66).

Deux antigènes (Ag) solubles peuvent être recherchés : le galactomannane (GM) ou le  $\beta$ -(1-3)-D-glucane (BG).

- **Détection de l'antigène galactomannane**

L'antigène aspergillaire galactomannane (GM) est un antigène polysaccharidique libéré par *Aspergillus* mais aussi par *Cryptococcus*, *Fusarium* et d'autres champignons. C'est l'antigène le plus étudié. La détection peut être réalisée sur plusieurs types d'échantillons : sérum, urine, LBA, LCR, liquide pleural ou péricardique. Le principal intérêt de la recherche d'antigène aspergillaire est la positivité précoce avant les examens mycologiques et, parfois, avant l'apparition des signes cliniques (65).

Actuellement la technique utilisée est le test ELISA. Il est à noter qu'un résultat négatif n'exclut jamais une infection aspergillaire. L'origine de ces faux négatifs s'explique par une faible quantité de galactomannane à la limite de détection (le seuil de positivité) qui n'est pas définitivement fixé et varie entre 0,5 et 1. Des évaluations actuellement en cours visent à préciser ses performances en fonction du seuil de positivité retenu et du terrain du patient (il est de 1.5 en Europe et 0.5 en Amérique) (61).

En pratique chez les patients neutropénique en oncohématologie à haut risque le dépistage par un test de GM doit se faire tous les trois à quatre jours. Ce test est à combiner avec un examen clinique et mycologique et une tomographie. Le dosage du GM représente un indicateur de succès thérapeutique ou de mauvais pronostic.

- **Détection du (1,3) -béta-D-glucane (βG)**

Le βG est un composant de la paroi fongique de la plupart des champignons (sauf *C.neoformans* et *mucorales*) qui contribue au diagnostic d'infection fongique invasive, mais il existe des réactions croisées avec des infections bactériennes. La place de ce biomarqueur en pratique quotidienne reste encore à définir : il est coûteux, peu spécifique, les faux positifs sont nombreux, mais il a une bonne valeur prédictive négative qui peut être utile pour décider de ne pas débiter un traitement antifongique, ou d'arrêter celui-ci. Des valeurs très élevées de βG peuvent orienter vers le diagnostic de pneumopathie à *Pneumocystis Jirovecii* (65).

### 6.2.3. Diagnostic histologique

L'histologie reste l'un des outils majeurs dans le diagnostic mycologique, c'est un examen précieux dont la positivité permet à elle seule d'affirmer le diagnostic d'infection fongique invasive. La découverte de filaments mycéliens permet de confirmer le diagnostic de mycose, mais elle ne permet pas de distinguer l'*Aspergillus* des autres champignons présentant le même aspect histologique. C'est pourquoi cet examen doit toujours être associé à une étude mycologique (69).

L'histologie classique utilise des techniques de coloration :

- Non spécifiques comme hemalun éosine safran (HES) qui est une technique rapide, peu onéreuse et qui permet la visualisation de la réponse tissulaire de l'hôte (69,70).
- Spécifique comme :
  - *Periodic Acid Schiff* (PAS) qui permet une meilleure visualisation des éléments osidiques et fongique, qui sont souvent difficiles à discerner à l' HES, tout en conservant la possibilité d'observer la réponse tissulaire (69,70).
  - Des techniques d'imprégnation argentique (GomoriGrocott et Musto) qui colore la paroi fongique en sombre, permettent de mettre en évidence l'ensemble des éléments mycéliens, mais ne permettent pas d'analyser la réponse tissulaire de l'hôte (69,70).

Dans le cas des aspergilloses, l'examen histologique montre des filaments mycéliens septés de type aspergillaire et peut objectiver un processus d'invasion tissulaire, notamment vasculaire. On observe souvent une inflammation nécrosante et purulente.

### 6.2.4. Diagnostic moléculaire

L'apport de la biologie moléculaire a permis une grande avancée dans le diagnostic des API. Elle repose sur la détection de séquences du génome des espèces de *Aspergillus*, cette détection est réalisée par différentes techniques dont la plus utilisée actuellement est la polymérase chain reaction (PCR) spécifique en temps réel.

La PCR spécifique en temps réel réalisée à partir d'échantillons autres que le sang (ex. : LBA, biopsies pulmonaires, cutanées, cérébrales. . .) est une technique prouvée et performante, mais qui nécessite d'être interprétée en fonction de la pathologie aspergillaire. En revanche, il faut la différencier de la PCR en temps réel utilisée pour la détection d'acide désoxyribonucléique (ADN) circulant dans le sang, toujours non consensuelle (65).

La standardisation des méthodes d'extraction et d'amplification à partir d'un échantillon sanguin permettra de faciliter le diagnostic d'aspergillose invasive. La performance de cette PCR sur plasma a une sensibilité d'environ 95 %, supérieure à celle obtenue sur sérum (20). La détection d'ADN circulant n'était pas encore établie comme un critère microbiologique d'aspergillose probable selon les définitions de *l'European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC-MSG)* en 2008, mais devrait l'être prochainement (65).

### 6.3. Critères de diagnostic des aspergilloses pulmonaires invasives

Des critères de EORTC ont été utilisés pour définir les cas d'aspergilloses invasives (AI), Ces critères ont été conçus surtout pour mener des études, moins pour aider à l'évaluation clinique ou à la décision thérapeutique ; trois catégories d'infections fongiques invasives ont été ainsi définies :

- Les AI prouvées : sont définies par l'isolement de *Aspergillus* à partir d'un prélèvement stérile (biopsie, LCR) (71).

- Les AI probables : sont définies par l'association d'au moins trois critères. Les trois critères minimum, indispensables au diagnostic, doivent associer un critère d'hôte, un critère clinique et un critère mycologique (Tableau III) (71).

## Synthèse bibliographique

-Les AI possibles : cette catégorie ne nécessite pas de preuve biologique et elle est désormais exclue des essais thérapeutiques et des évaluations des tests diagnostiques (71).

**Tableau IV : Critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive.**

Critères d'hôte	Critères cliniques	Critères mycologiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Neutropénie (&lt; 0,5 <math>\times</math> 10<sup>9</sup> PN/L depuis plus de dix jours) contemporaine de la survenue de l'infection fongique présumée ;</li> <li>_ Allogreffe de moelle ;</li> <li>_ Corticothérapie prolongée (équivalent au minimum à 0,3 mg/kg de prédnisonne pendant plus de trois semaines) à l'exclusion des patients traités pour une ABPA ;</li> <li>_ Traitements immunosuppresseurs dirigés contre les lymphocytes T datant de moins de 90 jours :               <ul style="list-style-type: none"> <li>_ Cyclosporine,</li> <li>_ Inhibiteurs du TNF,</li> <li>_ Analogues nucléosiques ;</li> <li>_ Immunosuppression génétique (ex : maladie granulomateuse chronique familiale).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Infection respiratoire avec présence d'au moins l'un des trois signes suivant au scanner thoracique :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion dense bien circonscrite avec ou sans halo périphérique,</li> <li>- croissant gazeux,</li> <li>- cavité ;</li> </ul> </li> <li>_ Trachéobronchite avec, à la fibroscopie :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ulcération trachéobronchique,</li> <li>- Nodule,</li> <li>-Pseudomembrane,</li> <li>-Plaque ou escarre ;</li> </ul> </li> <li>_ Infection sinusale nasale avec, en plus de l'imagerie, au moins l'un des trois signes suivants               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Douleur aigue localisée (incluant l'irradiation oculaire de la douleur),</li> <li>- ulcère nasal avec escarre noirâtre,</li> <li>-Envahissement osseux (incluant l'orbite).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Mise en évidence du champignon (cytologie, EMD, culture) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>_ Crachat,</li> <li>_ LBA,</li> <li>_ Aspiration bronchique ou sinusale avec au moins un des éléments suivants :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- filaments de type aspergillaire,</li> <li>- culture : Aspergillus sp ;</li> </ul> </li> <li>_ mise en évidence directe de l'Ag du champignon :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GM détecté dans le sérum, le plasma, le LBA ou le LCR,</li> <li>▪ b-D glucane détecté dans le sérum.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

*Pauw D, Walsh B, Donnelly J. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study group. 2008 ; 13.21*

## 7. Traitement

### 7.1. Traitement prophylactique

C'est un traitement antifongique appliqué à un patient présentant des facteurs de risque de développement d'une mycose invasive dans le but de prévenir la survenue d'une infection.

Les études de prophylaxie sont généralement contradictoires, portent sur des petits nombres de patients, comportent des modalités et des durées de traitement très variables (72–75).

### 7.2. Traitement probabiliste

C'est un traitement antifongique appliqué à un patient donné qui est suspect de présenter cliniquement une mycose invasive alors qu'il n'existe aucune confirmation mycologique, histologique ou sérologique ; soit en particulier, la majorité des situations chez l'immunodéprimé entrant dans la catégorie des « mycoses possibles ».

C'est une situation fréquente chez le neutropénique que celle de la fièvre résistant à une antibiothérapie à large spectre. Seule une minorité de ces patients présente une infection fongique invasive. Un critère important dans le choix de la thérapeutique, outre l'efficacité, sera donc la tolérance (72–75)

### 7.3. Traitement documenté

C'est un traitement antifongique appliqué à un patient présentant une mycose invasive prouvée ou probable sur des arguments cliniques, radiologiques, histologiques et/ou mycologiques.

La chirurgie a une place importante dans la prise en charge des aspergilloses invasives.

Le traitement chirurgical rapide par excision des lésions pulmonaires situées au contact de gros vaisseaux peut être utile pour éviter des hémorragies à point de départ pulmonaire.

Ceci est faisable chez le patient neutropénique mais plus difficile chez le patient thrombopénique ou lorsqu'il existe plusieurs lésions mycotiques (72–75).

## 7.4. Molécules antifongiques utilisées dans le traitement des aspergilloses invasives

**Tableau I :** Les différents antifongiques utilisés dans le traitement des aspergilloses invasives.

classe	Principe actif	Nom commercial	Spectre d'activité	Forme galénique	posologie	Mécanisme d'action	Effets indésirables
Les azolés	Fluconazole	Triflucan	Actif sur les levures du genre <i>Candida</i> sauf <i>C. glabrata</i> (sensibilité diminuée) et <i>C. krusei</i> (résistance innée), sur <i>Cryptococcus</i> sp. <i>Tritchosporon</i> sp. Il est inactif sur le genre <i>Aspergillus</i> et les autres filamenteux.	IV et per os	400-800mg/j	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol nécessaire à la formation de la membrane de la cellule fongique	-Troubles digestifs. -Transaminase hépatique réversible à l'arrêt du traitement.
	Posaconazole	Noxafil	Le posaconazole, commercialisée récemment, est intéressant par l'étendue de son spectre, qui inclut les levures sensibles ou résistantes au fluconazole, les <i>zygomycètes</i> (champignons émergents) et certaines espèces du genre <i>Fusarium</i>	Per os	4-6 mg/j/kg après une dose de charge		-Troubles digestifs. -allongement QT. -rashes et prurits.
	Itraconazole	Sporanox	L'itraconazole est actif sur les <i>Aspergillus</i> , les champignons dimorphiques, les levures <i>Cryptococcus</i> et <i>Candida</i> (exceptés <i>C. glabrata</i> et <i>C. krusei</i> ), <i>Malassezia</i> , dermatophytes et autres filaments	IV Per os	200 – 400 mg /j		-surveillance des constantes hépatiques et hydro électrolytiques.
	Voriconazole	Vfend	Le voriconazole possède un plus large spectre, il est actif sur <i>C. glabrata</i> et <i>C. krusei</i> .il est fongistatique sur le genre <i>Candida</i> et fongicide sur le genre <i>Aspergillus</i> .il n'est pas actif sur les <i>zygomycètes</i> .		IV : 6 mg /kg/12h j1 Puis 4 mg /kg/12h Per os supérieur a 40 kg : 400 mg 2x/j1 puis 200 mg 2x		-Troubles digestifs. -céphalées, vertige. -surveillance étroite de la fonction hépatique. -Trouble de la vision. -éruption cutanée, photosensibilisation.

Polyène	Amphotéricine B désoxycholate	Fungizone		IV et per os	0,6 – 1mg /j/kg		-Néphrotoxicité
	Amphotéricine B complexe lipidique	Abelcet	Active sur les levures, les champignons filamenteux (y compris les <i>zygomycètes</i> ) et les champignons dimorphiques. Elle est inactive sur <i>C.lusitaniae</i> , <i>Scedosporium sp. terreus</i> et les dermatophytes.	IV	5mg /kg/j	Altération de la membrane cellulaire	
	Amphotéricine B liposomale	Ambisome		IV	3mg /kg/j		
Echinocandines	Caspofungine	Candidas	La caspofungine est active sur les levures du genre <i>Candida</i> (fongicide) et les espèces du genre <i>Aspergillus</i> (fongistatique).	IV	70 mg à j1 puis 70 ou 50 mg /j selon le poids	Inhibition de la synthèse des glucanes de la paroi cellulaire	-Troubles digestifs. -Fièvre, céphalée.
pyrimidine	5-fluorocytosine	Ancotil	Active sur les espèces <i>Candida</i> et <i>Cryptococcus</i> , d'activité inconstante sur les champignons filamenteux ( <i>Aspergillus</i> ) et les dématies	IV et per os	100-200 mg /kg/j	Inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN	-Troubles hématologiques. -Troubles hépatiques. - Toxicité de la moelle osseuse.

(74-78)

### 7.5. Schéma thérapeutique de l'aspergillose invasive

Le voriconazole est le traitement de référence des aspergilloses invasives. Il peut être utilisé dans tous les cas à l'exception :

- De la survenue d'une aspergillose invasive sous prophylaxie par dérivés azolés ; préférer dans ce cas un traitement par Amphotéricine B liposomale (Ambisome1) ;
- D'une contre-indication absolue à l'utilisation du voriconazole (hypersensibilité au produit ou à l'excipient) (80–83).

Il est recommandé de débiter le traitement par voie intraveineuse dans les formes sévères, sauf en cas d'insuffisance rénale où l'Amphotéricine B liposomale (Ambisome1) à la dose de 3 mg/kg par jour pourra être utilisée. Chaque fois que le traitement a été débuté par voie injectable, le passage à la voie orale sera envisagé dès que l'état du patient le permettra.

Une attention particulière sera portée aux interactions médicamenteuses. Des dosages sériques pourront être demandés en cas de doute sur l'observance, l'absorption digestive, une interaction médicamenteuse ou en cas d'évolution clinique défavorable (en termes d'efficacité ou de toxicité) (figure 20) (80–83).

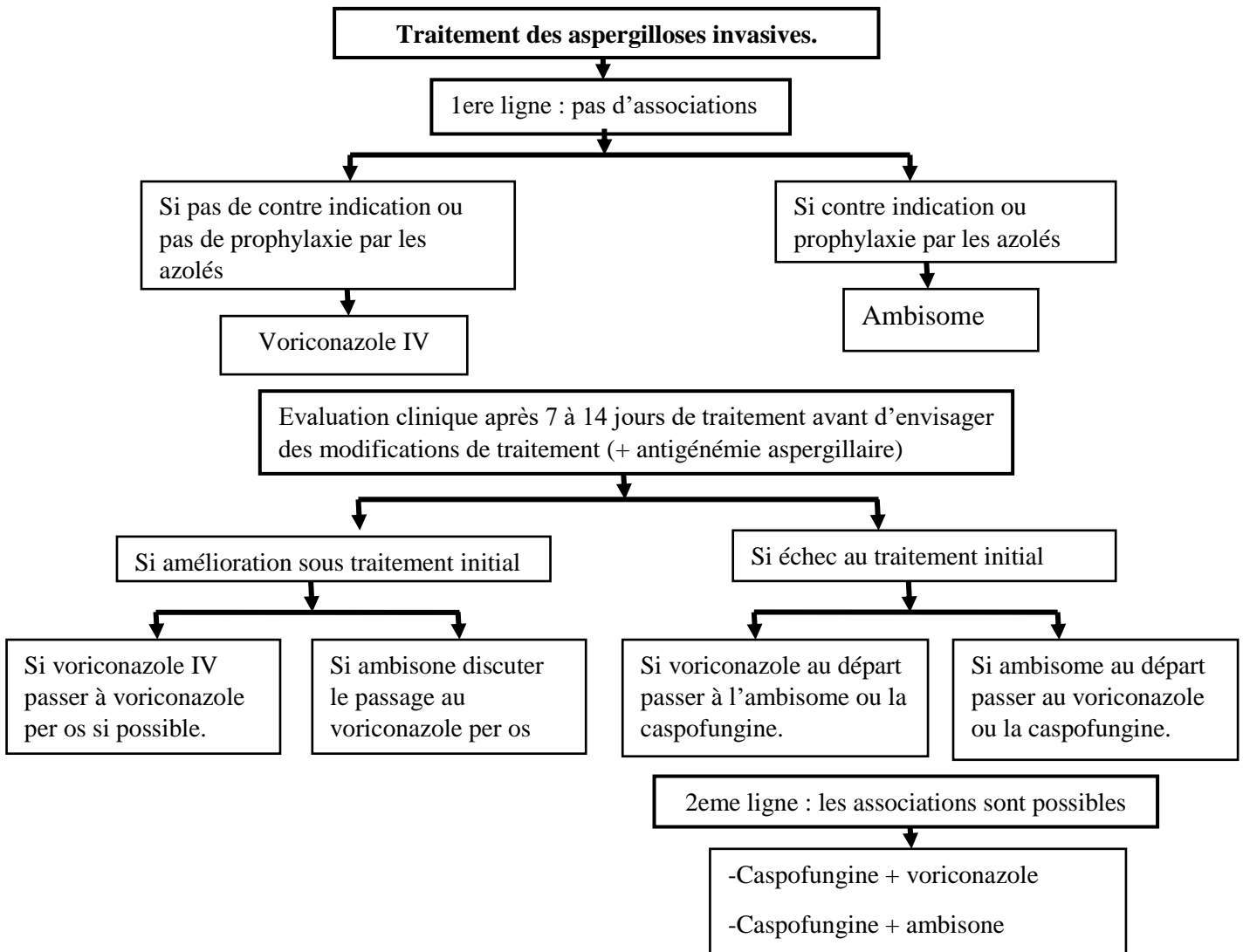
### 7.6. La durée du traitement

La durée du traitement antifongique dépend de la diffusion des lésions, du viscère atteint et de la nature de la maladie sous-jacente ainsi que de ses traitements ;

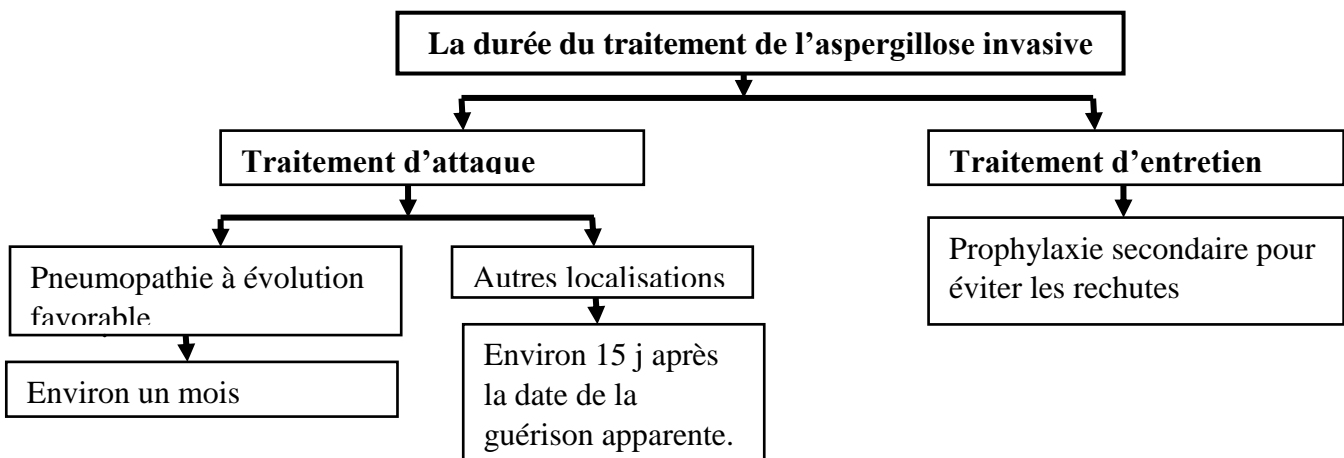
Ce traitement peut donc durer de plusieurs mois à plusieurs années. Dans certains cas, seuls les épisodes d'aplasie sont couverts par l'antifongique en commençant 3 jours avant la chimiothérapie et en poursuivant jusqu'à restauration de  $1500 \text{ e/mm}^3$  PNN. En cas de chirurgie réglée d'exérèse de lésions résiduelles, le risque de récurrence est considérablement diminué (figure 21) (59).



## Synthèse bibliographique



**Figure 20:** Schéma thérapeutique de l'aspergillose invasive (81).



**Figure 21:** Schéma de la durée de traitement d'aspergillose invasive (85).

## 8. Prévention

### 8.1. Règles hygiéno-diététiques

L'objectif à atteindre est un environnement exempt de spores fongiques. C'est dans ce but que des secteurs dits protégés sont mis en place, permettant un isolement protecteur du patient. Idéalement, ils comprennent un système de filtration de l'air de haute efficacité « HEPA » associé à un haut renouvellement d'air avec ou sans flux laminaire. Ces installations sous-tendent une organisation architecturale des locaux spécifiques avec des systèmes de sas à l'entrée du service et des chambres, et une cascade de pression positive (9).

De plus, l'eau et l'alimentation distribuées aux patients à haut risque doivent être exemptes de spores fongiques. En parallèle, des règles rigoureuses de circulation des personnes (habillage, masque) et des biens (plantes, fleurs, matériels cartonnés ou empoussiérés) vecteurs de spores sont envisagées, des protocoles de bionettoyage utilisant des désinfectants de surface fongicides, et des procédures d'isolement de zones de travaux et de prévention de l'environnement (arrosage et bâchage des gravats) devront être mis en place. La surveillance de la biocontamination fongique environnementale (par prélèvements d'air et de surfaces) permettra de vérifier l'efficacité des mesures mises en place (9).

### 8.2. Chimio prophylaxie primaire

L'objectif de la prophylaxie primaire est de diminuer le taux d'infections aspergillaires invasives et donc de limiter l'utilisation des traitements probabilistes. Ceci a pour but d'améliorer la survie globale des patients (76).

Par contre cette prophylaxie a quelques inconvénients notamment le développement de résistance acquise de certaines espèces, et un retard possible du diagnostic mycologique. Cette prophylaxie sera donc réservée aux patients fortement à risque de développer une infection disséminée.

Selon l'European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), le posaconazole, l'itraconazole sont recommandés avec suivi sérique des concentrations (76).

### 8.3. Chimio prophylaxie Secondaire

Elle est essentiellement indiquée chez les patients ayant présenté une aspergillose invasive d'évolution favorable sous traitement. Cette prophylaxie a pour but de limiter le risque de rechute. La nécessité d'une telle prophylaxie est reconnue par tous, du fait qu'il y a un risque très élevé de récurrence d'une aspergillose lors d'une nouvelle phase de neutropénie prolongée ;

Généralement le voriconazole par voie orale est préconisé, mais la place de la chirurgie reste à évaluer dans cette indication (78).

# Partie expérimentale

# Matériel et méthodes

## 1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive du risque aspergillaire chez les patients en oncohématologie, réalisée en deux phases :

- Essentiellement descriptive prospective allant de Janvier à Mai 2019 ;
- Associée à une étude descriptive rétrospective sur deux années (2017-2018).

## 2. Population d'étude

Les malades ayants une hémopathie maligne, hospitalisés au niveau du service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen de l'an 2017 à Mai 2019.

### 2.1. Critères d'inclusion

- Les patients sous chimiothérapie ;
- Les patients âgés de plus de 15 ans.

### 2.2. Critères de non inclusion

- Les patients greffés.

## 3. Modalités du recueil de l'information

Les données ont été recueillies aux prés des malades et des médecins traitants, complétées par les informations recueillies à partir des dossiers médicaux.

Une fiche d'enquête (questionnaire) a été utilisée pour ce recueil, comportant 02 volets (voir annexe B) :

- Volet identification du patient : les questions sociodémographique (nom, prénom, âge, poids, adresse, ...)
- Volet corps du questionnaire comportant les informations suivantes :

## Matériel et méthodes

---

- Informations médicales : Pathologies associées, type de la maladie hématologique, prévention primaire anti aspergillaire, épisode de l'aspergillose invasive, etc...
- Examens complémentaires : bilan biologique (FNS, paramètres biochimiques, examen mycologique), bilan radiologique.

### 4. Critères du diagnostic de l'infection

Les critères du *centre for disease control d'Atlantat* ont été utilisés pour le diagnostic de l'infection aspergillaire :

Cas possible :

- Neutropénie prolongée plus de 7 jours ;
- Fièvre qui ne répond pas aux antibiotiques ;
- Le diagnostic radiologique ;
- Les signes cliniques (toux, douleurs thoracique, dyspnée...).

## Matériel et méthodes

### 5. Présentation du service

Le service d'hématologie du CHU de Tlemcen admet des patients adultes atteints d'affections hématologiques bénignes et malignes. Il est constitué de 2 unités : Explorations et consultations, Hospitalisation composé de 22 lits techniques.

		Chambre des résidents		
Une terrasse				
Salle de soins		Coté hommes		
Vestiaire				
Bureau de médecin chef				
Chambre d'isolement (en cours)		Coté femmes		
Chambre d'isolement A				
Chambre d'isolement B				
Sanitaire		Salle de conférence		
Chambre de détente des infirmiers				
Laboratoire				
Pharmacie	Secrétariat		Bureau de coordinatrice + archive	
Salle de préparation des produits de la chimiothérapie		Entrée principale du service	Archive des malades décédés	
			Ascenseur	
			Escalier	
Bureau de consultation + archive		Hôpital du jour		Un débarras
Une terrasse				

Référence: Direction de l'hôpital

**Figure 22** : schéma du plan de service d'hématologie du CHU de Tlemcen.



### 6. Analyses statistiques des données

Les questionnaires ont été contrôlés et codés régulièrement. Le logiciel EPI Info<sup>TM</sup> [version 3.5.3 January 26, 2011 CDC, Atlanta, Georgia, USA] a été utilisé pour la saisie, la correction et l'analyse des données.

L'incidence des infections associées aux soins avec son intervalle de confiance à 95 % est calculée. Le calcul de l'incidence cumulative définie par le nombre total des cas d'IAS constatées pendant la période de l'étude, rapporté au nombre d'admissions pendant plus de 48 heures durant la même période et la densité d'incidence par le rapport entre le nombre total d'épisodes infectieuses pendant la période de l'étude à la somme des durées de séjour de chacun des patients inclus dans l'étude ; exprimée en nombre d'infections pour 1000 /jours - patient.

Pour les variables quantitatives, les médianes et moyennes ainsi que les extrêmes ont été calculées.

### 7. Aspect éthique

L'étude menée est observationnelle. Le consentement libre et éclairé a été demandé après l'utilisation d'un vocabulaire accessible qui prend en compte le ressenti du patient. Nous avons tenu à respecter la confidentialité des patients.

# Résultats et interprétations

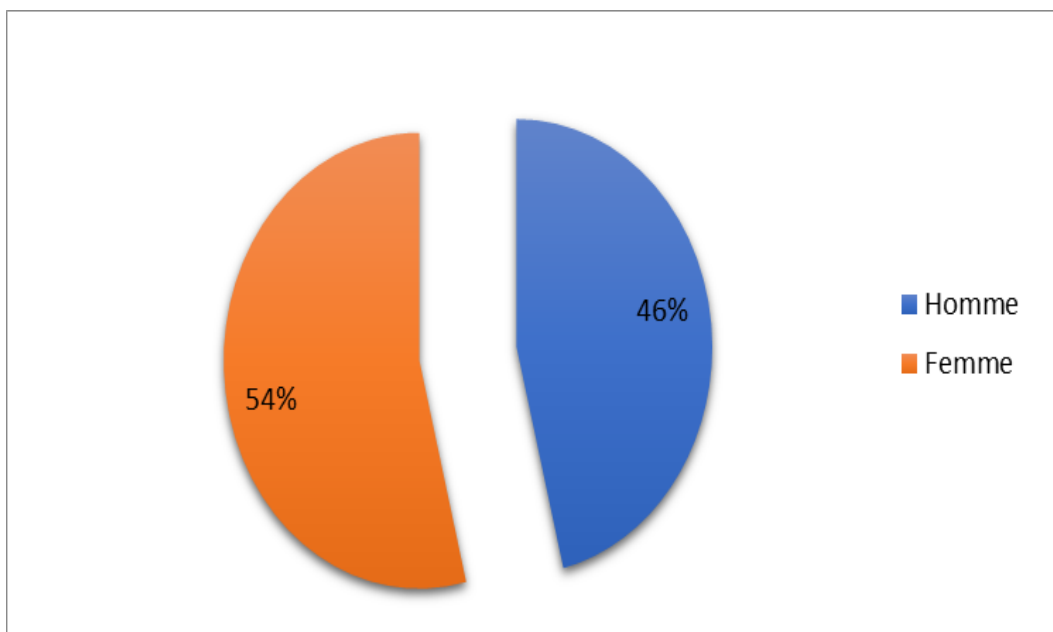
# Résultats et interprétions

## 1. Caractéristiques de la population générale

Notre étude a été portée sur 39 patients ayant une hémopathie maligne et qui ont été hospitalisés au niveau du service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen. De Janvier à Mai 2019, 35 patients ont été admis au service et 4 malades ont été récupérés sur dossier (un cas en 2018 et 3 cas en 2017).

### 1.1. Répartition de la population selon le sexe

Le secteur suivant représente la répartition de notre population selon le sexe



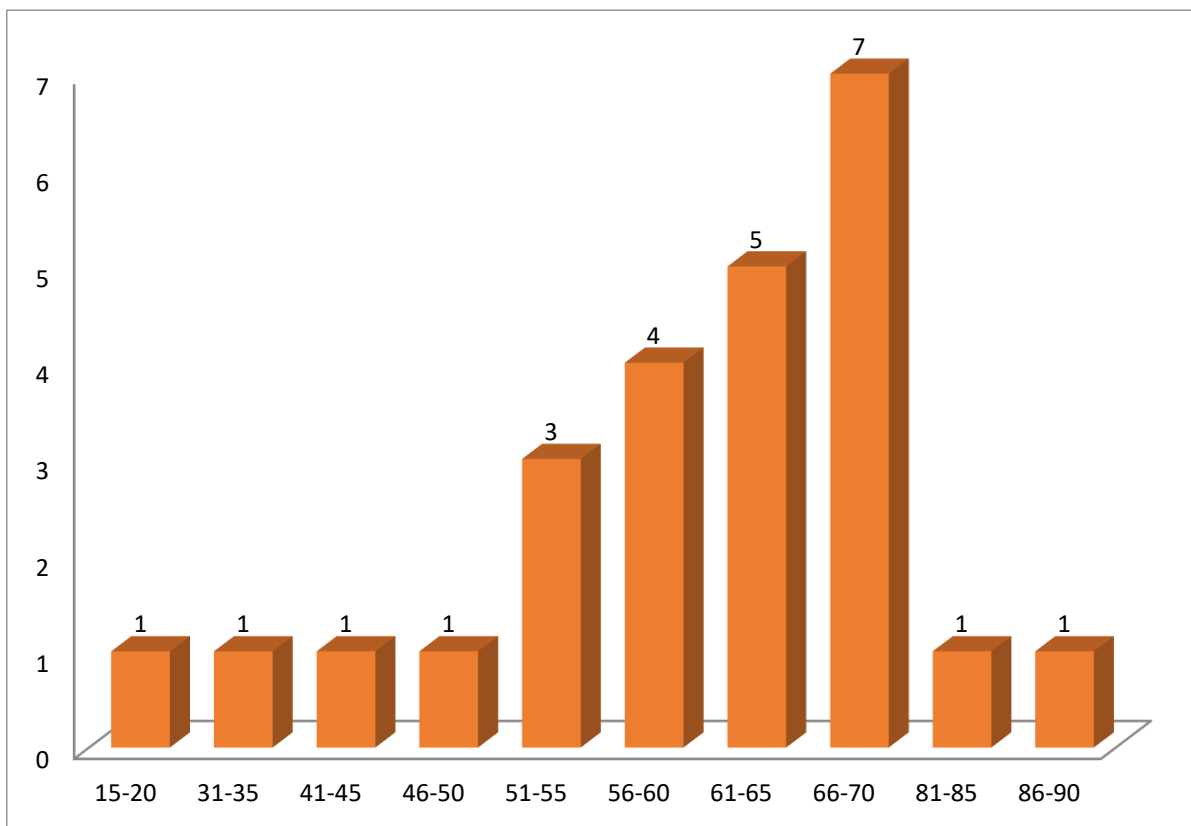
**Figure 23 :** Répartition de la population selon le sexe.

Dans notre série on note une prédominance du sexe féminin 21 cas (54 %) avec un *sex ratio* de 0,9.

# Résultats et interprétions

## 1.2. Répartition de la population selon l'âge

Notre population a été répartie en tranches d'âge de 5 ans qui sont représentées au niveau de la figure 24.



**Figure 24 :** Répartition de la population selon l'âge.

L'âge moyen des patients colligés est de 57 ans avec des extrêmes de 18 à 87 ans dont 20% des patients sont âgés de 66 à 70 ans.

## Résultats et interprétions

### 1.3. Répartition de la population selon l'adresse

Le tableau ci-dessous représente la distribution des patients selon leurs adresses.

**Tableau V** : Répartition de la population selon l'adresse.

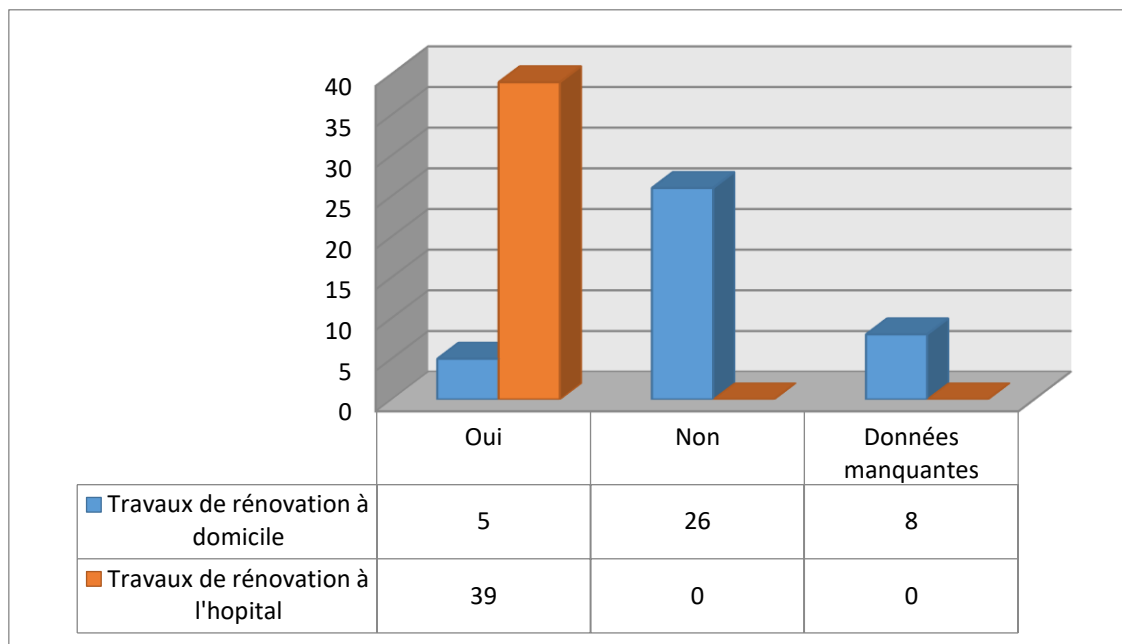
<b>Adresse</b>	<b>Nombre des malades</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Adrar (1)</b>	<b>1</b>	<b>2.6%</b>
<b>Alger (16)</b>	<b>2</b>	<b>5.1%</b>
<b>Mostaganem (27)</b>	<b>1</b>	<b>2.6%</b>
<b>Naama (45)</b>	<b>1</b>	<b>2.6%</b>
<b>Ain Temouchent (46)</b>	<b>6</b>	<b>15.4%</b>
<b>Tlemcen (101)</b>	<b>16</b>	<b>41%</b>
<b>Sebra (401)</b>	<b>3</b>	<b>7.7%</b>
<b>Zenata (602)</b>	<b>1</b>	<b>2.6%</b>
<b>Maghnia (801)</b>	<b>2</b>	<b>5.1%</b>
<b>Beb El Assa (901)</b>	<b>1</b>	<b>2.6%</b>
<b>Sebdou (1201)</b>	<b>1</b>	<b>2.6%</b>
<b>El Aricha (1203)</b>	<b>1</b>	<b>2.6%</b>
<b>Ouled Mimoun (1501)</b>	<b>1</b>	<b>2.6%</b>
<b>Ghazaouet (1801)</b>	<b>2</b>	<b>5.1%</b>

Nous avons constaté que la majorité de notre population d'étude (41 %) était originaire et demeurant à la ville de Tlemcen (codé par 101).

## Résultats et interprétions

### 1.4. Répartition de la population selon la présence des travaux de rénovation à proximité du patient

L'existence des travaux de rénovation est élucidée dans l'histogramme ci-dessous.



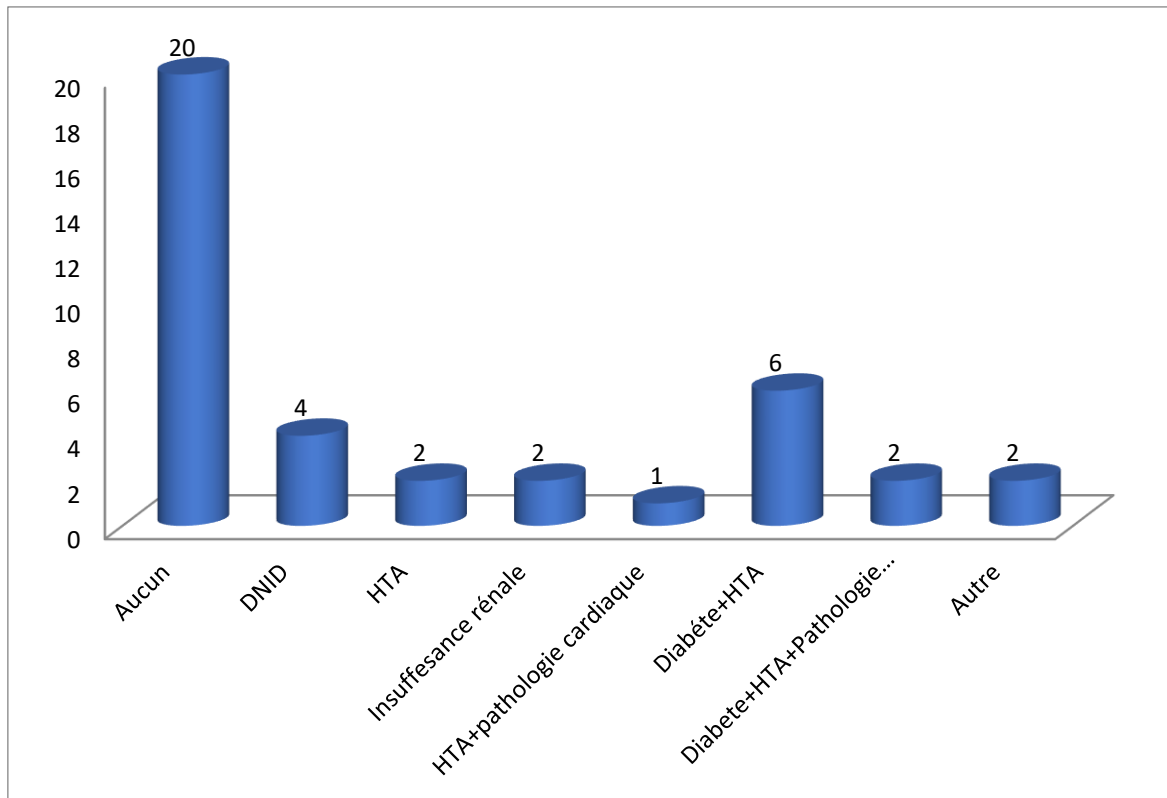
**Figure 25** : Répartition de la population selon la présence des travaux de rénovation.

La totalité de la population a été hospitalisée durant une période des travaux de rénovation au niveau de l'hôpital (et aussi à proximité du service d'hématologie clinique), sachant que cinq (05) parmi eux avaient en parallèle des travaux de rénovation à domicile ou à proximité.

## Résultats et interprétions

### 1.5. Répartition de la population selon les antécédents pathologiques

Les antécédents des malades sont indiqués au niveau de l'histogramme suivant:



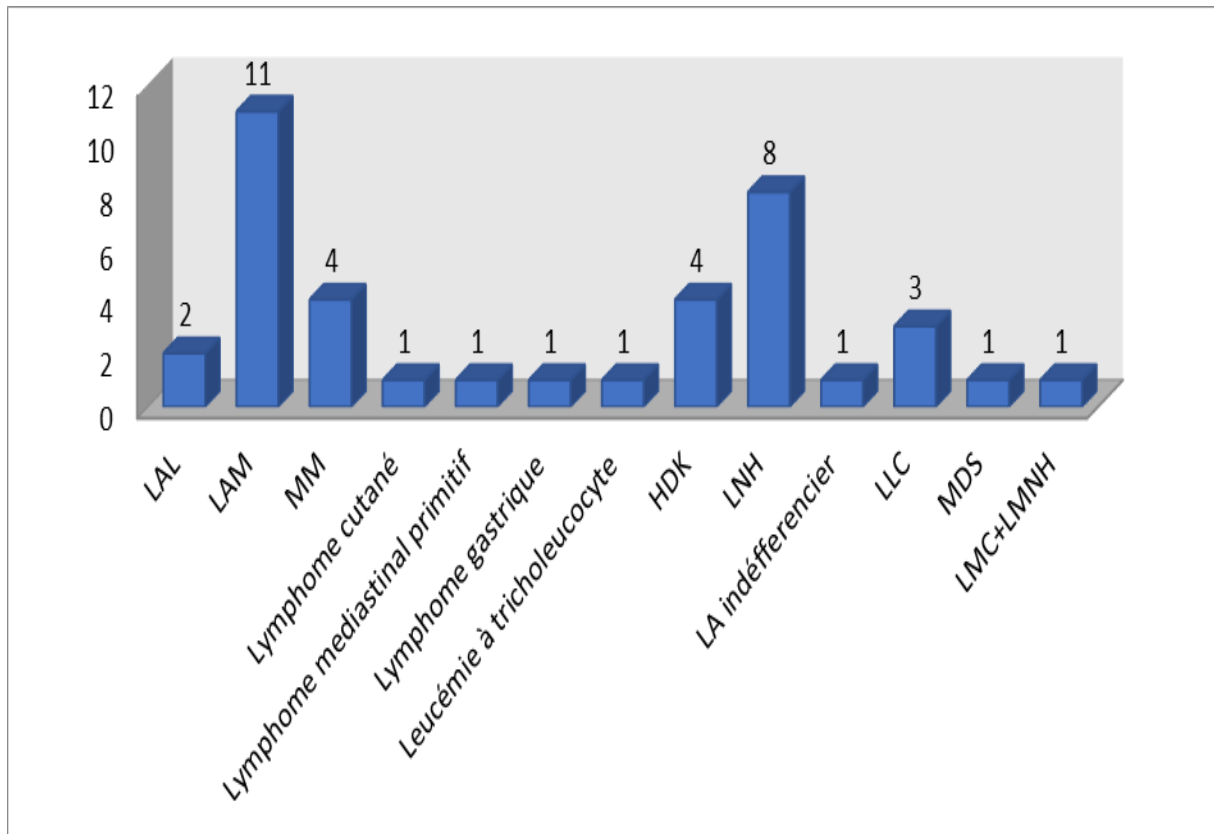
**Figure 26 :** Répartition de la population selon les antécédents pathologiques.

Vingt cas parmi les 39 patients étudiés, ne présentaient aucun antécédent (ni médical ni chirurgical). Le reste des malades a des antécédents, dont 06 parmi eux sont des diabétiques et hypertendus au même temps.

## Résultats et interprétions

### 1.6. Répartition de la population selon le type de l'hémopathie maligne

L'histogramme suivant montre la répartition des patients en fonction des types des hémopathies malignes.



**Figure 27 :** Répartition de la population selon le type de l'hémopathie maligne.

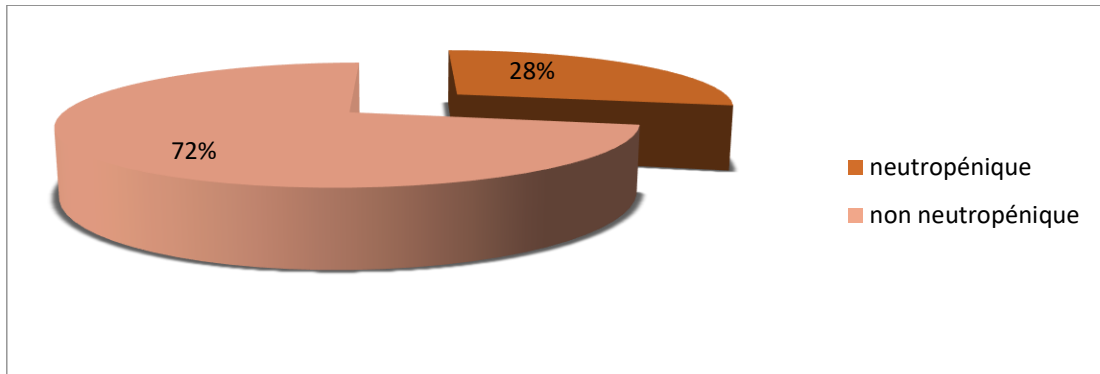
Les hémopathies malignes ont été majorées par : LAM (11 cas) et LNH (8 cas).



## Résultats et interprétions

### 1.7. Répartition de la population selon la présence de la neutropénie

La figure suivante indique la présence ou non de la neutropénie chez notre population d'étude.

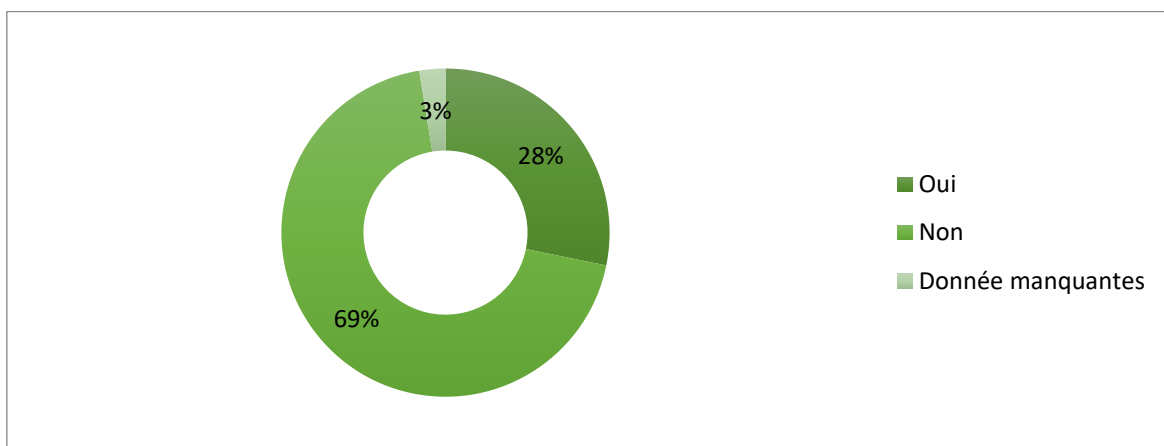


**Figure 28** : Répartition de la population selon la présence de la neutropénie.

Nous avons constaté que 72% de notre population ne présentaient pas une neutropénie (soit 28 cas).

### 1.8. Répartition de la population selon la prescription d'antifongique en prophylaxie primaire

Le secteur suivant représente la fréquence des patients recevant ou non une prophylaxie antifongique (ATF) primaire



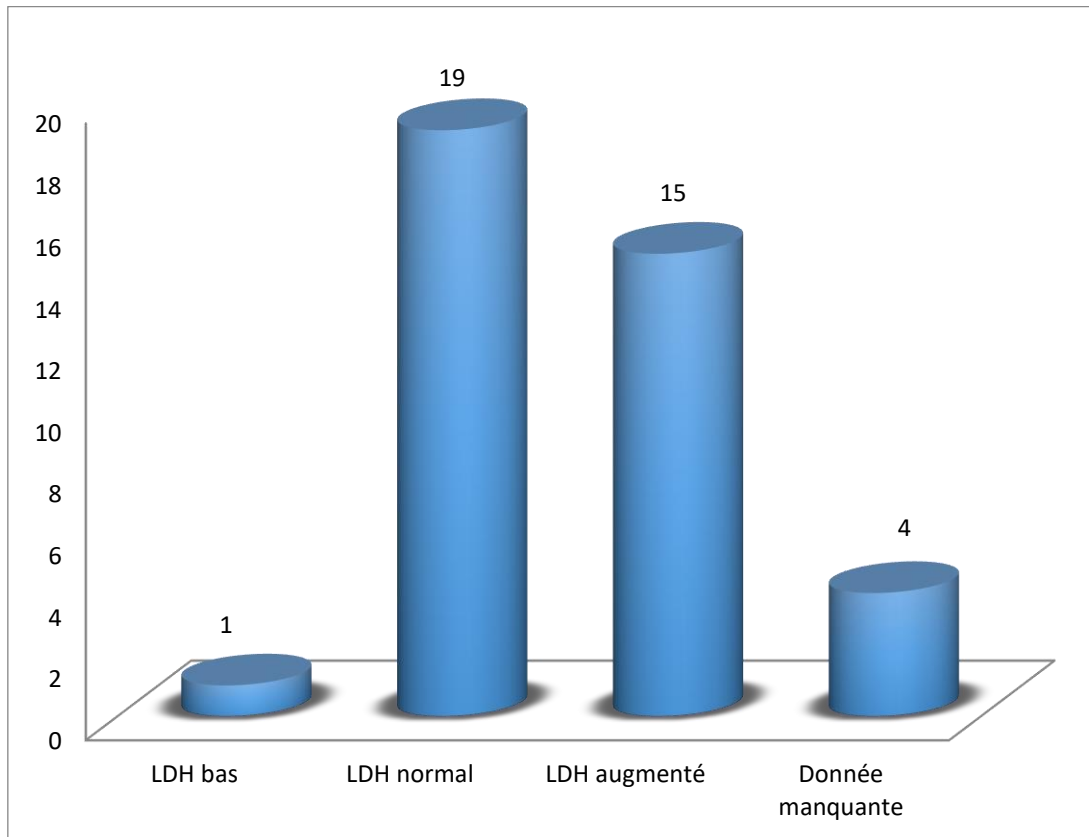
**Figure 29** : Répartition de la population selon la prescription d'antifongique en prophylaxie primaire.

Soit 11 cas (28%) de l'effectif total de notre collecte ont bénéficié d'un traitement préventif antifongique.

## Résultats et interprétions

### 1.9. Répartition de la population selon les valeurs du LDH

La distribution de la population selon les valeurs (basse, normale ou augmentée) de LDH est mentionnée au niveau de la figure 30.



**Figure 30 :** Répartition de la population selon les valeurs du LDH.

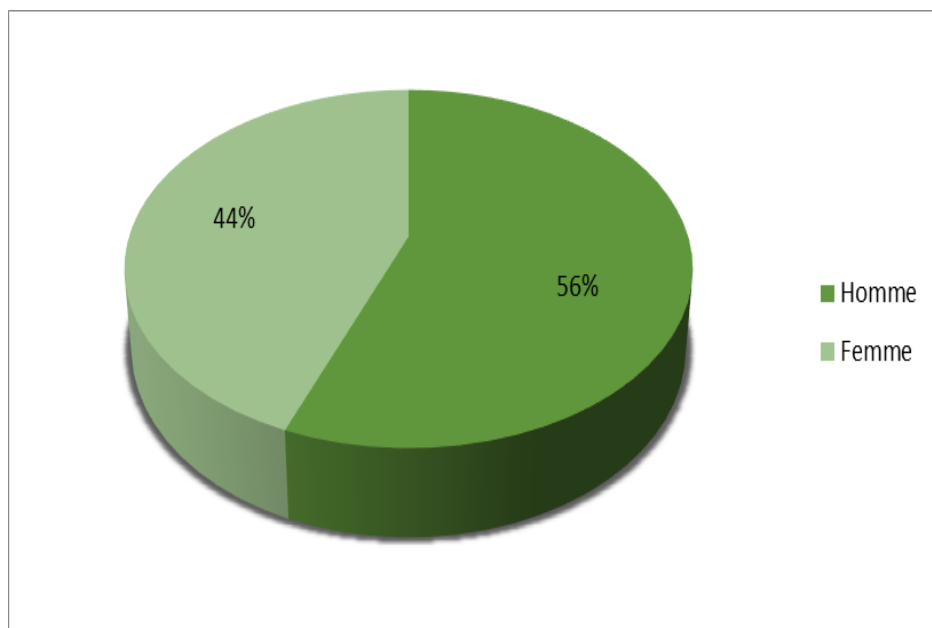
Le taux du LDH était dans ces normes chez 19 cas parmi les 39 patients étudiés, tandis que 15 malades de cette collecte présentent des valeurs augmentées.

### 2. Caractéristiques des malades infectés

De janvier à Mai 2019 : 25 (64%) malades ont été admis au service pour une infection, parmi eux 21 ont été suivis et 04 ont été colligés sur dossier (étude rétrospective).

#### 2.1. Répartition des malades infectés en fonction du sexe

Le secteur ci dessous représente la répartition des patients infectés en fonction du sexe.



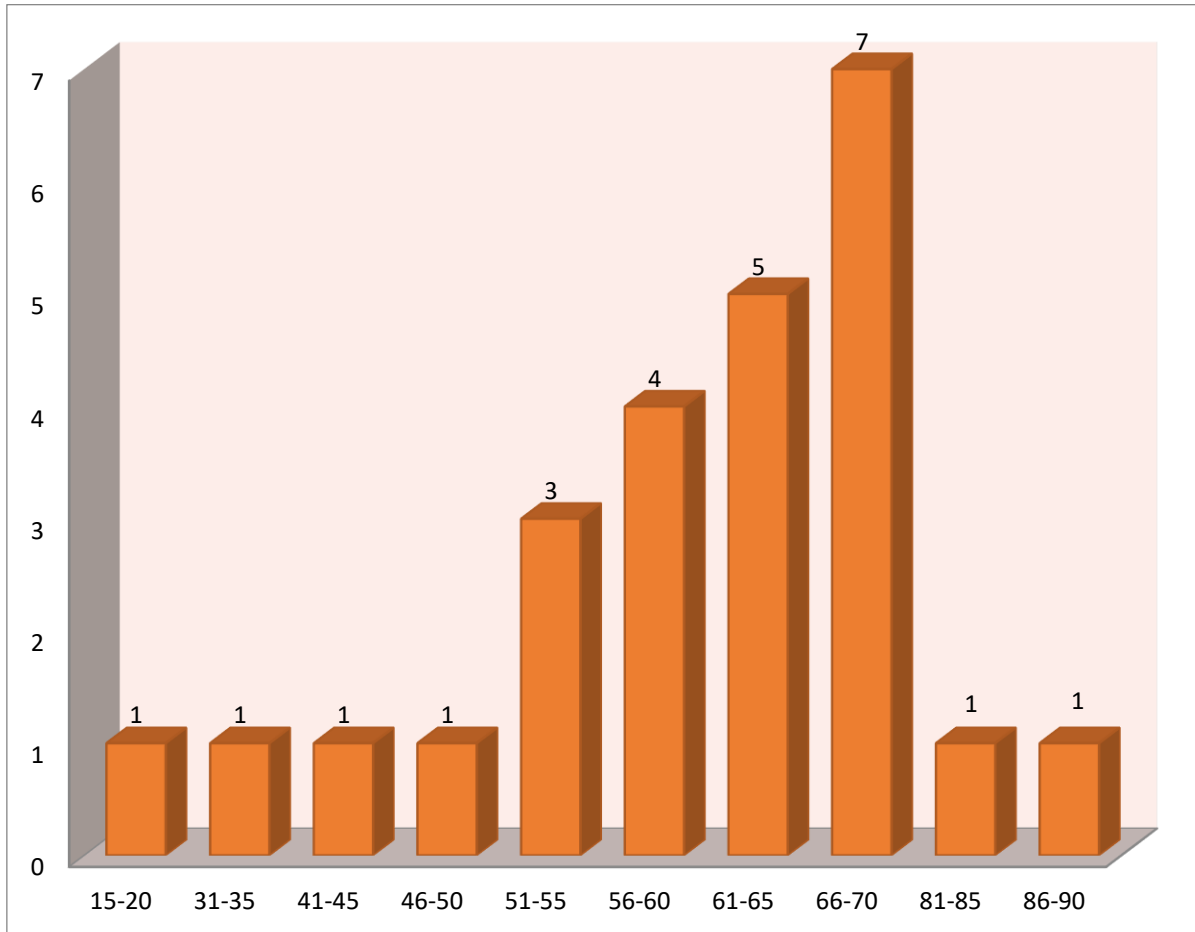
**Figure 31** : Répartition des malades infectées en fonction du sexe.

On note que la fréquence de l'infection est plus élevée chez le sexe masculin (56%) avec un *sex ratio* de 1,27.

## Résultats et interprétions

### 2.2. Répartition des malades infectés en fonction de l'âge

L'âge des patients était réparti selon des intervalles de 5ans et est mentionné au niveau de l'histogramme suivant :



**Figure 32** : Répartition des malades infectés en fonction de l'âge.

Selon la figure ci-dessus, la classe modale des patients infectés était entre 66 et 70 ans (28 %) et le moyen d'âge est de  $59.80 \pm 13.90$  ; avec des extrêmes de 18 à 87 ans.

## Résultats et interprétions

### 2.3. Répartition des malades infectés en fonction de l'adresse

Les malades infectés dans notre série sont repartis selon leurs adresses comme suite :

Tableau VI: Répartition des malades infectés en fonction de l'adresse.

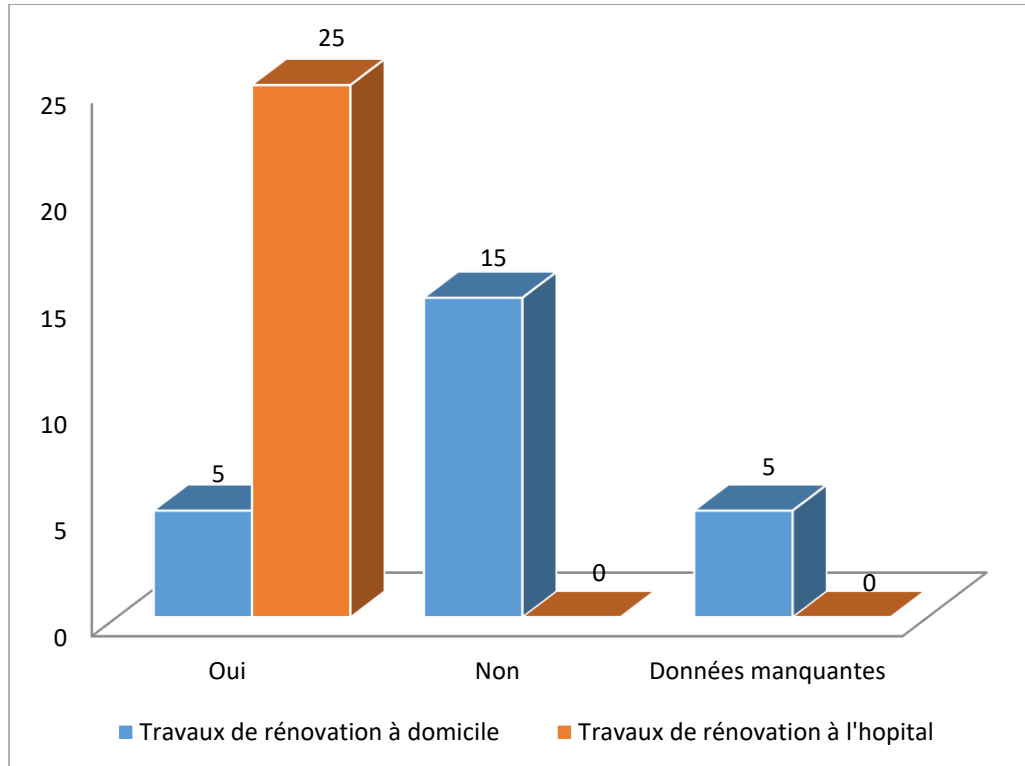
Adresse	Nombre des malades	Pourcentage (%)
16 (Alger)	2	8.0%
Naama (45)	1	4.0%
Ain Temouchent (46)	3	12.0%
Tlemcen (101)	12	48.0%
Sebra (401)	2	8.0%
Beb El Assa (901)	1	4.0%
Sebdou (1201)	1	4.0%
El Aricha (1203)	1	4.0%
Ouled Mimoun (1501)	1	4.0%
Ghazaouet (1801)	1	4.0%

Les patients infectés originaires de la ville de Tlemcen représentent la fréquence la plus élevée (48%).

## Résultats et interprétions

### 2.4. Répartition des malades infectés en fonction de la présence des travaux de rénovation à proximité du patient

L'histogramme suivant montre la notion des travaux de rénovation au niveau de l'hôpital et à domicile des patients infectés.



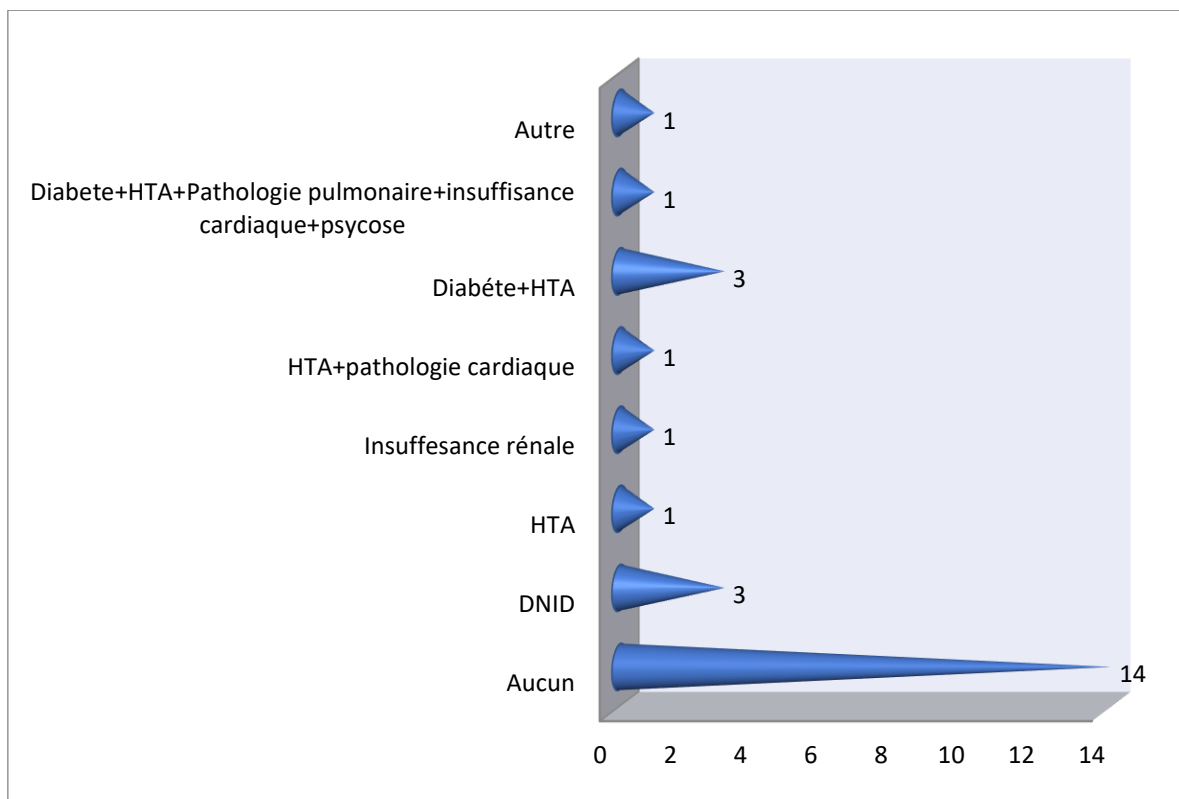
**Figure 33** : Répartition des malades infectés en fonction de la présence des travaux de rénovation au niveau de l'hôpital et à domicile du patient.

Tous les malades infectés ont été hospitalisés durant une période de travaux de rénovation au niveau de l'hôpital et à proximité du service d'hématologie, parmi eux cinq (05) malades infectés avaient aussi des travaux de rénovation à leurs domiciles ou à proximité.

## Résultats et interprétions

### 2.5. Répartition des malades infectés en fonction des antécédents pathologiques

Les antécédents pathologiques des patients atteints d'une infection sont indiqués dans la figure suivante :



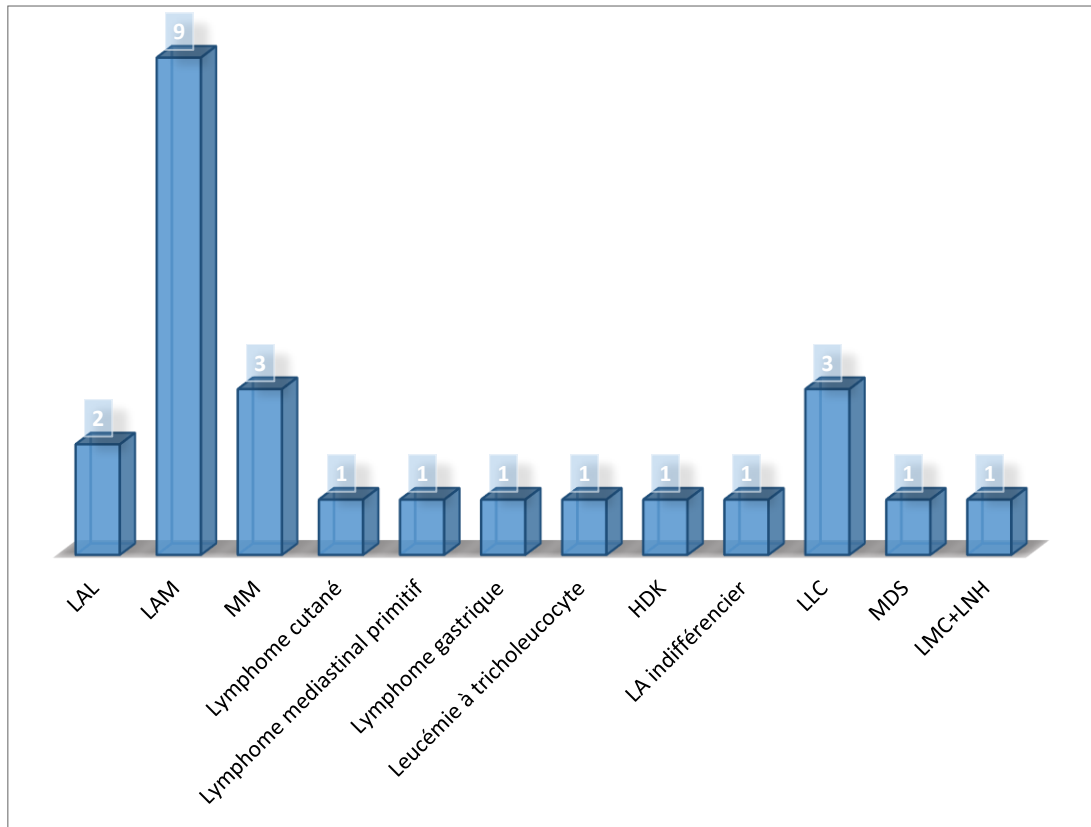
**Figure 34 :** Répartition des malades infectés en fonction des antécédents pathologiques.

La majorité de la population infectée n'a aucun antécédent pathologique soit 14 cas. Le reste des malades présente des antécédents (03 cas DNID et 03 autres ont à la fois un diabète et une HTA, etc...).

## Résultats et interprétions

### 2.6. Répartition des malades infectés en fonction de type de l'hémopathie maligne

Chez les malades infectés les hémopathies malignes sont réparties comme suite :



**Figure 35** : répartition des malades infectés en fonction de l'hémopathie maligne.

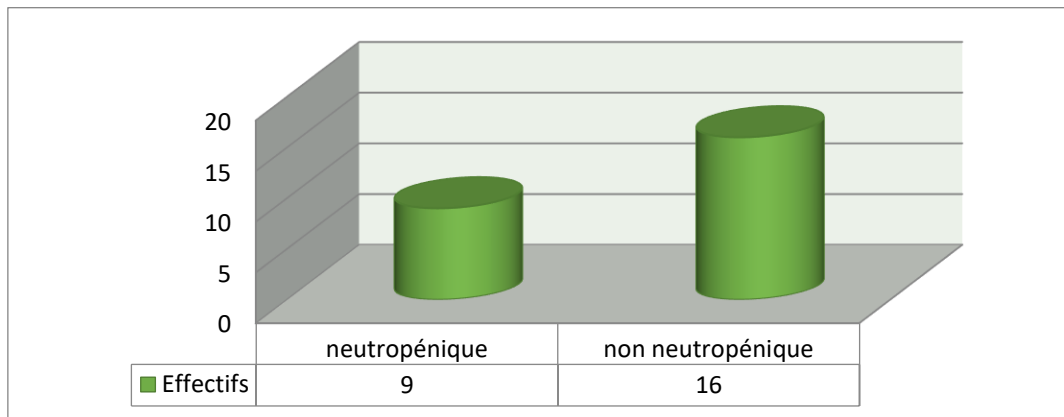
Selon cet histogramme, on remarque que la LAM vient en premier plan avec 09 cas, puis le MM et la LLC avec une fréquence égale (03 cas), suivis par la LAL (02 cas).



## Résultats et interprétions

### 2.7. Répartition des malades infectés en fonction de la présence de la neutropénie

La figure suivante indique la présence ou non de la neutropénie chez les patients atteints d'une infection.

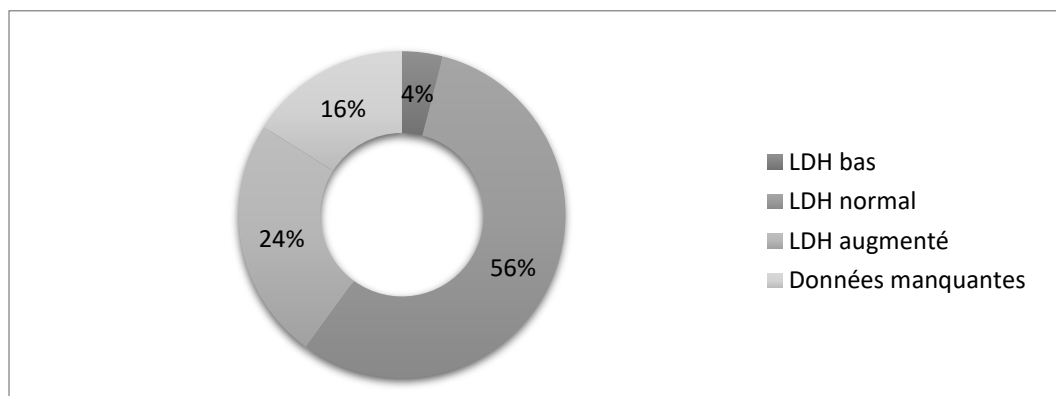


**Figure 36 :** Répartition des malades infectés en fonction de la présence de la neutropénie.

Nous avons remarqué que 16 cas parmi les 25 malades infectés ne présentaient pas une neutropénie.

### 2.8. Répartition des malades infectés en fonction des valeurs du LDH :

Les valeurs du LDH chez les malades infectés sont réparties comme suite



**Figure 37 :** Répartition des malades infectés en fonction des valeurs du LDH.

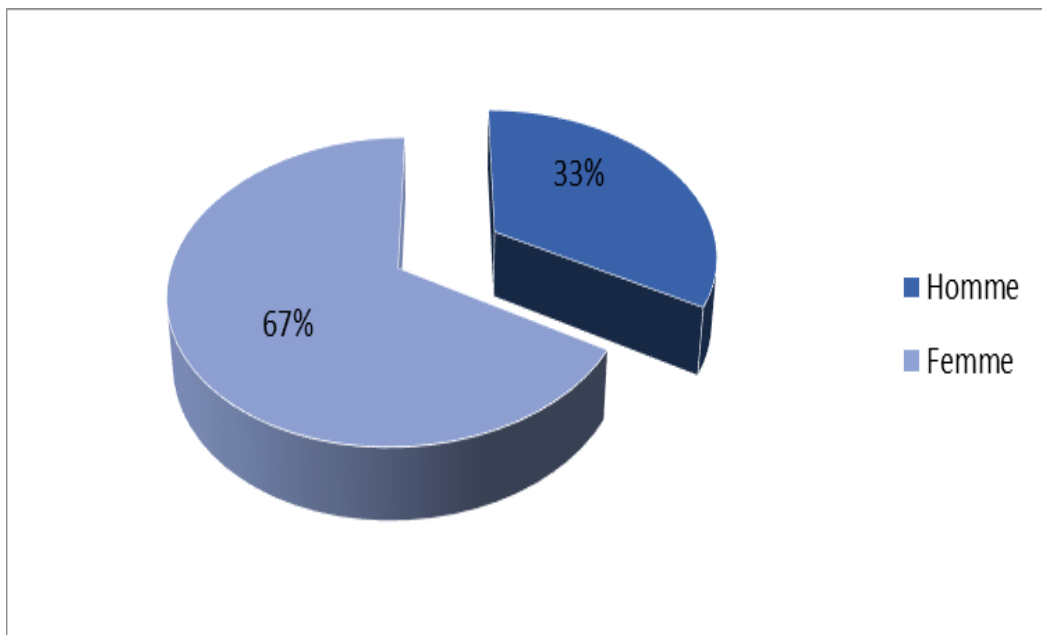
Le taux du LDH était augmenté chez 24 % de la population infectée.

### 3. Caractéristiques des malades suspects d'aspergillose pulmonaire

Durant la période d'étude, six (06) malades (24%) ont présenté une aspergillose pulmonaire suspecte parmi la population infectée, dont 2 cas ont été suivis (étude prospective) et 4 colligés sur dossier (étude rétrospective).

#### 3.1. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon le sexe

Le secteur ci-dessous réparti les malades suspects d'atteinte aspergillaire selon le sexe.



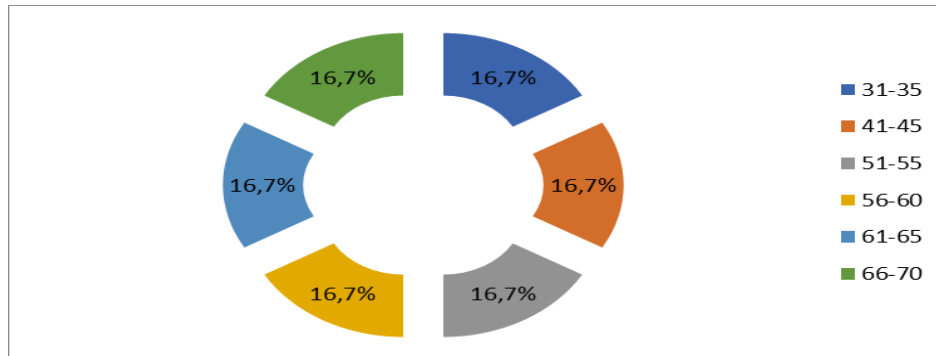
**Figure 38** : Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon le sexe.

Nous avons remarqué que 67% des malades suspects d'aspergillose pulmonaire ont été de sexe féminin avec un *sex ratio* de 0.5.

## Résultats et interprétions

### 3.2. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon l'âge

L'âge des malades suspects d'aspergillose pulmonaire est classé dans l'histogramme suivant selon des tranches d'âge de 5 ans.

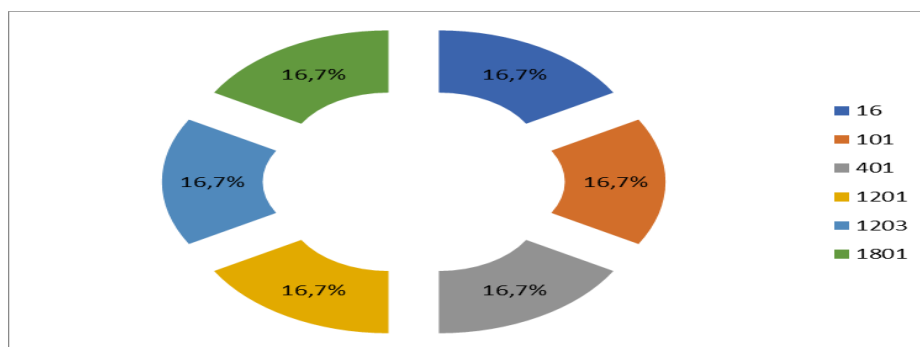


**Figure 39 :** Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire en fonction de l'âge.

Nous avons constaté que les malades de notre collecte appartenant à toutes les tranches d'âge mentionnée au niveau du secteur si dessus en raison de 01 malade par tranche (16,17%). Avec un moyen âge de 53.33 ans  $\pm$  12.82 avec des extrêmes de 33 et 66 ans.

### 3.3. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon l'adresse

L'adresse des patients suspects d'aspergillose pulmonaire est indiquée dans le secteur suivant.



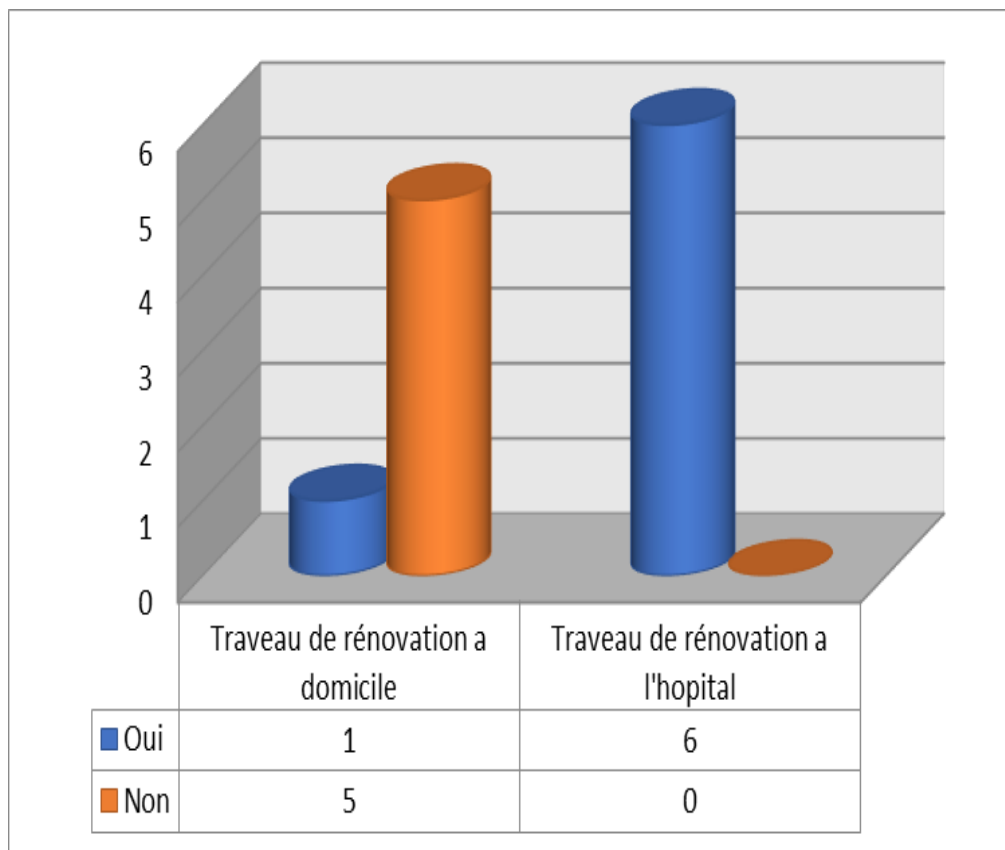
**Figure 40 :** Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon l'adresse.

Selon les données recueillies durant notre étude, nous avons noté une égalité dans la répartition des patients suspects en fonction de leurs adresses.

## Résultats et interprétions

### 3.4. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon la présence des travaux de rénovation à proximité du patient

La présence ou non des travaux de rénovation au niveau de l'hôpital et à domicile est mentionnée dans la figure 41.



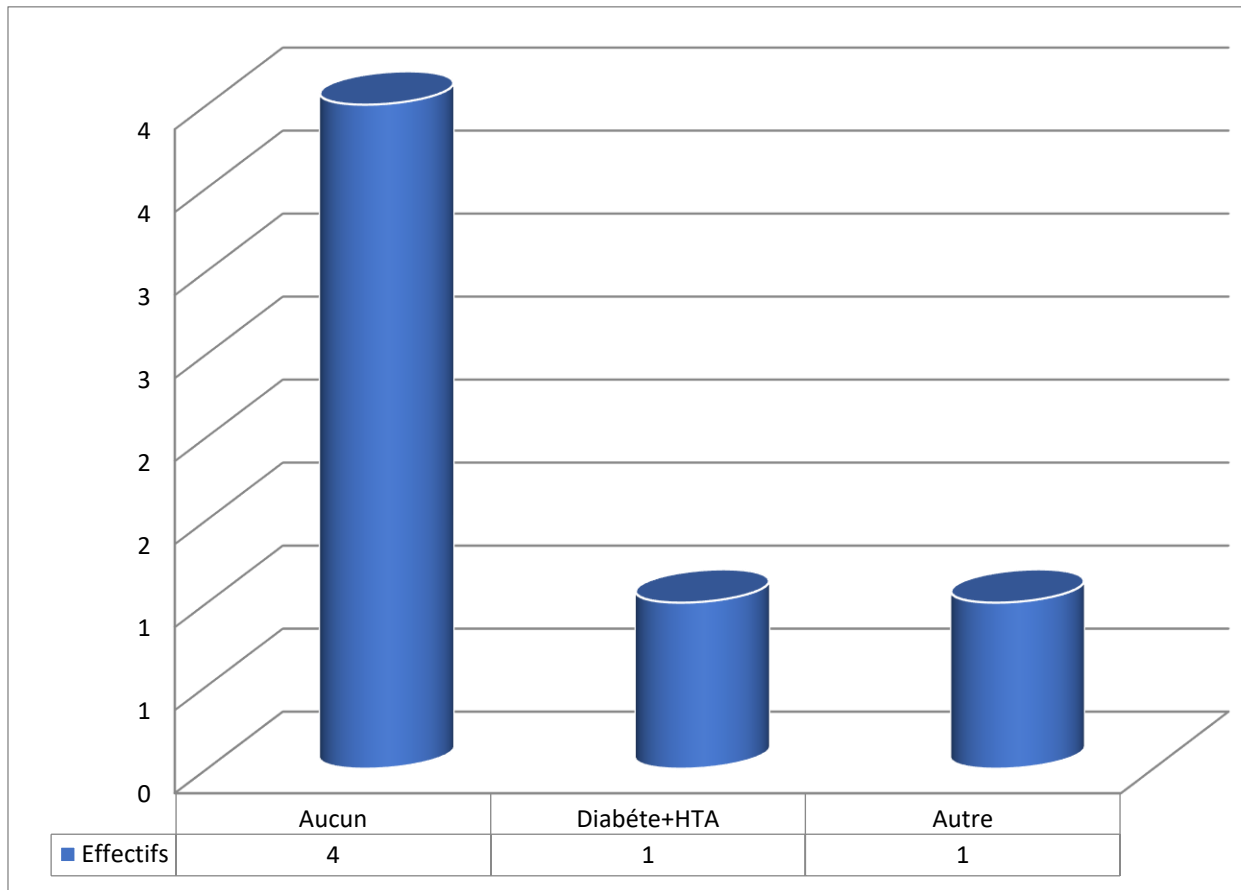
**Figure 41 :** Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon la présence des travaux de rénovation.

La totalité des malades de notre collecte a été hospitalisée durant une période de travaux de rénovation au niveau de l'hôpital et à proximité du service, dont un (01) cas parmi ces derniers avait des travaux de rénovation à domicile ou à proximité.

## Résultats et interprétions

### 3.5. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les antécédents pathologiques

Les antécédents pathologiques sont représentés dans la figure ci-jointe :



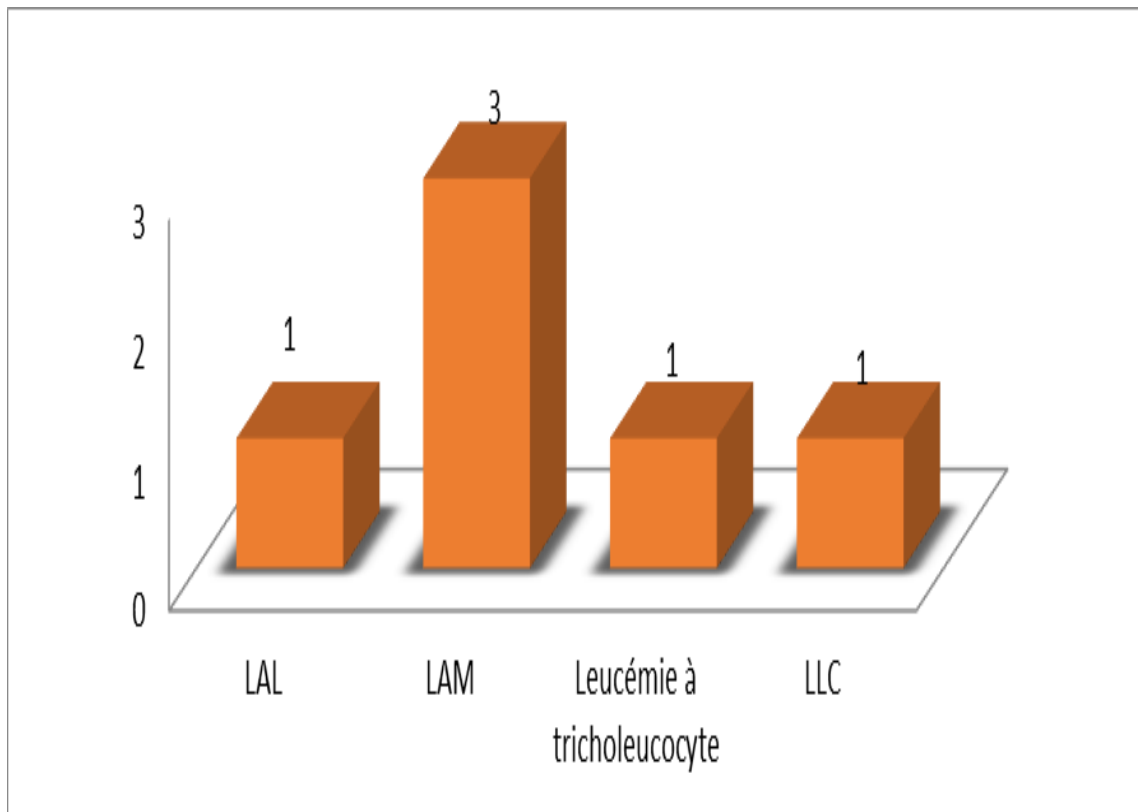
**Figure 42 :** Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les antécédents pathologiques.

Parmi les 06 malades suspects d'aspergillose pulmonaire on a constaté que 04 cas ne représentaient aucun antécédent pathologique.

## Résultats et interprétions

### 3.6. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon le type de l'hémopathie maligne

L'histogramme suivant montre la répartition des hémopathies malignes au sein de notre collecte.



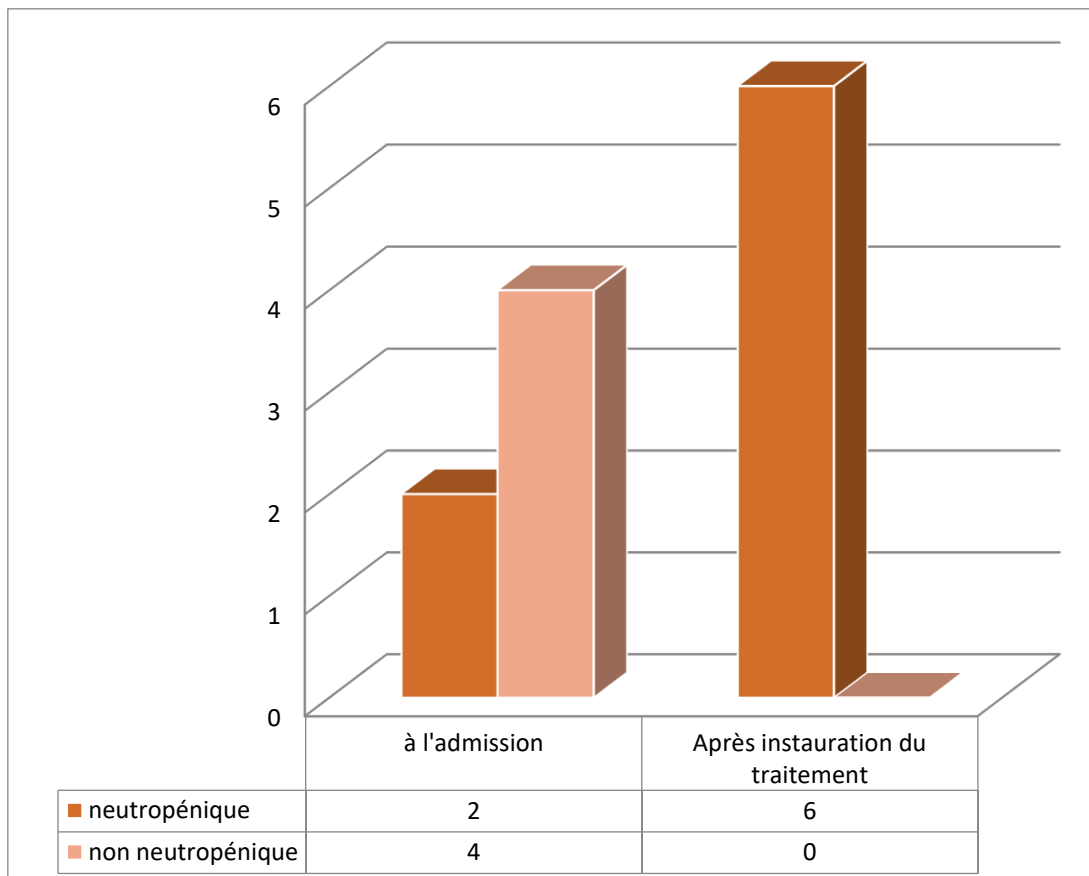
**Figure 43 :** Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon le type de l'hémopathie.

Les hémopathies malignes ont été majorées par la LAM soit 3 cas.

## Résultats et interprétions

### 3.7. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon la présence de la neutropénie

La figure suivante indique la présence ou non de la neutropénie chez les patients suspects d'atteinte aspergillaire à l'admission et après traitement.



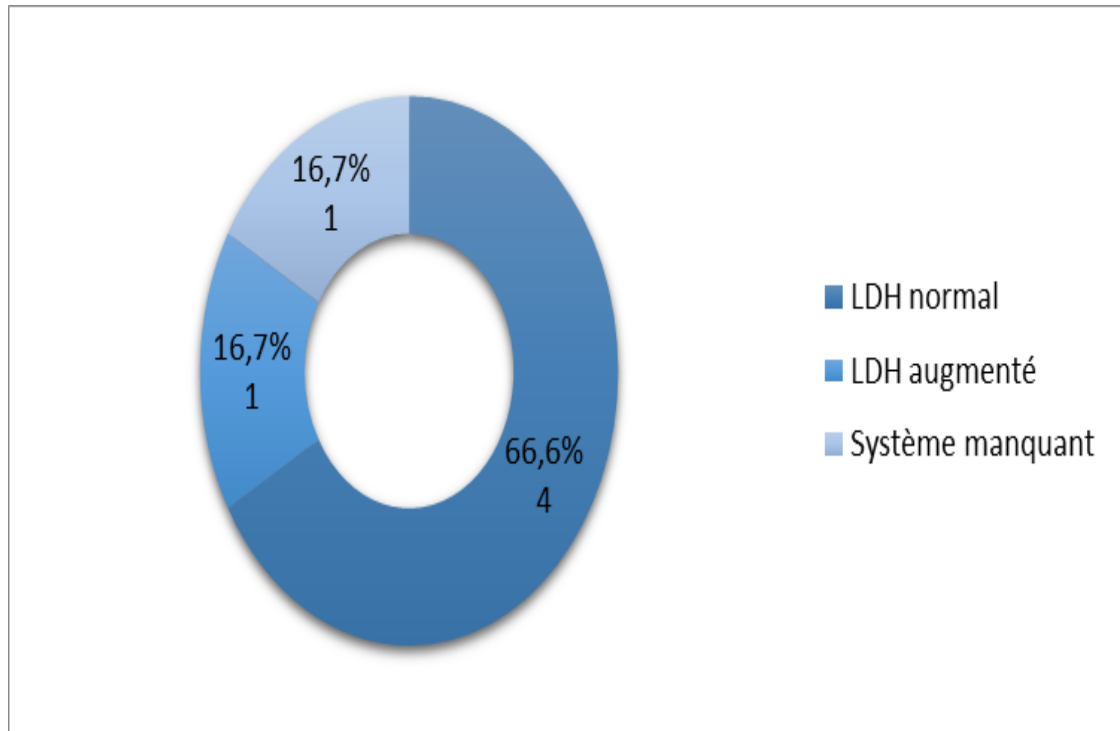
**Figure 44 :** Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon la présence de la neutropénie.

A l'admission, nous avons constaté que 02 était admis avec une neutropénie, alors que le reste (04 cas) des patients suspects d'atteinte aspergillaire l'avait présenté après l'instauration de la chimiothérapie.

## Résultats et interprétions

### 3.8. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les valeurs du LDH

Le secteur suivant représente les valeurs (basses, normales ou augmentés) du LDH.



**Figure 45 :** Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les valeurs du LDH.

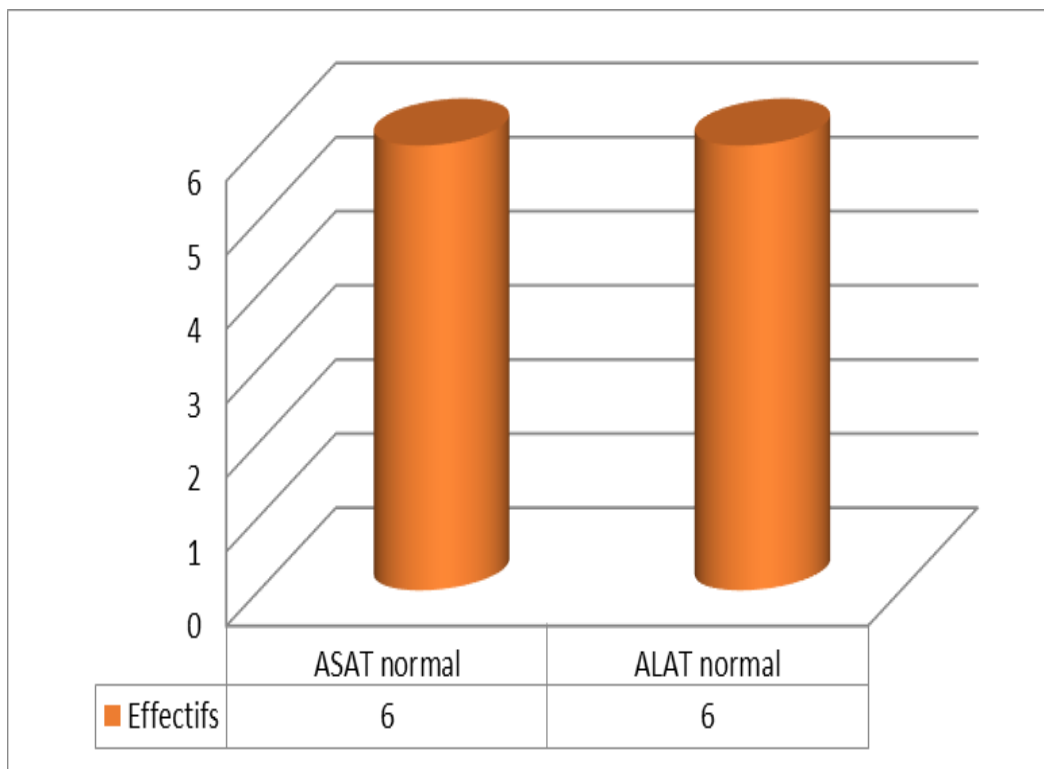
La fréquence des malades suspects d'aspergillose pulmonaire qui avaient des chiffres augmentés du LDH est de 16,7 % soit un (01) cas.



## Résultats et interprétions

### 3.9. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les valeurs des transaminases

Le taux de l'aspartate aminotransférases (ASAT) et de l'alanine aminotransférases (ALAT) est mentionné au niveau de l'histogramme suivant :



**Figure 46 :** Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire selon les valeurs de l'ASAT et l'ALAT.

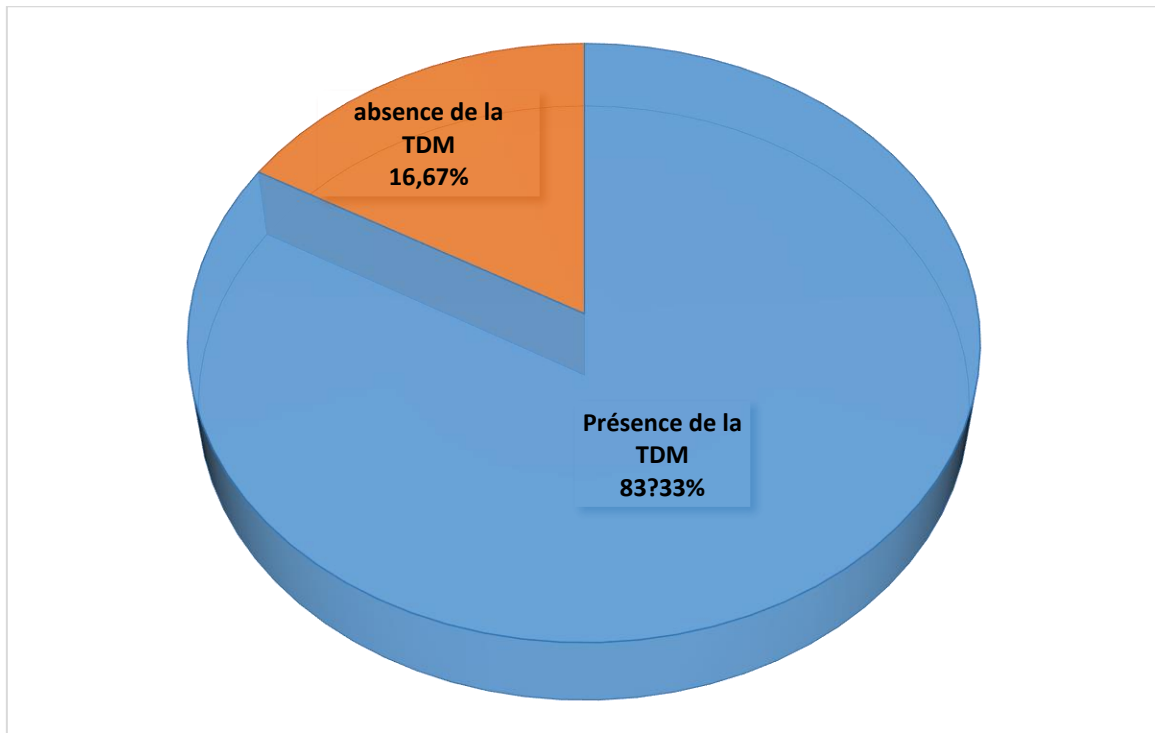
Nous avons noté que la totalité de notre effectif étudié avait présenté des taux normaux de l'ASAT/ALAT.

## Résultats et interprétions

---

### 3.10. Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire invasive en fonction de la présence d'une preuve radiologique (TDM)

Les malades suspects d'API sont répartis en fonction de la présence ou ont d'une preuve radiologique (TDM) et sont représentés par le secteur suivant :



**Figure 47 :** Répartition des malades suspects d'aspergillose pulmonaire invasive en fonction de la présence d'une preuve radiologique (TDM).

Nous avons constaté que 83,33% (5 cas) des malades suspects d'API, avaient une preuve radiologique (soit 16,67 % de la population générale).

### 4. Présentation des cas cliniques

#### 4.1. Premier cas clinique

Madame A.M, âgé de 43 ans, originaire et demeurant à Sebdou, célibataire, sans profession, issue d'une fratrie de 08.

À l'antécédent de thyroïdectomie partielle sans traitement. Le début de troubles remonte à un mois et demi marqué par l'apparition d'une crise hémorroïdaire suivie d'asthénie et d'un syndrome infectieux fait de fièvre et une toux productive, ce qui a motivé la patiente à consulter chez un médecin. Des bilans ont été demandés avec une formule objectivant une hyperleucocytose à  $216\ 000\ e/mm^3$  + une bicytopenie : anémie à 5g/dl normocytaire normochrome et une thrombopénie à  $2\ 000\ e/mm^3$ , d'où son orientation chez un hématologue à l'EPH de Sebdou où le diagnostic de leucémie aigüe était posé et son orientation au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen pour une éventuelle prise en charge.

Examen clinique à l'admission :

Patiente stable, consciente et coopérante, téguments conjonctives normo-colorés et apyrétique.

Un bilan biologique objectivant :

FSP :

- Blastose 73%.
- Monocytose à  $54\ 000\ E/mm^3$ .

Myélogramme : en faveur d'une LAM<sub>4</sub>.

Cytochimie : négative.

CMF : en faveur de LAM<sub>4</sub>.

Caryotype : non fait

Sérologie :

- HIV (-)

## Résultats et interprétions

---

- HBS (-)
- HCV (-)
- TPHA – VDRL (-)

Radiographie pulmonaire de face : normale

Prise en charge :

Décision de mettre la patiente sous chimiothérapie, antibioprofylaxie, bain de bouche et allopurinol (Zyloric®).

L'épisode fébrile ( $T^{\circ} = 38,3^{\circ}\text{C}$ ) a commencé à partir de j7 post chimiothérapie, des symptômes pulmonaires fait de toux productive, des râles crépitants au niveau des deux bases pulmonaires et le bilan biologique a montré :

FNS faite de : Hb = 6 g/dl ; GB = 530 e/mm<sup>3</sup> ; PNN = 50 e/mm<sup>3</sup> ; Plq = 0 e/mm<sup>3</sup>.

Cette patiente était suivie par des contrôles journaliers. A j8 : persistance de la fièvre chiffrée à 38,4°C et des symptômes pulmonaires avec une toux hémoptoïque et apparition d'une dyspnée.

La formule de contrôle montre : Hb = 7,4 g/dl; GB = 290 e/mm<sup>3</sup> ; PNN = 0 e/mm<sup>3</sup> ; Plq = 0 e/mm<sup>3</sup>.

Une TDM thoraco-abdominale était demandée et qui a objectivé :

A l'étage thoracique : une bronchopneumopathie diffuse bilatérale faite de lésions infiltratives alvéolaires en plage diffuses bilatérales avec un épanchement pleural liquidien bilatéral de moyenne abondance, des ADP axillaires bilatérales (une à droite mesurant 20 mm et l'autre à gauche avec un diamètre de 12 mm) et une ascite de faible abondance.

A l'étage abdominal : rate de grande taille hétérogène (15cm) par la présence de zone hypodenses ischémiques.

CAT : Introduction du voriconazole (Vfend®) 400 mg /24 h le premier jour puis 200 mg /24h pour les jours suivants.

La formule de control à j 11 montre : Hb = 7,1 g/dl ; GB = 220 e/mm<sup>3</sup> ; PNN = 0 e/mm<sup>3</sup> ; Plq = 0 e/mm<sup>3</sup> et la T° était chiffrée à 38,5 °C.

CAT : introduction de l'amikacine (Amiclin®) et garder le voriconazole à 200 mg /jour.

## Résultats et interprétions

---

Persistence du syndrome infectieux à j 12 fait de : toux sèche, râles crépitants au niveau des deux bases pulmonaires, et la formule montre : Hb = 6,7 g/dl ; GB = 260 e/mm<sup>3</sup> ; PNN = 0 e/mm<sup>3</sup> ; Plq=0e/mm<sup>3</sup> T°= 39 °C.

A j 13 apparition des vomissements et des diarrhées par conséquent arrêt de l'amikacine.

L'FNS était faite et a montré : Hb = 7,4 g/dl ; GB = 260 e/mm<sup>3</sup> ; PNN = 0 e/mm<sup>3</sup> ; Plq = 0 e/mm<sup>3</sup>.

A j 14 amélioration des symptômes pulmonaire avec à l'auscultation de fines râles crépitants au niveau de la base pulmonaire gauche avec une T° faite de 37,5 °C.

La formule a montré : Hb = 6,6 g/dl ; GB = 470 e/mm<sup>3</sup> ; PNN = 0 e/mm<sup>3</sup> ; Plq = 0 e/mm<sup>3</sup> ; T°= 37,5 °C.

A j15 : Réapparition de la fièvre chiffrée à 38,3°C.

FNS objective : Hb = 6,8 g/dl ; GB = 980 e/mm<sup>3</sup> ; PNN = 0 e/mm<sup>3</sup> ; Plq = 19 000 e/mm<sup>3</sup>.

A j 17 et j 18 on assiste à une augmentation du taux des GB (10 400 et 10 790 e/mm<sup>3</sup> respectivement) et une augmentation des PNN à 630 e/mm<sup>3</sup> et les plaquettes à 15 000 E/mm<sup>3</sup> à j 17, retour du taux des plaquettes à 0e/mm<sup>3</sup> à j18 et apparition d'un syndrome infectieux fait de diarrhée et d'une toux sèche.

Les médecins traitants conclus à une résistance de protocole de la chimiothérapie.

Malgré l'instauration du nouveau protocole la malade garde toujours une toux productive par conséquent augmentation de la dose du voriconazole à partir du dixième jour du deuxième protocole.

A j 22 la malade a reçu le voriconazole par voie orale (dose préventive avec des PNN à 690 e/mm<sup>3</sup>)

Après quatre mois une TDM thoracique était demandée faite le 19/04/2019, suit à la persistance de la toux objectivant (figure 48) :

Epanchement pleural liquidien bilatérale de faible abondance, lésion pulmonaire nodulaire intraparenchymateuse

Condensation alvéolaire diffuse bilatérale. Aspect en verre dépoli par endroit. Absence de lésion osseuse.

## Résultats et interprétations

Le 22/04/2019 la malade ne présentait pas un syndrome infectieux et elle était en bon état général.



Figure 48 : Scanner thoracique.

## Résultats et interprétions

---

### 4.2. Deuxième cas clinique

Il s'agit de la patiente C F âgée de 33 ans, originaire et demeurant à El Aricha (1203) wilaya de Tlemcen, sans profession, mariée et mère de 3 enfants.

La patiente était admise au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen le 11 février 2018 pour une hyperleucocytose et une bicytopenie ; un myélogramme était demandé et le résultat d'une LAM1.

Une formule faite le 13 février 2018 (avant instauration de la chimiothérapie), montre que le taux des PNN était dans les normes (2360 e/ $\mu$ l), associé à une hyperleucocytose (16150 e/ $\mu$ l) et une hyperlymphocytose à 11160 e/ $\mu$ l.

Le 14 février 2018 la malade était mise sous chimiothérapie et antibiothérapie prophylactique (ceftazidime (fortum) + la voncomycine).

La patiente rentre en aplasie le 25 février 2018 avec un taux de GB à 280 e/ $\mu$ l et des PNN à 0 e/ $\mu$ l.

Le 07 mars 2018 une ponction lombaire était pratiquée et l'examen cytologique du LCR objective un fond acellulaire rendant son interprétation difficile.

Le 11 mars 2018 une deuxième ponction lombaire pratiquée, mais le LCR est resté toujours acellulaire.

La malade était mise sous antibiothérapie (nouvelles molécules introduites : imipénème (Tienem®) + ciprofloxacine (Ciprolon®) + amikacine (Amiklan®) et une prophylaxie antifongique à base de voriconazole (vfend®) 200mg/12h

Le 14 mars 2018 la patiente présente un épisode de dyspnée, une radiographie pulmonaire et un examen TDM ont été demandés.

La radiographie pulmonaire objective une image basithoracique droite (figure 49).

Le scanner montre une image parenchymateuse pulmonaire évoquant une pneumopathie diffuse (avis du pneumologue) associée à une image en verre dépoli avec zone d'hyperdensité posant la suspicion d'API.

Le 15 mars 2018 la patiente présente une détresse respiratoire et décède.



**Figure 49** : Radiographie pulmonaire.



# Discussion

## Discussion

---

### Discussion

Cette étude s'est étalée sur deux ans et 5 mois (2 ans, étude rétrospective et 5 mois prospectifs), ce qui nous a permis de suivre les malades en temps réel. Ce suivi a pu approcher et estimer réellement l'incidence des API au service d'hématologie clinique et la rapporter à la population générale de Tlemcen.

Malgré les avantages qu'on a eus pendant l'exécution de ce travail, on s'est heurté par quelques biais qui se résument comme suite :

- Manque d'information sur dossier pour l'étude rétrospective ;
- La courte durée de l'étude ;
- Un petit échantillonnage ;
- Le manque des réactifs.

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une pneumonie nécrosante qui représente une complication fréquente en hématologie. Elle survient le plus souvent chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique (43).

Le diagnostic doit être le plus précoce possible afin d'instaurer rapidement un traitement antifongique adapté ; il est posé sur un faisceau d'arguments associant le terrain, les signes clinico-biologiques et des lésions souvent évocatrices au scanner thoracique (88). Cette pratique est utilisée dans le service d'hématologie du CHU de Tlemcen en l'absence de documentation mycologique vu que le pronostic vital est mis en jeu.

La stratégie du diagnostic mycologique doit être adaptée au profil du patient considéré. Les méthodes conventionnelles avec culture, identification d'espèce et les tests de sensibilité aux antifongiques restent le standard mais la rapidité de mise en place du traitement a surtout été améliorée par l'utilisation de biomarqueurs tels que l'antigène galactomannane dans le sérum ou dans le liquide du lavage broncho-alvéolaire (88).

Durant notre étude, les données de 39 patients étaient collectées au niveau du service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen, ces derniers étaient suivis pour la prise en charge d'une hémopathie maligne. La collecte s'est déroulée de Janvier à Mai 2019, dont 35 malades étaient hospitalisés durant cette période (étude descriptive prospective) et 4 récupérés sur dossier (un cas en 2018 et trois cas en 2017 : étude descriptive rétrospective).

Dans notre série, le sexe masculin prédomine au sein de la population infectée (56 %) avec un *sex ratio* de 1.27. Ce résultat concorde avec celui rapporté par *Bougharef* à Rabat ou le *sex*

## Discussion

---

*ratio* était de 3 (89). Cette prédominance est expliquée par le fait que les hommes sont plus exposés aux travaux (surtout à domicile et au niveau de leurs lieux de travail).

Sur le totale des cas étudiés, la fréquence des malades suspects d'être atteint d'aspergillose pulmonaire invasive représente 15.38% avec 12.82 % des cas présentant une preuve radiologique (TDM), ce dernier est inférieur à celui donné par les rapports d'expertise faits par les laboratoires Pfizer, Bayer, Roche et Novartis lors des conférences concernant la prise en charge et la prophylaxie des infections fongiques en 2011 (75,7%) (91). Cette différence s'explique par le fait que les 75,7% étaient calculés par rapport à une population atteintes d'une aspergillose invasive (prouvée ou probable) et le nôtre à partir de la population générale (atteints ou non d'API).

Dans notre étude la fréquence des patients suspects d'API et qui ont présenté une image en verre dépoli (le signe du halo) sur le scanner thoracique était de 83,33 % ; ce qui est similaire à celui retrouvé par El Omri en Tunisie (100%) (90). Le même auteur rapporte que le signe du croissant gazeux était présent chez plusieurs malades de sa série, ce signe n'a été retrouvé chez aucun malade de notre collecte. Cela peut être lié à l'absence du suivi scanographique des malades.

Parmi les cas étudiés, 48,71 % étaient des leucémiques dont 28,20 % présentent une leucémie aigüe myéloïde et 5,12 % une leucémie aigüe lymphoblastique. Ce résultat coïncide avec celui de Lamalmi et *al* au Maroc (43), dont la fréquence des leucémies était de 90,47 % avec 47,61% des cas de LAM et 42,85% de LAL.

La fréquence des patients de notre étude, suspects d'API et ayant une hémopathie lymphoïde était de 50% ; ce qui dépasse le taux de Arveiller-Carvalho et *al* à Paris (0,9 %) entre 2011 et 2014). Cette discordance s'explique par le fait que la taille de l'échantillon de l'étude faite à Paris était trop large (386 versus 6) ainsi que la période d'étude s'est étalée sur 4 ans.

Dans notre étude la fréquence de la suspicion d'API chez les patients présentant une neutropénie à l'admission était de 18,18 % ce qui représente plus que le double du taux retrouvé par Chikiri à Blida (7,67%) (3). Cette différence peut être expliquée par le fait que notre échantillonnage était plus faible par rapport à celui de Blida (11 neutropéniques versus 208) ainsi que leur diagnostic était basé sur l'étude de l'antigénémie (l'Ag galactomannane).

La totalité de la population d'étude était hospitalisée dans une atmosphère non protégée par des systèmes de filtration d'air où des travaux de construction, de rénovation et d'incinération

## Discussion

---

étaient réalisés au niveau de l'hôpital et aussi au voisinage du service d'hématologie (en dehors de l'hôpital). L'étude d'El Omri et *al* rapporte le manque de système de filtration d'air (62), ce qui rejoint nos résultats. Ces systèmes de filtration d'air doivent être placés systématiquement au niveau des services à risque car ils permettent de retenir jusqu'à 99 % des spores aspergillaire (92).

# Conclusion et perspectives

## Conclusion et perspectives

---

### Conclusion et perspectives

La fréquence de l'aspergillose invasive a augmenté de façon considérable au cours des dernières années en raison du nombre accru de patients immunodéprimés.

Notre étude a visé principalement la détermination de cette fréquence chez les malades atteints d'hémopathies malignes ainsi que la connaissance du profil épidémiologique, clinique, thérapeutiques et évolutif des cas suspects.

Chez notre population, 15,38% des patients étaient suspect d'une atteinte aspergillaire avec un sex Ratio de 0.5 et un âge moyen de 53.33 ans  $\pm$  12.82. Les malades neutropéniques représentent 28% de la totalité de notre série dont 54,54% d'entre eux étaient suspect d'API.

En effet, le diagnostic d'aspergillose invasive demeure bien trop tardif, alors que seul un diagnostic précoce préjuge d'une évolution favorable. Notre travail était basé sur les méthodes d'imagerie comme la tomодensitométrie, alors que la place du diagnostic mycologique et histologique dans la confirmation et la prise en charge thérapeutique était négligée.

Le diagnostic précoce et l'instauration d'une stratégie thérapeutique prophylactique et curative permettent de limiter la survenue de ces pathologies.

L'épidémiologie de l'API sera probablement amenée à être changer avec l'utilisation plus large des prophylaxies antifongiques et l'arrivée de thérapies ciblées. D'autres outils mycologiques (PCR, biomarqueurs) sont en cours d'évaluation. Cependant, le respect des règles de bon usage des agents infectieux est capital en raison de l'émergence de souches de plus en plus résistantes aux antifongiques.

A la fin de ce travail, on espère que dans les années qui viennent, d'autres études se basent sur le diagnostic de confirmation (mycologique) pour permettre de prouver les cas d'API par conséquent une prise en charge thérapeutique et préventive meilleur.

Cette dernière pourra avoir une place au niveau du service d'oncohématologie, toute en respectant certaines données :

- L'isolement de la zone de travaux et discuter des mesures de protection du service à risque (Il faut faire barrière à la diffusion de l'agent infectieux au patient et à son environnement immédiat).

## Conclusion et perspectives

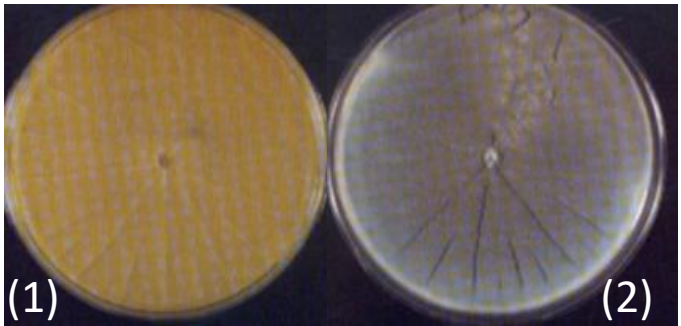
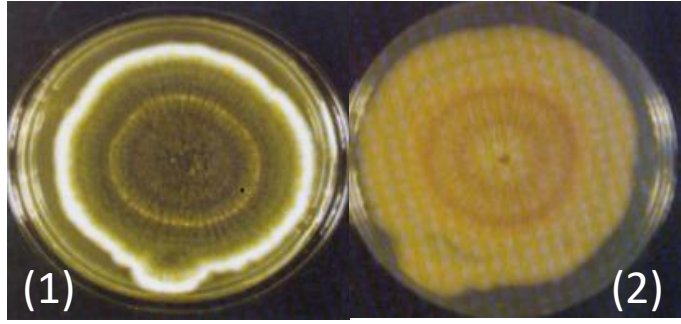
---

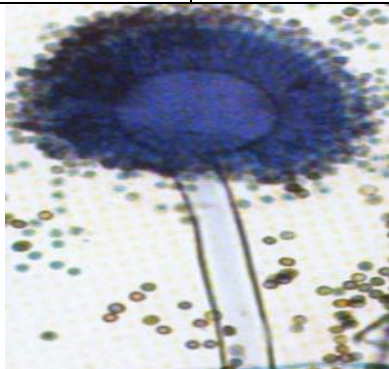
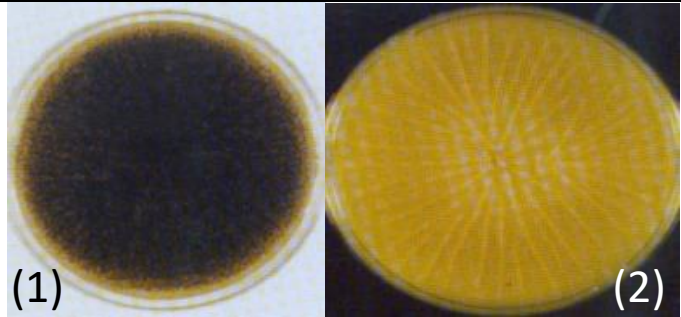
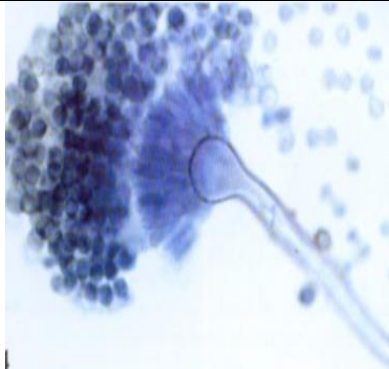
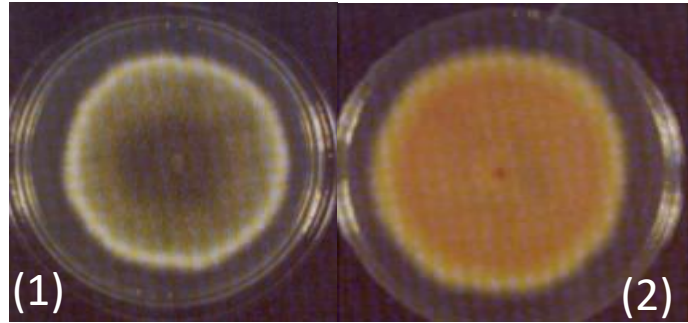
- Contrôle du niveau de contamination aspergillaire de l'air et des surfaces.
- La création des unités protégées placées au sein du service d'hématologie prenant en charge des patients à risque d'aspergillose invasive pour que l'isolement protecteur ne soit pas interrompu.
- Le diagnostic précoce et la confirmation mycologique sont essentiels pour prouver l'atteinte aspergillaire.
- Application de la prévention secondaire et le suivie après guérissant pour éviter la survenue de l'aspergillose.

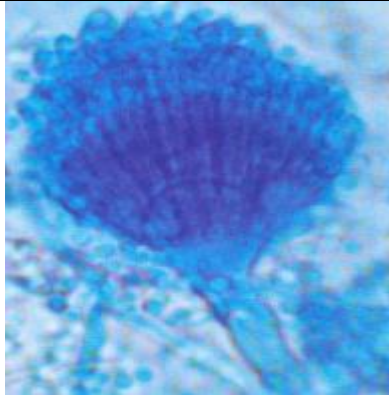
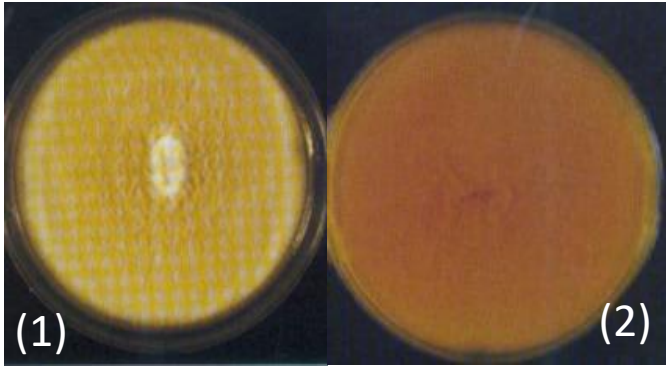
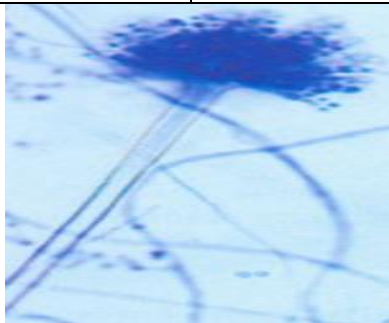
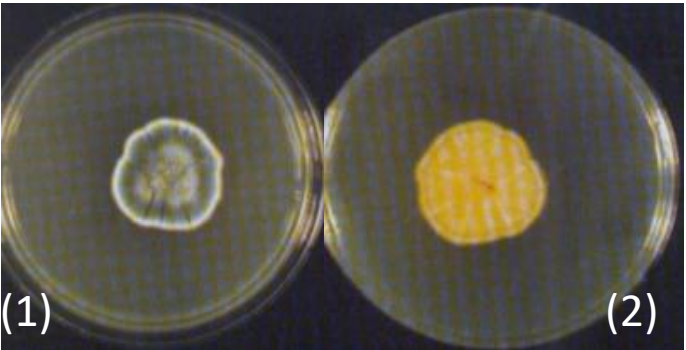
# Annexes



## Annexe A : Récapitulatif des critères discriminants macroscopiques et microscopiques des principales espèces aspergillaires (5)

Espèce	Aspect macroscopique		Aspect microscopique				Forme sexuée	Optimum thermique
	Recto (1)	Verso (2)	Tête aspergillaire	Conidiophore	Vésicule	Conidies		
<i>A.fumigatus</i>	Blanc puis vert, vert-gris puis vert foncé à gris-noirâtre	Incolore, jaune, vert ou brun-rouge	Unisériée, en colonne.	Court (300 µm), lisse, incolore Evasement progressif (aspect en massue)	Hémisphérique (20-30µm) phialides au sommet	Rondes (2,5-3 µm), vertes, échinulées ou lisses		40 à 42 °C (mais il se développe très bien à 45 °C et pousse jusqu'à 57 °C).
	 <p>(1) (2)</p> <p>Figure 8 : aspect macroscopique de l'<i>A.fumigatus</i></p>							
<i>A.flavus</i>	Duveteux à poudreux, blanc puis jaune à jaune-vert.	Incolore, rosé à brun rouge foncé	Uni ou bisériée, radiée.	Long (jusqu'à 2,5 mm), souvent verruqueux Incolore, à parois épaisses.	Sphérique (25-45 µm)	Grosses (3,5-4,5 µm) globuleuses, vert-pâle, échinulées		37 °C.
	 <p>(1) (2)</p> <p>Figure 10 : aspect macroscopique de l'<i>A.flavus</i></p>							

<b><i>A.niger</i></b>	Blanc-jaune, puis granuleux et noirâtre	Incolore à jaune pâle	Bisériée, radiée	Long (1,5-3 mm), large (15-20 µm) Lisse, incolore à brun.	Sphérique (30 à 100 µm)	Grosses et globuleuses (3,5-5 µm), brunes, échinulées	 <p>Figure 13 : aspect microscopique de <i>l'Aspergillus niger</i></p>	25 à 30 °C (mais il peut pousser jusqu'à 42 °C).
	 <p>Figure 12 : aspect macroscopique de <i>l'A.niger</i></p>							
<b><i>A.nidulans</i></b>	Duveteux à poudreux, vert foncé à jaunâtre.	Rougeâtre, pourpre	Bisériée, en colonne courte	Court (75-100 µm), sinueux. Brun, lisse.	Hémisphérique (8-10 µm)	Globuleuses (3-3,5 µm), vertes, échinulées	 <p>Figure 15 : aspect microscopique de <i>l'Aspergillus nidulans</i></p>	25 à 30 °C (mais il pousse aussi à 37 °C).
	 <p>Figure 14 : aspect macroscopique de <i>l'A.nidulans</i></p>				Cléistothèces, asques, ascospores, cellules en noisettes			

<b><i>A.terreus</i></b>	Duveteux à poudreux, beige à cannelle	Jaune à brun-orange	Bisériée à colonne longue	100-250um Lisse, incolore	Hémisphérique (10-15 µm)	Petites (1,5-2,5 µm), lisses, rondes ou elliptiques	 <p>Figure 17 : aspect microscopique de <i>l'Aspergillus terreus</i></p>	25-30 °C (mais il pousse aussi à 37 °C).
	 <p>Figure 16 : aspect macroscopique de <i>l'A.terreus</i></p>							
<b><i>A.versicolor</i></b>	Ocre puis de couleur variée (jaune, ocre, vert, ...)	Incolore ou jaune à brun-rougeâtre	Bisériée, radiée	Long (500-700 µm) Lisse, jaunâtre	Ovale (12-16 µm)	Globuleuses (2-3,5 µm), échinulées	 <p>Figure 19 : aspect microscopique de <i>l'Aspergillus versicolor</i></p>	25 à 30 °C (mais il peut pousser de 4°C à 40°C).
	 <p>Figure 18 : aspect macroscopique de <i>l'A.versicolor</i></p>							

## Annexe B

### CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE TIDIJINI DAMARDJI TLEMCEN

#### SERVICE DE PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE MEDICALES

#### QUESTIONNAIRE DES MALADES D'ONCOHEMATOLOGIE

##### 1- Identification socioprofessionnelle :

Nom : ..... Prénom : .....

N° d'enregistrement : ..... Date : .....

Age : ..... Tranche d'âge : < 65 ans  > 65 ans

Sexe : F  M

Poids : .....Kg

Adresse : ..... N° tel : .....

Profession : **Oui**  **Non**  / Si oui laquelle : .....

Niveau d'instruction : Illettré  Primaire  Moyen  Secondaire  Universitaire

Niveau socioéconomique : Bas  Moyen  Elevé

##### Mode de vie :

- Tabac : **Oui**  **Non**  depuis : .....

- Alcool : **Oui**  **Non**  depuis : .....

- Drogue (s) : **Oui**  **Non**  depuis : .....

- Travaux de rénovation :

• Au niveau de l'hôpital : **Oui**  **Non**

• A domicile : **Oui**  **Non**

##### Pathologies associées :

- Diabète : **Oui**  **Non**  Type : DID  DNID

- HTA : **Oui**  **Non**

- Pathologie pulmonaire : **Oui**  **Non**

- Insuffisance cardiaque : **Oui**  **Non**

- Insuffisance rénale : **Oui**  **Non**

- Insuffisance hépatique : **Oui**  **Non**

- Autres : .....

##### 2- Informations médicales :

Type de la maladie hématologique : .....

Degré de l'immunodépression : .....

Hospitalisation : Long séjour  Hôpital du jour

Traitement éventuel : .....

Prévention primaire antiaspergillaire : **Oui**  **Non**

• Si oui : traitement antimycosique reçu : .....

Episode de l'aspergillose invasive : **Oui**  **Non**

• Si oui : traitement antimycosique reçu : .....

##### 3- Symptomatologie clinique au cours d'une aspergillose invasive :

## Annexe B

- Fièvre ne répond pas aux ATB :    **Oui**     **Non**
- Toux :    **Oui**     **Non**
- Dyspnée :    **Oui**     **Non**
- Asthénie :    **Oui**     **Non**
- Anorexie :    **Oui**     **Non**
- Douleurs thoraciques :    **Oui**     **Non**
- Hémoptysie :    **Oui**     **Non**
- Altération de l'état général :    **Oui**     **Non**
- Autres :.....

### 4- Examens complémentaires :

Bilans biologiques :

Nature du prélèvement :.....

Reçu le :.....

Examens demandés :

- FNS :
  - Nombre de PNN à l'admission :.....
  - Nombre de PNN au pic thermique :.....
  - Taux des lymphocytes à l'admission :.....
- Parametres biochimiques :
  - Urée :.....
  - Créatinine :.....
  - LDH :.....
  - Glycémie :.....
  - ASAT/ALAT:.....
- Examen mycologique :    **Oui**     **Non** 
  - Si oui : Quel type d'examen effectué :.....

Bilan radiologique :

TDM :.....

- Halo :    **Oui**     **Non**
- Croissant gazeux :    **Oui**     **Non**

### Résultats :

- Examen direct :
- Culture :
- Antifongigramme :
- Sérologie antiaspergillaire :
  - Antigène
  - Anticorps

# Bibliographie

# Bibliographie

---

## Bibliographie

1. Gangneux J. compte rendu de congrés. CHU de Rennes,France; 2013 p. 74.
2. González-Mendoza A, Aguirre-García J. Mycoses Dues un Des champignons au cours opportunistes de personnes observées 1000 autopsies. 2009;341.349.
3. Rüping MJGT, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at High Risk of Invasive Fungal Infections. *Drugs*. 1 oct 2008;68(14):1941-62.
4. Guillot J, Chermette R. Aspergillosis in birds. *Rev Prat* 51. 2001;704-7.
5. Les moisissures d'intéret médical. cahier de formation. 2002;
6. Yan X, Li M, Jiang M, Zou L, Luo F, Jiang Y. Clinical characteristics of 45 patients with invasive pulmonary aspergillosis: retrospective analysis of 1711 lung cancer cases. *Cancer* . 2009;115.
7. Chekiri-Talbi M, Denning D. Estimation des infections fongiques en Algérie. fevrier 2017;2-5.
8. Blot F. Pronostic des infections en oncohématologie. 2003;235-47.
9. koenig H. Guide de mycologie médicale. ellipses. france; 1995.
10. Kwon-Chung K, Sugui J. Sexual reproduction in *Aspergillus* species of medical or economical importance: why so fastidious. *Trends microbiol*. 2009;481-487.
11. Couturaud F. *Aspergillus* et poumon. 2003;83-8.
12. Raper K, Fennel D. The genus *Aspergillus*. R.E. Krieger Publishing Company, Huntington. 1973;686.
13. Samson RA, Hoekstra ES, Frisvad JC. Introduction to food- and airborne fungi, Centraalbureau voor Schimmelcultures. 2004;389.
14. Diebold J. La nouvelle classification des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'OMS : hémopathies lymphoïdes, histiocytaires et mastocytaires. *Hématologie*. 14 mars 2002;8(1):46-51.
15. Ngalagou PTM, Tsakeu END, Sack FN, Moukoko ECE, Jolly YK, Luma H. Épidémiologie des hémopathies malignes recensées en milieu hospitalier au Cameroun. *Médecine et Santé Tropicales*. 1 janv 2018;28(1):61-6.
16. Huguet F, Récher C. Leucémies aiguës de l'adulte. *Hématologie*. 1 juill 2011;17(3):203-24.
17. Hizia M, Loubna R. Epidémiologie de la leucémie en Algérie durant l'année 2014 [Internet]. SNV.STU; 2015 juin [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <http://dspace.univ-guelma.dz:8080/xmlui/handle/123456789/1540>
18. 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. - Recherche Google [Internet]. 2019 [cité 11 mai 2019].

## Bibliographie

---

- Disponible sur:  
[https://www.google.com/search?q=N.+BrahamJmili%2C+A.+Ben+Abdelaziz%2C+M.+Nagara%2C+T.+Mahjoub%2C+H.+Ghannem+et%2C+M.+Kortas%2C+M.+Kortas%2C+M.+Kortas.+Aspects+cytologiques+des+leuc%C3%A9mies+aigu%C3%ABs.+East+MediterrHealth+J.+2004%3B10\(4\)%3A8.&oq=N.+BrahamJmili%2C+A.+Ben+Abdelaziz%2C+M.+Nagara%2C+T.+Mahjoub%2C+H.+Ghannem+et%2C+M.+Kortas%2C+M.+Kortas%2C+M.+Kortas.+Aspects+cytologiques+des+leuc%C3%A9mies+aigu%C3%ABs.+East+MediterrHealth+J.+2004%3B10\(4\)%3A8.&aqs=chrome..69i57.1928j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=N.+BrahamJmili%2C+A.+Ben+Abdelaziz%2C+M.+Nagara%2C+T.+Mahjoub%2C+H.+Ghannem+et%2C+M.+Kortas%2C+M.+Kortas%2C+M.+Kortas.+Aspects+cytologiques+des+leuc%C3%A9mies+aigu%C3%ABs.+East+MediterrHealth+J.+2004%3B10(4)%3A8.&oq=N.+BrahamJmili%2C+A.+Ben+Abdelaziz%2C+M.+Nagara%2C+T.+Mahjoub%2C+H.+Ghannem+et%2C+M.+Kortas%2C+M.+Kortas%2C+M.+Kortas.+Aspects+cytologiques+des+leuc%C3%A9mies+aigu%C3%ABs.+East+MediterrHealth+J.+2004%3B10(4)%3A8.&aqs=chrome..69i57.1928j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
19. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie - 9782294734885 | Elsevier Masson - Livres, ebooks, revues et traités EMC pour toutes spécialités médicales et paramédicales [Internet]. 2019 [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/pharmacie-clinique-pratique-en-oncologie-9782294734885.html>
  20. [www.unitheque.com](http://www.unitheque.com). Les syndromes myéloprolifératifs [Internet]. 2019 [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.unitheque.com/Livre/john\\_libbey\\_eurotext/FMC\\_-\\_Hematologie/Les\\_syndromes\\_myeloprolieratifs-34184.html](https://www.unitheque.com/Livre/john_libbey_eurotext/FMC_-_Hematologie/Les_syndromes_myeloprolieratifs-34184.html)
  21. Salmeron G. Physiopathogénie du lymphome de Hodgkin. *Hématologie*. 1 mai 2010;16(3):253-9.
  22. Sidibé. Caractéristiques épidémiologiques des hémopathies malignes dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du ... [Internet]. 2005. Disponible sur: MCLND SIDIBÉ - 2005 - keneya.net
  23. Gaulard P. Classification des lymphomes non hodgkiniens. *Médecine thérapeutique*. 22 juin 2000;6(5):343-52.
  24. ALD n° 30 - Guide médecin sur le myélome multiple [Internet]. 2019 [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_1021524](https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1021524)
  25. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. avr 1998;781 803 805.
  26. Guillaume D. APPORT DE LA PROTÉOMIQUE DANS L'AMÉLIORATION DE L'EXPLORATION DE L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE À PARTIR D'UN MODÈLE MURIN [Doctorat]. FRANÇOIS – RABELAIS DE TOURS; 2013.
  27. Wright J. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol*. janv 2005;58 68.
  28. Zarembek K, Sugui J, Chang Y, Kwon-Chung K, Gallin J. Human polymorphonuclear leukocytes inhibit *Aspergillus fumigatus* conidial growth by lactoferrin-mediated iron depletion. *J Immunol*. 15 mai 2007;6367-6373.
  29. Dagenais T, Keller N. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. juill 2009;447-465.
  30. Aspergillose pulmonaire invasive et aspergillose pulmonaire chronique. *revue medicale Suisse*. 19 nov 2014;



## Bibliographie

---

31. Segal B, Walsh T. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. 2006;173 707.
32. Ader F. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease : An emerging fungal pathogen. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;
33. Marcq M, P Germaud, Cellerin L, Sagan C, Chailleux E. Aspergilloses respiratoires complexes : difficultés diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Mal Respir.* 2004;(21):1161.
34. Pack, Mehrad. *Clin Microbiol Rev.* 2009;
35. Moumeni A, Bourezgue A, Houari H, Benbaouche N. Profil clinique et étiologique d'aspergillomes pulmonaires : à propos de 8 cas. 2015;510.
36. Philippe B, Germaud P. Aspergilloses chez l'immunocompétent Vers une nouvelle classification ? 2005;712.714.
37. Germaud P. « Aspergillus » et système respiratoire. 2005;587.
38. Hammache N, Messadi M. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (à propos d'un cas). Service des Maladies Respiratoires, CHU Tizi Ouzou, Algérie.; 2006. Report No.: 100.
39. Anofel. Aspergilloses et autres champignons filamenteux opportunistes. In: © UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone. 2014. p. 9.12.
40. Salez F, Lamblin C, Wallaert B. Aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Rev Mal Respir.* 2000;(17):265.
41. Hammamia A, Ben Saida A, Ghorbela A, Souissib B, Charfic S, Charfeddinea I, et al. Imagerie de la sinusite fongique allergique. 2015;299.305.
42. Anofel. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. MASSON. 2010;321.
43. Lamalmi F, Aghrouch M, Benomar A, Tligui H, Agoumi A. Aspergillose invasive en onco-hématologie pédiatrique. 2012.
44. GERMAUD P, MORIN O. Aspects actuels des aspergilloses pulmonaires invasives. In : *Mycoses systémiques.* masson. 1989;22-38.
45. Soubani A, Chandrasekar P. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. 2002;121.
46. Dupont B. diagnostic et traitement d'une aspergillose. 2 janv 1991;145.152.
47. Achourb B, Achoura A, Zaghouania H, Regaieg H, Majdouba S, Ben Youssef B, et al. Aspergillose cérébrale en hématologie : apport de l'imagerie. À propos de deux cas. 2014;5.
48. Seffar M, Tligui H, Kabba H, Agoumi A, Rifi L, Alaoui E, et al. Aspergillose primitive de la fosse cérébrale postérieure chez un patient immunocompétent. MASSON. 2011;56.59.
49. Hennequin C. Rôle du laboratoire dans le diagnostic et la prévention des infections fongiques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 1 avr 2001;20(4):407-12.

## Bibliographie

---

50. 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.
51. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. :23.
52. Mokart D, Sannini A, Brun J, Blache J. Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique. *Réanimation*. mai 2008;17(3):213-24.
53. Feger C, Kerviller E, Zagdanski A, Attal P, Cyna-Gorse F, Frija J. Aspects radiologiques des aspergilloses invasives. 1994;670.
54. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. *Clinical Infectious Diseases*. 1 févr 2007;44(3):373-9.
55. Procacci C, Romano L, Bicego E, Todeschini G, Graziani R, Dompieri P, et al. [Invasive pulmonary aspergillosis: possibility of radiologic diagnosis]. *Radiol Med*. juin 1992;83(6):751-9.
56. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology*. déc 1985;157(3):611-4.
57. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Acute Leukemia. *Chest*. juill 1987;92(1):95-9.
58. Véronique D. Haute Autorité de santé. 2017;123.
59. Association française des enseignants de parasitologie. ANOFEL 4 banques d'images numériques. ANOFEL : Silk informatique [prod.]; 2010.
60. Maslan J, Morand J, Menard G, Camparo P. ASPARGILLOSES. 2004;11-7.
61. Chabaud A, Morisse-Pradier H, Gargala G, Favennec L, Guisier F, Compagnon P, et al. Étude sur le bon usage et le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole au CHU de Rouen. *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2013;30:A21.
62. Aspergillose invasive chez le leucémique - EM|consulte [Internet]. 2019 [cité 22 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143353>
63. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *JCO*. 10 mai 2018;36(14):1443-53.
64. BAMOHAMED H. Les aspergilloses invasives en oncohématologie. 2014;
65. Lachaud L, Gangneux JP. Examens mycologiques et parasitologiques dans la prise en charge des infections pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires*. déc 2017;34(10):1114-23.

## Bibliographie

---

66. Haute Autorité de Santé - Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des infections à *Aspergillus* [Internet]. 2019 [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2736666/fr/actualisation-des-actes-de-biologie-medicale-relatifs-au-diagnostic-des-infections-a-aspergillus](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2736666/fr/actualisation-des-actes-de-biologie-medicale-relatifs-au-diagnostic-des-infections-a-aspergillus)
67. Masson E. Sérologie aspergillaire, d'hier à aujourd'hui pour demain [Internet]. EM-Consulte. 2019 [cité 29 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/698405/article/serologie-aspergillaire-dhier-a-aujourd'hui-pour-de>
68. Page ID, Richardson M, Denning DW. Antibody testing in aspergillosis--quo vadis? *Med Mycol.* juin 2015;53(5):417-39.
69. Desoubeaux G, Chandener J. *Aspergillus* and aspergillus diseases. *Feuillets de Biologie.* 1 mars 2010;51:53-63.
70. Maslan J, Morand J, Menard G, Camparo P. ASPARGILLOSES. 2004;11-7.
71. Paugam A, Baixench T, Lebuissou A, Dupouy-Camet J. Diagnostic de l'aspergillose bronchopulmonaire invasive: valeur du dosage du galactomannane dans le lavage bronchoalvéolaire de patients immunodéprimés. 2010;100.103.
72. BEUCAIRE G, LEROY O, ALFANDARI S. Stratégies thérapeutiques pour les candidoses des patients non neutropéniques. 02 2004; Disponible sur: <http://www.infectio-lille.com/diaporamas.htm>
73. AZOULAY E, SCHLEMMER B. Faut-il proposer une prophylaxie antifongique aux patients non neutropéniques de réanimation ? prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Elsevier. 13Mai 2004;
74. GILLES H. infections fongiques invasives en réanimation et place de l'anidulafungine dans l'arsenal thérapeutique, Gilles Hilbert. *Science direct; Réanimation* 16(2007) S280-S284. 2007;16.
75. HERBRECHT R, Denning D, Patterson T. voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. 2002;347.408.
76. SANGLARD D. Mécanisme de résistance aux antifongiques. *Infections fongiques : résistance et nouvelles modalités thérapeutiques.* optimed. 2003;29.45.
77. VEBER B. Traitement des candidoses systémiques. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Conférence de consensus SFAR, SPILF et SRLF. Elsevier. 2004;
78. BRETAGNE S. Diagnostic des infections fongiques profondes, Recherche d'antigènes et d'anticorps, détection d'ADN, définition et avancées récentes. Elsevier. 2003;
79. LORTHOLARY O. Associations d'antifongiques .prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Conférence de consensus SFAR, SPILF. Elsevier. 2004;
80. Alfandari S, Leroy O, de Botton S, Yakoub-Agha I, Durand-Joly I, Leroy-Cotteau A, et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à *Aspergillus* sp. chez le patient immunodéprimé. 2005;121.134.

## Bibliographie

---

81. Hennequin C, Gauzit R, Wolff M, Cordonnier C. Recommandations de stratégies thérapeutiques pour le traitement des candidoses et aspergilloses invasives chez l'adulte. 2010;165:170.
82. LE MOING V, LORTHOLARY O, CASASSUS E, GUILLEVIN L, DUPONT B. Traitement des aspergilloses par l'itraconazole. 1195;25:50.
83. DUPONT B. Traitement des aspergilloses invasives : quoi de neuf en 2013 ? 2013; Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.01.068>
84. Casadevall A, Pirofski L-A. Adjunctive immune therapy for fungal infections. Clin Infect Dis. 2001;33.
85. Dupont B. Aspergilloses invasives – Actualités thérapeutiques. 2003;224.
86. Ader F. Aspergillose Invasive Diagnostic, traitement, prévention. 2015;52.
87. Desoubeaux G, Chandener J. traitement antifongique actuels des maladies aspergillaire. 2010;51(295):9.
88. Aspergillose pulmonaire invasive. Revue des Maladies Respiratoires. 2018;35:171.187.
89. Bougharef A. Les Aspergillomes et Aspergilloses pulmonaires invasives : Données de la littérature et Enquête prospective à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V – Rabat. 2008 [cité 23 juin 2019]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14728>
90. Omri HE, Mili-Fathallah A, Amara H, Youssef YB, Garrouche A, Said MB, et al. Aspergillose invasive chez le leucémique. /data/revues/07618425/00180006/607/ [Internet]. 16 avr 2008 [cité 23 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/143353>
91. laboratoires. Prise en charge et prophylaxie des infections fongiques invasives en hématologie. 2011;
92. Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS, Elfenbein GJ, Weiner RS, Sullivan ML, et al. Impact of air filtration on nosocomial Aspergillus infections. Unique risk of bone marrow transplant recipients. Am J Med. oct 1987;83(4):709-18.

## Résumé :

**Introduction :** L'aspergillose pulmonaire invasive représente une pathologie préoccupante, notamment chez les immunodéprimés en termes de morbi-mortalité. La fréquence de ces atteintes au sein du CHU de Tlemcen reste méconnue d'où l'objectif de notre étude. Ce dernier vise à déterminer cette fréquence chez les malades d'oncohématologie et à souligner l'importance du diagnostic mycologique dans la prise en charge précoce des patients.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive prospective s'étalant de Janvier à Mai 2019 associée à une étude rétrospective, basée sur une fiche d'enquête et une étude sur dossiers. La saisie et l'analyse des données ont été réalisées par le logiciel EPI Info TM [version 3.5.3 January 26, 2011 CDC, Atlanta, Georgia, USA].

**Résultats :** Ce travail a permis la collecte de 39 cas atteints d'hémopathie maligne hospitalisés au niveau du service d'hématologie clinique. Dans notre série, la fréquence des cas d'aspergillose pulmonaire invasive possibles était de 15,38% avec une incidence de 18,18% chez les neutropéniques. Le *sex ratio* était de 0,9 avec un âge moyen de  $57 \pm 13$ . La totalité des malades était exposée à des travaux de rénovation au niveau de l'hôpital, 16,67% parmi eux avaient en plus des travaux à domicile.

**Conclusion :** La maîtrise des données épidémiologiques et diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive permet probablement de limiter l'utilisation large de la prophylaxie antifongique et d'instaurer une stratégie thérapeutique précoce et ciblée.

**Mots clés :** aspergillose pulmonaire invasive, immunodépression, hémopathie maligne, diagnostic mycologique.

## Abstract :

**Introduction :** Invasive pulmonary aspergillosis represents a pathology of concern, particularly in immunocompromised patients in terms of morbidity and mortality. The frequency of these disorders in the Tlemcen Teaching Hospital remains unknown, hence the objective of our study. The latter aims to determine this frequency in patients with oncohaematology and to emphasize the importance of mycological diagnosis in the early management of patients.

**Patients and methods :** This is a prospective descriptive study ranging from January to May 2019 associated with a retrospective study, based on a survey sheet and a study on files. The data entry and analysis was done by the EPI Info TM software [version 3.5.3 January 26, 2011 CDC, Atlanta, Georgia, USA].

**Results :** This work resulted in the collection of 39 hospitalized cases in the clinical hematology department. In our series, the frequency of possible cases of invasive pulmonary aspergillosis was 15.38% with an incidence of 18.18% in neutropenics. The sex ratio was 0.9 with an average age of  $57 \pm 13$ . All of the patients were exposed to renovation work at the hospital level, 16.67% of whom also had home work.

**Conclusion :** The mastery of the epidemiological and diagnostic data of invasive pulmonary aspergillosis probably makes it possible to limit the wide use of antifungal prophylaxis and to establish an early and targeted therapeutic strategy.

**Key words :** invasive pulmonary aspergillosis, immunodepression, hematological malignancy, mycological diagnosis.

## ملخص:

**مقدمة:** داء الرشاشيات الغازية هو مرض مثير للاهتمام، خاصة لدى المرضى الذين يعانون من نقص المناعة، وهو مرض يثير الكثير من القلق حيث يزيد من اعتلال الشخص المصاب به وقد يصل الى درجة الوفاة. إن تواتر هذه الاضطرابات في المستشفى الجامعي بتلمسان لا يزال مجهولا إلى حد الآن، وهذا هو الدافع وراء قيامنا بهذه الدراسة، حيث تهدف هذه الأخيرة أساسا إلى تحديد هذا التردد لدى المرضى الذين يعانون من أورام الدم، والتأكيد على أهمية التشخيص الفطري لأخذ التدابير المبكرة تجاه هؤلاء المرضى.

**مرضى وطرق:** هذه الدراسة وصفية مستقبلية أنجزت خلال الفترة الممتدة ما بين يناير إلى ماي 2019 وهي مرتبطة بدراسة رجعية بناء على ورقة مسح (ورقة تحقيق) بالإضافة إلى دراسة ملفات المرضى. تم إدخال البيانات باستعمال برنامج EPI info TM [الإصدار 3.5.3، 26 يناير 2011 CDC، أتلانتا، جورجيا، الولايات المتحدة الأمريكية].

**النتائج:** أدى هذا العمل إلى جمع 39 حالة من المرضى المصابين بأورام الدم الخبيثة في المستشفى بوحدة أمراض الدم السريرية. في سلسلتنا بلغ تواتر الحالات الممكنة لدى الرشاشيات الرئوية الغازية 15.38%، من بين هذه الحالات 18.18% يعانون من نقص في الكريات البيضاء متعددة الأنوية المعتدلة، أما نسبة الجنس قدرت ب 0.9 بمتوسط عمر قدر ب  $57 \pm 13$  سنة. وللاشارة فإن جميع المرضى كانوا بالمستشفى أثناء القيام بأعمال إعادة الترميم، ومن بينهم 16.67% كانوا أيضا عرضة لأعمال إعادة الترميم بمنزلهم.

**خاتمة:** إن اتقان هذه البيانات الوبائية والتشخيصية لداء الرشاشيات الرئوية الغازية ربما يمكن من الحد من الاستخدام الواسع للأدوية الوقائية المضادة للفطريات، وإنشاء استراتيجيات علاجية مبكرة وموجهة.

**الكلمات المفتاحية:** داء الرشاشيات الرئوية الغازية، نقص المناعة، الأورام الدموية الخبيثة، التشخيص الفطري.