

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 :

Les complications infectieuses dans les hémopathies malignes au CHU de Tlemcen

Présenté par : SAIFAN ALI AHMED

Soutenu le : 08/07/2019

Devant le Jury

Président :

DR. BENDAHMANE.F

Maitre de conférences B en hématologie CHU Tlemcen

Membres :

DR. DOUAHI.O

Maitre assistant en microbiologie CHU Tlemcen

DR. BADLA.Y

Maitre assistante en maladies infectieuses CHU Tlemcen

Encadreur :

DR.SELADJLS

Maitre assistante en microbiologie CHU Tlemcen

Année 2018-2019

☞ *Page de garde* ☛

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Avant-propos

Remerciements...✍️

✍️... **A Allah**

Merci "Allah" de m'avoir donné la force, le courage et la possibilité de réaliser ce travail et la chance d'arriver à ce stade d'étude...

A Notre Président de jury ...✍️

DR. BENDAHDJAN.F *Maitre de Conférences B en Hématologie CHU Tlemcen*

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

je vous remercie pour votre aide et pour votre disponibilité malgré vos nombreuses occupations.

A Mon Encadreur ...✍️

DR. SELADJIS *Maitre Assistante en Microbiologie CHU Tlemcen*

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce mémoire.

Vous avez fait preuve d'une patience et d'une écoute appréciable durant l'élaboration de ce travail. je vous remercie pour votre soutien, vos conseils votre disponibilité et pour tous les encouragements que j'ai reçus de votre part.

Veuillez trouver ici l'expression de mon immense gratitude.

A Notre Membres de Jury ...✍️

DR. DOUAHI.O *Maitre Assistante en Microbiologie CHU Tlemcen*

DR. BADLA.Y *Maitre Assistante en Maladies Infectieuses CHU Tlemcen*

Je vous suis très reconnaissant pour avoir accepté de juger ce travail

Veuillez trouver ici le témoignage de ma grande estime et sincère reconnaissance.

œ Dédicaces œ

*Quand il y a la soif d'apprendre tout vient à point à qui sait attendre
Malgré les obstacles qui s'opposent en dépit des difficultés qui
s'interposent Les études sont avant tout notre unique et seul atout
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Je dédie ce mémoire à....👉*

Mon Père, Ma Mère...

*Merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté,
Je ne serai pas là aujourd'hui sans vous.
C'était mon rêve que vous soyez présents pour partager ma joie, Mais
les circonstances ont fait que vous soyez loin
Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse
Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue
vie et bonheur.*

Ma petite famille...

*Je dirais que vous êtes les piliers de ma vie qui m'empêchent d'e
m'effondrer dans des moments de faiblesse.
Votre soutien était pour moi une source de courage et de patience. J'ai
le plaisir de vous dédier ce modeste travail. Je vous aime beaucoup.*

Mes sœurs et frères...

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements
pendant ce long parcours ont été pour moi d'un grand réconfort.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon
amour et mon affection indéfectible*

Mes meilleurs amis...

*Merci de votre soutien.
Fier d'être votre ami, que notre amitié soit éternelle.*

Table des matières

Avant-propos	i
Table des matières	iii
Liste des abréviations	vii
Liste des figures	x
Liste des tableaux	xi
Introduction	2
Problématique	4

Revue bibliographique

1. LES HÉMOPATHIES MALIGNES	6
1.1. Définition	6
1.2. Épidémiologie	6
1.3. Classification	6
1.3.1. Les hémopathies malignes du tissu myéloïde	7
1.3.2. Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde	8
1.4. Facteurs de risque	9
1.5. Traitement	9
1.5.1. Traitement des hémopathies malignes par chimiothérapie	10
1.5.2. Protocoles de traitement et conséquences	13
1.5.3. Les effets secondaires de la chimiothérapie	14
1.5.4. La surveillance de la chimiothérapie	14
2. COMPLICATIONS INFECTIEUSES DES HEMOPATHIES MALIGNES	14
2.1. Généralités	14
2.2. Hémopathies malignes et risque infectieux	14
2.3. Classification des infections dans les hémopathies malignes	15
2.3.1. Les infections bactériennes	15
2.3.2. Les infections virales	15
2.3.3. Les infections fongiques	15
2.3.4. Les infections parasitaires	16
3. NEUTROPENIE FEBRILE	17
3.1. Généralités	17

3.1.1.	Définition	17
3.1.2.	Fréquence de NF dans les hémopathies malignes	17
3.1.3.	Les grades OMS de la neutropénie fébrile	17
3.2.	Facteurs de risque infectieux	17
3.3.	Les complications de la NF	18
3.4.	Diagnostic de la NF	18
3.4.1.	Diagnostic clinique	18
3.4.2.	Diagnostic de gravité	18
3.4.3.	Diagnostic biologique	19
3.4.4.	Connaissance des facteurs de risques infectieux	19
3.4.5.	Score pronostique	20
3.5.	Stratégies thérapeutiques et prise en charge de la NF	21
3.5.1.	Traitement prophylactique	21
3.5.2.	Traitement empirique (Probabiliste)	23
3.5.3.	Adaptation secondaire de l'antibiothérapie	25
3.5.4.	Durée de l'antibiothérapie	26
3.5.5.	Indications des facteurs de croissance granulocytaire G-CSF	28
4.	MESURES DE PREVENTION	28
	<i>Partie pratique</i>	
1.	Objectifs	31
1.1.	Objectif principal	31
1.2.	Objectifs secondaires	31
2.	Justification	31
3.	Matériels et méthodes	31
3.1.	Type de l'étude	31
3.2.	Lieu et durée de l'étude	31
3.2.	Population étudiée	31
3.3.	Critères de diagnostic de complication infectieuse	32
3.4.	Prélèvements	32
3.4.1.	Prélèvements hématologiques (FNS)	32
3.4.2.	Prélèvements microbiologiques	32
3.5.	Identification et antibiogramme	42
3.5.1.	Identification	42

3.5.2.	Antibiogramme	43
3.6.	Analyse des données	43
3.7.	Recueil des données	43
4.	Résultats	46
4.1.	Etude de la population générale	46
4.1.1.	Répartition de la population générale selon le type d'hémopathie maligne.....	46
4.1.2.	Fréquence de survenue des complications infectieuses	47
4.1.3.	Etude des caractéristiques de l'infection	47
4.1.4.	Les caractéristiques cliniques du syndrome infectieux	50
4.1.5.	La neutropénie fébrile	50
4.1.6.	Les prélèvements microbiologiques effectués	53
4.1.7.	Résultats des différents prélèvements microbiologiques	57
4.2.	Etude des facteurs de risque de la survenue de l'infection	60
4.2.1.	Le protocole de chimiothérapie	60
4.3.	Etude de l'antibiothérapie	61
4.3.1.	Traitement prophylactique	61
4.3.2.	Antibiothérapie probabiliste	62
4.3.3.	Antibiothérapie adaptée	63
4.4.	Evolution des patients infectés	64
4.4.1.	Répartition des patients qui ont fait plusieurs épisodes de NF selon le type d'hémopathie maligne	64
4.4.2.	Le nombre d'épisodes de la NF	65
4.4.3.	Répartition des patients décédés selon le type d'hémopathie maligne	65
4.4.4.	Causes de décès	65
4.5.	Patients avec dossiers introuvables mais ayant fait une infection documentée au service de microbiologie	66
5.	Discussion.....	68
5.1.	Etude de la population générale	68
5.1.1.	Type d'hémopathie maligne	68
5.1.2.	Fréquence de survenue des complications infectieuses	69
5.2.	Etude des caractéristiques d'infections	70
5.3.	Etude des caractéristiques cliniques du syndrome infectieux	70
5.4.	La neutropénie fébrile	70
5.4.1.	Documentation microbiologique des épisodes de NF.....	71

5.5. Résultats microbiologique	72
5.5.1. Fréquence des infections bactériennes	73
5.6. Fréquence des germes isolés	73
5.7. Evaluation de l'antibiothérapie empirique	74
5.8. Etude des facteurs de risque de la survenue de l'infection	74
5.9. Evolution des patients infectés	74
6. Biais	77
Conclusion	79
Bibliographies	81
Annexes	90

Liste des abréviations

H	: Heure
J	: Jour
M	: Masculin
F	: Féminin
<i>n</i>	: Nombre
CHU	: Centre hospitalo-universitaire
CAC	: Centre anti cancer
OMS	: Organisation mondiale de la santé
LA	: Leucémie aiguë
LAM	: Leucémie aiguë myéloïde
LAL	: Leucémie aiguë lymphoïde
LMC	: Leucémie myéloïde chronique
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
MM	: Myélome multiple
LNH	: Lymphome non hodgkinien
HDK	: Lymphome hodgkinien
MDS	: Syndrome myélodysplasique
PV	: Polyglobulie de Vaquez
TE	: Thrombocytémie essentielle
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
MTX	: Méthotrexate
ATP	: Adénosine triphosphate
BGN	: Bacille à Gram négatif
BGP	: Bacille à Gram positif
CGP	: Cocci à Gram positif
SCN	: Staphylocoque à coagulase négative
VZV	: Virus varicelle-zona
HSV	: Herpes simplex virus
CMV	: Cytomégalovirus

VRS	: Virus respiratoire syncytial
VHB	: Virus de l'hépatite B
IFI	: Infection fongique invasive
E. coli	: <i>Escherichia coli</i>
IDSA	: Infectious diseases society of America
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
NF	: Neutropénie fébrile
MASCC	: Multinational association for supportive care in cancer
TDM	: Tomodensitométrie
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
ECBC	: Examen cyto bactériologique des crachats
BL	: Béta-lactamines
I.V	: Intraveineuse
P.O	: Per os
G-CSF	: Facteurs de croissance granulocytaire
ATB	: Antibiotique
C3G	: Céphalosporine de troisième génération
C4G	: Céphalosporine de quatrième génération
EORTC	: European organization for research and treatments of cancer
ASCO	: American society of clinical oncology
FNS	: Formule numération sanguine
EDTA	: Ethylènediaminetétraacétique
GSC	: Gélose au sang cuit
GSF	: Gélose au sang frais
CFU	: Colony forming unit
API	: Analytical profile index
CLSI	: Clinical and laboratory standards institute
SPSS	: Statistic package for social science
ORL	: Oto rhino laryngologie
ARAC	: Aracytine
DOXO	: Doxorubicine
RUBIDO	: Rubidomycine

MPT	: Melphalan-prednisone-thalidomide
VTD	: Velcade-thalidomide-déxaméthasone
RCD	: Rituximab-cyclophosphamide-déxaméthasone
MP	: Melphalan- prednisone
VD	: Velcade- déxaméthasone
CHY	: Centre hospitalier de Yaoundi
HDG	: Hôpital général de Douala
HCUC	: Hospital clinico universidad Catolica
IPO	: Institut portugais d'oncologie
SCE	: Single centre expérience
BMR	: Bactérie multi résistante

Liste des figures

Figure 1 : Classification des hémopathies malignes selon OMS 2016.	7
Figure 2 : Proposition d'un schéma décisionnel pour la prise en charge des patients neutropéniques.	27
Figure 3 : Numération bactérienne sur ensemencement urinaire	37
Figure 4 : Répartition de la population générale selon le type d'hémopathie maligne.	46
Figure 5 : Fréquence de survenue des complications infectieuses	47
Figure 6 : La fréquence de l'infection selon le sexe.....	47
Figure 7 : Fréquence de l'infection selon l'âge.....	48
Figure 8 : Fréquence de l'infection selon le type de l'hémopathie maligne	49
Figure 9 : Fréquence des caractéristiques cliniques du syndrome infectieux	50
Figure 10 : Fréquence de la neutropénie fébrile.....	51
Figure 11 : Fréquence des épisodes fébriles.....	52
Figure 12 : Fréquence des infections bactériennes.....	53
Figure 13 : Fréquence des prélèvements microbiologiques réalisés.	54
Figure 14 : Fréquence de la positivité et négativité des prélèvements réalisés.	54
Figure 15 : les germes isolés dans notre série d'étude.	55
Figure 16 : Fréquence des germes isolés de notre série d'étude.	56
Figure 17 : Nombre d'hémocultures positives.	57
Figure 18 : Nombre d'ECBU positifs.....	58
Figure 19 : Nombre d'ECBC positifs.....	58
Figure 20 : nombre de prélèvement de pus positifs.....	59
Figure 21 : Répartition de l'infection selon les protocoles de chimiothérapie.....	61
Figure 22 : Fréquence de l'adaptation de l'antibiothérapie chez les patients infectés.	63
Figure 23 : Evolution générale chez les patients infectés.....	64
Figure 24 : Causes de décès.	65
Figure 25 : Fréquence des germes isolés.....	66
Figure 26 : Fréquence des hémopathies malignes dans les différentes séries d'études.	69
Figure 27 : Répartition des germes isolés dans les différentes études	73
Figure 28 : Taux de mortalité dans les différentes études.	75

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales espèces impliquées dans les infections du patient atteint d'hémopathie maligne.....	16
Tableau 2 : les grades de sévérité d'une NF selon l'OMS	17
Tableau 3 : La sévérité de l'infection en fonction du taux de PNN	18
Tableau 4 : Score MASCC.....	21
Tableau 5 : Interprétation des ECBU.....	37
Tableau 6 : Evaluation de la qualité du prélèvement	38
Tableau 7 : La fréquence de l'infection selon l'âge.....	48
Tableau 8 : Fréquence de l'infection selon le type de l'hémopathie maligne.....	49
Tableau 9 : Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la survenue d'infection.....	49
Tableau 10 : Caractéristiques générales des patients neutropéniques.....	51
Tableau 11 : les prélèvements microbiologiques à effectuer selon les manifestations cliniques	53
Tableau 12 : Identification des germes isolés dans notre étude	55
Tableau 13 : les germes isolés par l'hémoculture	57
Tableau 14 : les germes isolés par ECBU	58
Tableau 15 : les germes isolés par ECBC	59
Tableau 16 : les germes isolés à partir de prélèvement de pus	59
Tableau 17 : Les antibiotiques administrés en monothérapie	62
Tableau 18 : Les antibiotiques administrés en bithérapie	62
Tableau 19 : Les antibiotiques administrés en trithérapie.....	63
Tableau 20 : Evaluation de l'antibiothérapie des patients infectés	63
Tableau 21 : Evolution générale des patients infectés.	64
Tableau 22 : Répartition des patients avec plusieurs épisodes de NF selon le type d'hémopathie maligne.....	64
Tableau 23 : Répartition des patients décédés selon le type d'hémopathie maligne	65
Tableau 24 : Répartition des prélèvements réalisés et les germes isolés	66
Tableau 25 : Répartition des hémopathies malignes dans les différentes séries d'étude.....	68
Tableau 26 : Comparaison des séries en fonction de la présence de l'infection.....	69
Tableau 27 : Caractéristiques de survenue de la NF dans les différentes séries	71
Tableau 28 : Fièvre d'origine inconnue dans les différentes séries d'études.....	71

Tableau 29 : Fréquence de documentation microbiologique des infections dans différentes études	72
Tableau 30 : Répartition des germes isolés dans différentes études	72
Tableau 31 : Fréquence des germes isolés (Notre étude et IPO)	73
Tableau 32 : Comparaison des taux de mortalité dans les différentes études	74

Introduction

Introduction :

Les hémopathies malignes regroupent l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes. Leur incidence n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies, mais parallèlement, d'importants progrès ont pu être accomplis dans le pronostic et le traitement de ces affections. ⁽¹⁾

L'utilisation de molécules de chimiothérapie de plus en plus nombreuses, le développement de thérapies ciblées et le recours à la thérapie cellulaire, ont été au centre de ces avancées.

Cependant, l'amélioration de la morbidité et de la mortalité des patients est également liée à un élément crucial de leur prise en charge : la gestion des complications infectieuses qu'ils sont tout particulièrement susceptibles de présenter, qu'elles soient bactériennes, fongiques ou virales, et que cette susceptibilité soit due à la maladie elle-même ou au traitement de celle-ci.

⁽²⁾ ⁽³⁾ La survenue d'une complication infectieuse est une urgence diagnostique et thérapeutique. De ce fait, la prévention, le diagnostic précoce et le choix d'un traitement approprié sont des éléments clés pour une prise en charge cohérente. ⁽⁴⁾

La fièvre est souvent le seul signe d'appel d'une infection nécessitant l'instauration urgente d'une antibiothérapie empirique le plus souvent par voie parentérale à large spectre sans attendre les résultats des bilans infectieux. ⁽⁵⁾

Le choix de la meilleure antibiothérapie empirique de première intention : bithérapie le plus souvent (association d'une bêtalactamine et d'un aminoside), trithérapie parfois (adjonction d'emblée d'un glycopeptide), voire monothérapie pour certains. ⁽⁶⁾

Afin de réduire le risque infectieux chez le patient neutropénique, des stratégies de prophylaxie antibiotique ont également été développées, Les molécules pour lesquelles le recul est le plus important sont les fluoroquinolones. ⁽⁷⁾

Le but de ce travail est de déterminer la fréquence des complications infectieuses dans les hémopathies malignes au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen, de déterminer la fréquence des infections bactériennes et tenter d'évaluer l'efficacité du protocole de l'antibiothérapie empirique utilisée au sein du service.

*P*roblématique

Problématique:

Les hémopathies malignes occupent une partie importante en oncologie de part leur incidence de plus en plus augmentées ces dernières décennies. ⁽⁸⁹⁾

Les complications infectieuses sont la principale cause de décès non liée à la progression du cancer. Elles sont aussi liées au traitement par les protocoles de chimiothérapie qui induisent une immunodépression. Cette immunodépression qui a abouti à l'émergence des pathologies infectieuses, représente un souci majeur à la fois pour les médecins et pour les patients. ⁽⁹⁰⁾

Ainsi, beaucoup de questionnements découlent :

- Quels sont les facteurs de risques de ces complications ?!
- Les hémopathies malignes et par conséquent, les protocoles de chimiothérapie les plus exposés à ce type de complications ?!
- L'origine la plus fréquente : bactérienne, virale, fongique, parasitaire ?!
- Nature des germes responsables, leur résistance aux antibiotiques (BMR, origine nosocomiale) ?!
- Est-ce que l'antibiothérapie probabiliste est toujours efficace ?? Faudrait-il toujours se référer aux consensus internationaux ou au contraire, essayer d'établir des consensus locaux en fonction des niches écologiques ?!

Du fait que, nous n'avons pas assez de publications et de données en ce qui concerne les complications infectieuses en onco-hématologie au niveau de notre CHU et vu l'importance des infections nosocomiales et l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, nous avons choisi ce thème afin de donner un aperçu sur la fréquence des infections (notamment bactériennes) survenant au cours des hémopathies malignes traitées par chimiothérapie et essayer d'évaluer l'efficacité du traitement antibiotique probabiliste utilisé afin de pouvoir instaurer des stratégies prophylactiques pour limiter la survenue de ces complications.

Partie Théorique

Revue bibliographique

1. LES HÉMOPATHIES MALIGNES :

1.1.Définition :

Les hémopathies malignes sont l'ensemble des cancers développés aux dépens du tissu hématopoïétique et des organes lymphoïdes. Ce 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).⁽⁸⁾

1.2.Épidémiologie :

Les hémopathies malignes sont des maladies relativement rares, en dehors des lymphomes non hodgkiniens qui, en raison d'une augmentation annuelle de 3 % à 4 % de leur taux d'incidence dans l'ensemble des pays du monde depuis plus de 30 ans, sont devenus le septième cancer le plus fréquent.

Le taux d'incidence des hémopathies lymphoïdes en Europe, mesuré entre 2000 et 2002 dans 44 registres de cancer de 20 pays, est de 29,6/100 000 habitants/an. L'incidence chez les hommes est plus élevée que chez les femmes.

Les hémopathies myéloïdes sont moins fréquentes, avec un taux d'incidence de 9,7/100 000 habitants/an.⁽⁹⁾

En Algérie, les hémopathies malignes représentent actuellement environ 10% de la pathologie cancéreuse. L'évaluation de leur fréquence, réalisée sur trois années (2011 – 2012 – 2013) dans 13 services d'hématologie montre que les lymphomes (LNH) occupent la première place et représentent 24%, suivis par la maladie de Hodgkin (HDK) et les leucémies aiguës (LA) représentant 18% chacun, puis le myélome multiple (MM) 15,5%, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) 8,5%, la leucémie myéloïde chronique (LMC) 7%, les autres syndromes myéloprolifératifs chroniques de 5% et les syndromes myélodysplasiques (MDS) de 4,5%.⁽¹⁰⁾

1.3.Classification :

Selon OMS les hémopathies malignes sont classées en deux groupes principaux selon le site initial de leur développement. (Figure 1).⁽¹¹⁾

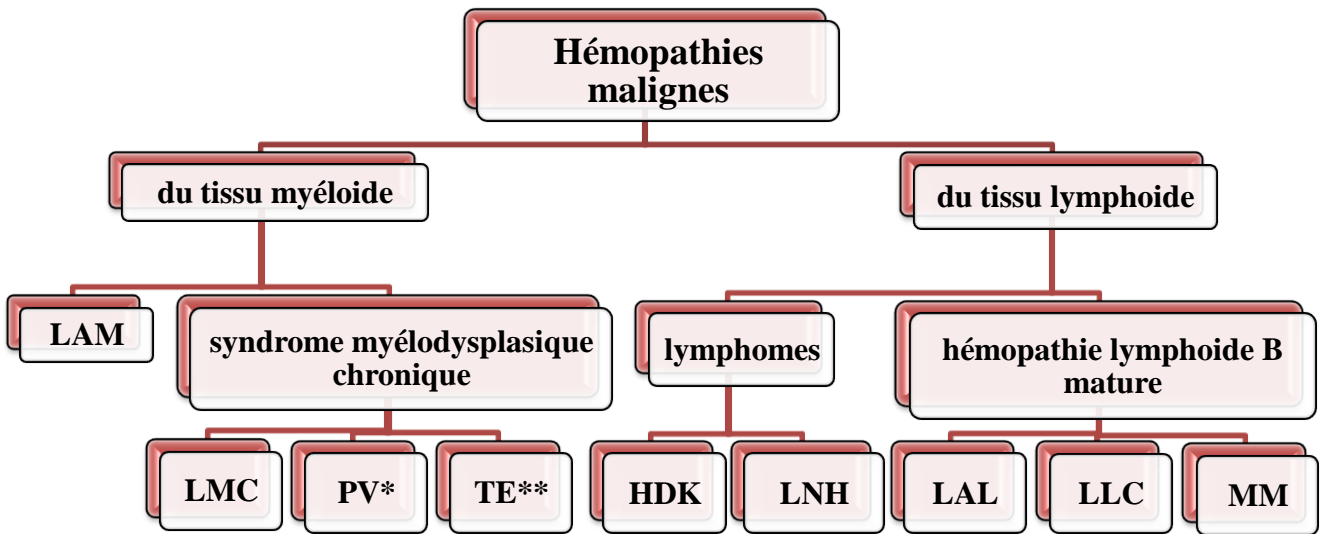


Figure 1 : Classification des hémopathies malignes selon OMS 2016.

* polyglobulie de Vaquez.

**Thrombocytémie essentielle.

1.3.1. Les hémopathies malignes du tissu myéloïde :

On distingue deux grandes catégories :

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) :

Groupe de maladies clonales avec transformation d'un précurseur myéloïde précoce. L'incidence : 3–4 cas pour 100 000 habitants/an. La fréquence augmente avec l'âge : l'incidence chez les patients > 65 ans est de 15 cas pour 100 000 habitants/an. ^{(12) (13)}

Les syndromes myélodysplasiques chroniques :

Ils regroupent :

- **La leucémie myéloïde chronique (LMC) :** syndrome myéloprolifératif prédominant sur les lignées granuleuses et caractérisé par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise clonale. Incidence : 1 pour 100 000 habitants/an, environ 20 % des leucémies chez l'adulte. Peut survenir chez tous les groupes d'âges. ⁽¹⁴⁾
- **Polyglobulie de Vaquez (PV) :** Il s'agit d'une prolifération anormale des érythroblastes, cellules souches de la moelle osseuse précurseurs des globules rouges.

Sa principale conséquence est donc l'augmentation du taux de globules rouges dans les sangs définissant la polyglobulie. Sa fréquence est de 1 pour 100 000 habitants.⁽¹⁵⁾

- **Thrombocytémie essentielle (TE) :** Syndrome myéloprolifératif (SMP) acquis caractérisé par un excès durable du taux de plaquettes avec une tendance à la thrombose et aux hémorragies.⁽¹⁶⁾

1.3.2. Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde :

On distingue deux grandes catégories :

Les hémopathies lymphoïdes B matures :

Elles regroupent :

- **Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) :**

Hémopathies malignes de la lignée lymphoïde avec transformation d'un précurseur lymphoblastique, Elle est caractérisée par la libération de cellules leucémiques dans le sang périphérique. Chez l'enfant, 80 % des leucémies aiguës sont des LAL ; incidence : 5,3 cas/100 000/an. Chez l'adulte, 20 % des leucémies aiguës sont des LAL ; incidence : 1,1 cas/100 000/an.⁽¹⁷⁾

- **La leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

Se définit par la prolifération clonale de lymphocytes dont l'accumulation dans la moelle, sang et organes lymphoïdes est responsable de l'insuffisance médullaire qui rend compte du polymorphisme apparent de la maladie. (15) Incidence : 2-3 cas pour 100 000 habitants/an. 30 % des leucémies surviennent dans les pays occidentaux et 5 % en Asie. Moyenne d'âge de 55 ans au moment du diagnostic. Seuls 10 % des patients sont âgés de moins de 50 ans. Ratio homme/femme = 1,7/1.⁽¹⁸⁾

- **Les myélomes multiples (MM) :**

Appelés aussi la maladie de Kahler, est une maladie néoplasique rare d'étiologie inconnue caractérisée par une prolifération plasmocytaire siégeant classiquement dans la moelle osseuse et induisant une surproduction d'immunoglobulines monoclonales. Le MM représente 10 % des hémopathies malignes d'après les données du réseau Francim. Incidence 3-5 cas pour 100 000 habitants/an ; pour les patients âgés de plus de 60 ans : 8 cas pour 100 000 habitants/an. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 65 ans.⁽¹⁹⁾

Les lymphomes :

On distingue :

➤ **La maladie de Hodgkin (HDK) :**

Est une prolifération maligne du système lymphatique observée surtout chez l'adulte jeune. Il se différencie des lymphomes non hodgkiniens par la présence de cellules caractéristiques, appelées cellules de Reed-Sternberg. Incidence : 2-4 cas/100 000 habitants/an. ⁽²⁰⁾

➤ **Les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) :**

Correspondent à un regroupement hétérogène d'entités tumorales d'origine lymphoïde, que l'on distingue de la maladie de Hodgkin. Ces syndromes lymphoprolifératifs rassemblent un grand nombre d'entités morphologiques distinctes, de présentation clinique et de pronostic variables, répondant différemment au traitement. Incidence : 10-12 cas/100 000 habitants/an. La distribution par âge et par sexe ainsi que l'incidence et le taux de mortalité varient en fonction de la pathologie en cause. ⁽²¹⁾

1.4.Facteurs de risque:

La mise en évidence des facteurs de risque des hémopathies malignes ou des autres proliférations malignes est plutôt délicate, en particulier lorsqu'il s'agit d'expositions professionnelles.

Le benzène et les radiations ionisantes sont les seuls toxiques professionnels dont le pouvoir leucémogène est aujourd'hui reconnu. Elles sont essentiellement responsables de leucémies aiguës myéloïdes et probablement aussi de leucémies aiguës lymphoïdes.

La constatation de taux de mortalité par hémopathie maligne est élevée chez les agriculteurs, Les produits phytosanitaires (herbicides et insecticides) sont associés à l'apparition de lymphomes non hodgkiniens, de leucémies lymphoïdes chroniques, et myélomes multiples.

Les antécédents de radiothérapie ou de chimiothérapie pour un cancer ou l'exposition accidentelle à une radioactivité sont des situations à risque de développer une hémopathie maligne et notamment une leucémie. ^{(22) (23)}

1.5.Traitement :

Les pathologies malignes hématologiques répondent bien aux traitements, spécialement chez les enfants. Plusieurs traitements peuvent être envisagés, ils dépendent en grande partie du caractère aigu ou chronique de l'installation de l'hémopathie mais aussi de la lignée

hématopoïétique concernée (lymphoïde ou myéloïde), du stade de différenciation à l'origine du processus malin et de l'état du patient. ⁽²⁴⁾

La prise en charge d'une hémopathie maligne peut reposer sur :

- **La chimiothérapie** : un traitement chimique qui vise à détruire les cellules cancéreuses.
- **La radiothérapie** : qui utilise des rayons ou des particules de haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses.
- **Une thérapie ciblée** : un médicament qui cible un récepteur ou un mécanisme précis des cellules cancéreuses.
- **La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)** : qui consiste en une injection de cellules souches sanguines pouvant provenir d'un donneur (allogreffe) ou du patient lui-même (autogreffe).

1.5.1. Traitement des hémopathies malignes par chimiothérapie :

Définition :

La chimiothérapie reste dans la majorité des cas la base du traitement conventionnel des hémopathies malignes. Les progrès considérables observés ces 30 dernières années permettent d'obtenir des taux de rémission supérieurs à 70 %, toutes pathologies hématologiques malignes confondues, même si ces résultats diffèrent sensiblement en fonction des pathologies (60 % pour les leucémies aiguës myéloblastiques et plus de 90 % pour certaines formes de leucémies aiguës lymphoblastiques et le lymphome de Hodgkin. ⁽²⁵⁾

Le déroulement d'une chimiothérapie :

Le déroulement du traitement est soigneusement planifié selon un protocole établi par l'équipe médicale en fonction de la situation du patient. Le médecin prend en charge le patient en remettant un calendrier qui détermine le lieu et les jours de traitement, ainsi que les noms des médicaments utilisés.

La durée totale du traitement est variable. Il se déroule soit de façon continue, tous les jours pendant une période donnée, soit par cures successives. Chaque cure est suivie d'une période de repos qui permet au corps de récupérer. ⁽²⁵⁾

Les aspects pratiques de la chimiothérapie :

Généralement la chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse par l'intermédiaire d'une chambre implantable (boîtier permettant de ne pas abîmer les veines) mais elle peut également être administrée par voie intramusculaire ou orale.

Le choix des traitements :

Le choix des médicaments de chimiothérapie est adapté en fonction de chaque situation : chaque type d'hémopathie maligne est particulier et nécessite un traitement adapté.

Les molécules:

➤ **Les antis métabolites :**

Sont des agents cytotoxiques, donc Leur mécanisme d'action est sous-tendu par le concept d'inhibition de la synthèse des constituants de l'ADN, l'objectif étant d'empêcher les cellules de réaliser la réplication de l'ADN. ce sont des analogues structuraux, d'une part, des bases puriques et pyrimidiques (ou des nucléosides correspondants) et, d'autre part, des coenzymes foliniques :

- **Les analogues des purines :** Ce sont les hémopathies malignes (mais aussi les maladies auto-immunes) qui ont bénéficié le plus des analogues des purines. La 6-mercaptopurine (Purinéthol®), la 6-thioguanine (Lanvis®) et l'azathioprine (Imurel®) sont des analogues structuraux des purines. La 6-mercaptopurine, une fois activée en nucléotide, inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN en entrant en compétition avec les bases puriques endogènes au niveau de la synthèse de l'ADN. ⁽²⁶⁾
- **Les analogues pyrimidiques :** 5 fluorouracil, Tegafururacil, capecitabine, cytarabine (Aracytine®), Etc.
- **Les antifolates :** capables d'inhiber les réactions de synthèse de ces mêmes composants, réactions qui utilisent les coenzymes foliques lors des nombreuses étapes. Même si de nombreux anti métabolites sont anciens (méthotrexate [MTX], certains ont été récemment mis sur le marché, comme la gemcitabine et le pémétrexed. Des nouveaux analogues sont en développement dans le domaine de l'hématologie : clofarabine, nélarabine, azacitidine et décitabine ont été récemment approuvés pour le traitement de leucémies et/ou des syndromes myélodysplasiques. ⁽²⁷⁾

➤ **Les agents alkylants :**

Font partie d'une des plus anciennes classes de médicaments en chimiothérapie. Ils ont une action directe sur l'ADN en ajoutant d'un groupement alkyle (= adduit) sur les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN induisant la mort cellulaire. ⁽²⁸⁾

Exemples : Les moutardes azotées (Cyclophosphamide), Nitroso-urées (lomustine).....etc.

➤ **La bendamustine en association avec les deux principes précédents :**

La bendamustine est un agent cytotoxique qui combine des effets anti métabolites et alkylants. Cette particularité lui confère une moindre résistance croisée avec les autres agents cytotoxiques. Elle traite en première ligne de LLC et en monothérapie le lymphome non hodgkinien. ⁽²⁹⁾

➤ **Les intercalants de l'ADN :**

Se placent dans les sillons de l'ADN et forment un complexe trimérique entre le médicament, l'ADN et la topoisomérase de type II. Cette formation concourt au blocage de la transcription. Les deux chefs de file de cette famille sont l'adriamycine et la daunorubicine qui ont donné naissance au groupe des anthracyclines. ⁽³⁰⁾

➤ **Molécule ayant une action sur le fuseau mitotique :**

Il existe un certain nombre de molécules chimiques qui peuvent être considérées comme des poisons du fuseau mitotique. C'est le cas des taxanes ou de la colchicine. Ces molécules bloquent la polymérisation ou la dépolérisation des microtubules. ⁽³¹⁾

➤ **Inhibiteur de tyrosine kinase :**

Les tyrosines kinases sont des enzymes qui jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance. Elles assurent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire. Les inhibiteurs de tyrosine kinase se fixent de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosine kinase. Plusieurs de ces molécules sont dès à présent commercialisées, comme l'imatinib (Glivec®), l'erlotinib (Tarceva®), le lapatinib (Tyverb®), le sunitinib (Sutent®), le sorafénib (Nexavar®) et le dasatinib (Sprycel®). ⁽³²⁾

➤ **Les anticorps monoclonaux :**

Ils sont utilisés seuls ou en association avec la chimiothérapie conventionnelle, ont permis une amélioration considérable des taux de réponse thérapeutique et un allongement important de la survie des malades. Différents anticorps utilisés :

- Rituximab ou Mabthera®
- MabCampath® ou alemtuzumab
- Zevalin® ou ibritumomabtiuxétan⁽³³⁾

➤ **Les corticoïdes :**

Constituent dans les hémopathies malignes, le traitement de base grâce à ses effets anti-inflammatoires, antiémétiques et immunosuppresseurs. Les pathologies traitées par cette classe thérapeutique sont la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL), la leucémie lymphocytaire chronique (LLC), les lymphomes de Hodgkin, les lymphomes non-Hodgkiniens et le myélome multiple.⁽³⁴⁾

1.5.2. Protocoles de traitement et conséquences :

Pour les LAM, le traitement consiste en une association d'Anthracyclines et d'Aracytine à doses importantes ce qui occasionnera une aplasie profonde et durable. Il se déroule en plusieurs cures (deux phases : induction et consolidation) provoquant des périodes d'aplasie sévères et itératives. Les patients sont donc susceptibles de présenter des infections bactériennes et fongiques sévères.⁽³⁵⁾

Pour les LAL, le traitement consiste en une forte corticothérapie et une succession d'agents cytotoxiques qui provoqueront une neutropénie profonde et prolongée. Il engendre une sensibilité plus importante aux infections bactériennes, virales ou fongiques.⁽³⁶⁾

Les traitements des LMNH et des LLC sont une association d'agents cytotoxiques et d'anticorps monoclonaux. Les agents cytotoxiques conventionnels provoquent une neutropénie de courte durée de moins de 7 jours et de faible intensité. L'utilisation des anticorps monoclonaux comme le Rituximab provoque un déficit humoral et des neutropénies sévères.^{(37) (38)}

Le traitement des lymphomes de Hodgkin est une association d'agents cytotoxiques conventionnels qui provoque une neutropénie courte et de faible intensité.⁽³⁹⁾

1.5.3. Les effets secondaires de la chimiothérapie :

Les médicaments de chimiothérapie s'attaquent non seulement aux cellules cancéreuses, mais également aux cellules saines qui se divisent rapidement comme les cellules du tube digestif, les cellules à l'origine des cheveux et des poils, les cellules de la reproduction et les cellules de la moelle osseuse qui fabriquent les globules du sang (globules blancs, globules rouges et les plaquettes).

C'est la raison pour laquelle une chimiothérapie entraîne parfois des effets secondaires : nausées, vomissements, inflammation de la bouche (mucite) ou aphtes, diarrhée ou constipation, perte temporaire des cheveux (alopécie), fatigue, leuco-neutropénie, anémie ou thrombopénie. ⁽⁴⁰⁾

1.5.4. La surveillance de la chimiothérapie :

Pendant le traitement, le chimiothérapeute effectue régulièrement une surveillance au cours d'une consultation. Il vérifie le bon déroulement du traitement, contrôle l'apparition de la moindre anomalie et propose si nécessaire des traitements symptomatiques.

Après le traitement, un calendrier de surveillance est défini avec le patient. Le médecin propose les examens de surveillance adaptés à chaque patient (examens sanguins, examens radiologiques). Seule une surveillance régulière et adaptée détermine si une chimiothérapie est ou a été efficace. ⁽⁴¹⁾

2. COMPLICATIONS INFECTIEUSES DES HEMOPATHIES MALIGNES :

2.1. Généralités :

Une grande partie de la morbidité et de la mortalité des patients d'hématologie n'est pas due à l'hémopathie elle-même, mais aux nombreuses et diverses complications infectieuses auxquelles elle les expose. ⁽⁴²⁾ Elles se développent non seulement à cause du déficit immunitaire intrinsèque à la maladie hématologique, mais également à cause des traitements utilisés qui provoquent une immunosuppression et aplasie. Ces complications sont nombreuses car chaque pathologie hématologique a une immunodépression spécifique majorée par celle engendrée par le traitement. ⁽⁴³⁾

2.2. Hémopathies malignes et risque infectieux :

L'intensification des chimiothérapies et l'utilisation des greffes de CSH ont permis d'améliorer le pronostic des hémopathies malignes, mais ont accru le risque infectieux lié à la

neutropénie et l'immunodépression. Les risques infectieux dépendent des facteurs de risque reconnus :

- Déficit immunitaire cellulaire(Hypogammaglobulinémie).
- Hémopathie (déficit en lymphocytes T).
- Altérations des muqueuses et de la peau.
- Chimio/radiothérapie.
- Dénutrition.
- Age.
- Cathéter, Chirurgie. ⁽⁴⁴⁾

2.3.Classification des infections dans les hémopathies malignes :

2.3.1. Les infections bactériennes :

Les complications infectieuses d'origine bactérienne restent toujours une préoccupation chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Les germes les plus fréquents sont essentiellement des bacilles à Gram négatif (BGN) et des cocci à Gram positif (CGP). Parmi les BGN, on retrouve *Escherichia coli* qui est la plus fréquemment isolée, *Klebsiella sp.* et *Pseudomonas aeruginosa*. Pour les CGP, on retrouve généralement les staphylocoques à coagulase négative (SCN) et les streptocoques du groupe viridans. Parmi les bactéries à Gram positifs, les SCN sont aujourd'hui plus fréquents incluant les *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.warneri*, et *S.hominis*. ⁽⁴⁵⁾

2.3.2. Les infections virales :

En hématologie, les infections virales sont rencontrées après greffe de CSH, mais aussi au cours des traitements de leucémie aigüe, de lymphome de Hodgkin ou lors de l'utilisation de médicaments très immunosuppresseurs comme la Fludarabine, la 2CDA (2-Chlorodeoxyadenosine), la ciclosporine ou les corticoïdes. La chimiothérapie utilisée dans les tumeurs solides est moins à risque d'entraîner des infections virales. ⁽⁴⁶⁾

Les virus en cause sont essentiellement les virus du groupe herpès : Herpes simplex virus (HSV), virus varicelle-zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV). ⁽⁴⁷⁾

2.3.3. Les infections fongiques :

Les candidoses et les aspergilloses représentent les deux infections fongiques invasives (IFI) les plus fréquentes.

Les facteurs de risque des candidoses sont liés à la neutropénie profonde et prolongée, la présence de voies veineuses (surtout cathéters centraux), la présence de lésions muqueuses chimio-induites, une corticothérapie prolongée et l'utilisation fréquente d'une antibiothérapie à large spectre ont été décrits comme des facteurs de risque de candidoses.⁽⁴⁸⁾

2.3.4. Les infections parasitaires :

Les infections parasitaires sont représentées par la toxoplasmose, pneumocystose et l'anguillulose. La pneumocystose et toxoplasmose ne sont pratiquement rencontrées que chez les allogreffés de la moelle osseuse.

La Toxoplasmose résulte dans la plupart des cas de la réactivation d'une infection latente ou plus rarement d'une primo-infection après greffe d'un donneur séropositif vers un receveur séronégatif.⁽⁴⁹⁾ (Tableau 1)

Tableau 1 : Principales espèces impliquées dans les infections du patient atteint d'hémopathie maligne.

Bactéries	Virus	Champignons	Parasites
S. aureus	VZV	Pneumocystis jiroveci	Toxoplasma gondii
S. epidermidis	HSV	Candida sp.	Cryptosporidium
P. aeruginosa	CMV	Aspergillus sp.	
K. pneumoniae	Grippe	Cryptococcus	
E. coli	VRS	Histoplasma	
C. difficile	VHB	Coccidioides	
Streptococcus sp.			
S. pneumoniae			
Enterococcus			
Salmonella			

3. NEUTROPENIE FEBRILE :

3.1.Généralités :

3.1.1. Définition :

Selon l'Infections diseases society of America (IDSA), la neutropénie fébrile est définie par une fièvre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en une seule prise, ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en deux prises à une heure d'intervalle associée à un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1000 éléments/mm³ avec diminution prévisible à 500/mm³ ou moins dans les 48 H.⁽⁵⁰⁾

3.1.2. Fréquence de NF dans les hémopathies malignes :

La NF est l'un des effets secondaires les plus sérieux et les plus graves de la chimiothérapie. En effet, 10 à 50 % des patients avec une tumeur solide et plus de 80 % de ceux ayant une hémopathie maligne sous chimiothérapie vont développer une NF avec une mortalité respective de l'ordre de 5 et 11 %.

L'incidence de la fièvre est de 10 à 50 % lorsque la neutropénie dure moins de 5 à 7 jours alors qu'elle est de plus de 90 % pour une neutropénie de plus de 7 à 10 jours. Aux urgences, 45 % des patients ayant une NF présentent des critères de sepsis sévère ou un état de choc septique.^{(51) (52)}

3.1.3. Les grades OMS de la neutropénie fébrile :

L'OMS a distingué quatre grades de sévérité d'une neutropénie induite par chimiothérapie, en fonction du taux du PNN: (Tableau 2).

Tableau 2 : les grades de sévérité d'une NF selon l'OMS.⁽⁵³⁾

Grade	1	2	3	4
PNN	>1500/mm ³	[1000–1500]/mm ³	[500–1000]/mm ³	(PNN<500/mm ³)

3.2.Facteurs de risque infectieux :

Parmi les facteurs de risque pris en considération, certains sont essentiels :

La profondeur de la neutropénie. La sévérité de l'infection est inversement proportionnelle au taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) : les patients ayant moins de 100 PNN /mm³ sont plus à risque que ceux ayant 100–500 PNN/mm³ (Tableau 3).

- La durée de la neutropénie : supérieur ou inférieur à 7 jours.⁽⁵⁴⁾

Tableau 3 : La sévérité de l'infection en fonction du taux de PNN. ⁽⁵⁵⁾

Catégories	Taux de PPN /mm ³	Conséquences
Neutropénie	1000	Risques modérés d'infection
Neutropénie sévère	500	Risque d'infection si persiste plusieurs jours
Neutropénie profonde	100	Très haut risque d'infection si persiste plus d'une semaine

3.3. Les complications de la NF :

Un patient neutropénique qui contracte une infection peut mourir en quelques heures si la prise en charge n'est pas rapide et adéquate. ⁽⁵⁶⁾

La chimiothérapie provoque l'inflammation de l'ensemble des muqueuses, favorisant l'entrée de bactéries et de levures présentes dans le tube digestif. ⁽⁵⁷⁾

Les microorganismes responsables de l'infection colonisent déjà le patient dans la majorité des cas. Par ailleurs, chez l'immunodéprimé, la mucite buccale peut être due à la flore normale, à HSV ou à des levures (muguet). ⁽⁵⁸⁾

Le développement d'une infection chez un patient neutropénique peut mettre la vie en danger si elle engendre un état appelé choc septique. ⁽⁵⁹⁾

3.4. Diagnostic de la NF :

3.4.1. Diagnostic clinique :

Le diagnostic clinique de la neutropénie fébrile repose sur l'apparition d'une fièvre chez un patient dont le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,5 G/L. La première étape du diagnostic repose donc sur la mesure de la température. L'apparition de la fièvre quelle que soit son importance peut suggérer la présence d'une infection bactérienne potentiellement létale. ⁽⁶⁰⁾

3.4.2. Diagnostic de gravité :

Les fonctions vitales qui sont la conscience, la circulation, la respiration et l'épuration doivent être rapidement appréciées par un examen clinique simple : score MASCC, mesure de la pression artérielle, de la fréquence respiratoire et évaluation de la diurèse. Ceci permet d'orienter le patient vers une prise en charge rapide en réanimation si elle est nécessaire. ⁽⁶¹⁾

L'examen clinique et l'interrogatoire permettent de retrouver les critères de gravité de ces infections si :

- Fièvre élevée > 39°C
- Durée de la fièvre > 48 h

3.4.3. Diagnostic biologique :

➤ Bilan infectieux :

- Hémoculture : permet d'établir un diagnostic étiologique permettant une prise en charge adaptée. Il faudrait en réaliser deux à trois dans un intervalle relativement court (inférieur à une heure) avant de débiter toute antibiothérapie. Ces hémocultures doivent être prélevées sur le cathéter et en périphérie, ce qui permettra le diagnostic d'une infection sur cathéter.
- Examen cytobactériologique des urines (ECBU) : doit être réalisé systématiquement. Une bandelette urinaire négative pour les leucocytes a peu de valeur étant donné la neutropénie. Mais, la présence de nitrites peut orienter vers une infection urinaire potentielle. ⁽⁶²⁾
- Autres prélèvements : prélèvement des crachats, de gorge, de pus et buccal.

➤ Évaluation du retentissement général : ionogramme sanguin, créatinémie, bilan hépatique.

➤ Imagerie : Radiographie de Thorax, TDM en fonction de signes d'appel.

3.4.4. Connaissance des facteurs de risques infectieux :

Elle permet de prédire la nature du germe et par conséquent d'évaluer le risque de complication, permettant de mettre en route une antibiothérapie pensée, adaptée et d'améliorer ainsi la prise en charge, et le pronostic des patients. Les facteurs de risques sont :

➤ **Pour les infections à CGP :**

- Staphylocoque : la présence d'un cathéter central.
- Streptocoque : un traitement prophylactique préventif par fluoroquinolone ou bactrim, une mucite, un traitement spécifique par aracytine forte dose.
- Pneumocoque : antécédent de splénectomie.
- Entérocoque : la présence de lésions muqueuses intestinales.
- Staphylocoque et streptocoque : décontamination digestive par colimycine.

➤ **Pour les infections à BGN :**

- Âge supérieur à 45 ans.
- Administration récente de β -lactamines.
- La présence de frissons.

➤ **Pour les infections fongiques :**

- Durée prolongée de la neutropénie.
- Corticothérapie préalable.
- Chimiothérapie altérant plus spécifiquement l'immunité cellulaire (méthotrexate, fludarabine, Ac-monoclonaux).

➤ **Pour les virus :**

- Altération de l'immunité cellulaire.
- Réactivation virale (HSV++).
- Hémopathies malignes (surtout au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques).
- Traitement par corticothérapies, immunosuppresseurs, ou fludarabine. ⁽⁶³⁾

3.4.5. Score pronostique :

Le score semblant le plus adapté à la pratique clinique est celui développé par le MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) dont l'objectif est d'identifier simplement les patients à faible et à haut risque de complication.

Le score maximal est de 26, et un score supérieur à 21 prédit un risque faible, avec une absence de complication grave. Alors qu'un score inférieur à 21 prédit un risque élevé avec une présence de complication grave. ⁽⁶⁴⁾ (Tableau 4).

Tableau 4 : Score MASCC. ⁽⁶⁵⁾

Caractéristiques	Points
Neutropénie fébrile sans ou avec peu de symptômes	5
Absence d'hypotension (pression systolique > 90 mm Hg)	5
Absence de maladie pulmonaire chronique obstructive	4
Tumeur solide ou hémopathie sans infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation nécessitant une perfusion	3
Neutropénie fébrile avec symptômes modérés	3
Patient ambulatoire	3
Âge < 60 ans	2
Total compris entre 0 et 26	

Ce score a été validé de manière prospective et classe les patients en deux groupes :

- **Patients à faible risque de complications (score MASCC \geq 21) :** Concernent les neutropénies de courte durée (< 7 jours) sans signe clinique de gravité. Une antibiothérapie orale pourrait être proposée. ⁽⁶⁶⁾
- **Patients à haut risque de complications (score MASCC < 21) :** Sont représentés par les neutropénies de longue durée (> 7 jours) ou avec des signes cliniques de gravité. Les patients avec une NF à haut risque de complications doivent être systématiquement hospitalisés pour recevoir une antibiothérapie IV. ⁽⁶⁷⁾

3.5.Stratégies thérapeutiques et prise en charge de la NF :

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

3.5.1. Traitement prophylactique :

Les traitements prophylactiques peuvent réduire l'incidence de la fièvre et par conséquent le risque infectieux chez les patients neutropéniques, il ya deux types de prophylaxie :

- **Prophylaxie primaire :** diminuer les risques de la NF dès le premier cycle de chimiothérapie, l'utilisation de G-CSF réduisait significativement le taux de NF, d'infections documentées, l'incidence, la durée, la gravité du taux de neutropénie, les nombres de jours d'administration d'antibiotiques intraveineux et de jours d'hospitalisation.
- **Prophylaxie secondaire :** La prophylaxie secondaire concerne les patients qui ont déjà développé un épisode de NF ou une neutropénie prolongée lors du ou des cycles précédents. Les objectifs principaux de la prophylaxie secondaire seront le maintien de la dose intensité théorique, une diminution des infections documentées et de l'utilisation d'antibiotiques, ainsi qu'une réduction des hospitalisations et de leur coût, liés à la survenue d'épisodes de NF. L'utilisation du G-CSF dans cette situation avec des régimes de chimiothérapie à dose standard. ⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾

Prophylaxie antibactérienne:

Les stratégies de prophylaxie antibiotique ont également été développées. Les molécules pour lesquelles le recul est le plus important sont les fluoroquinolones. L'efficacité de la ciprofloxacine et de la lévofloxacine sur la réduction des épisodes septiques du sujet neutropénique a été étudiée dans plusieurs essais. La réduction du risque infectieux est toujours constatée, mais il n'y a pas toujours de bénéfice de survie globale.

Les fluoroquinolones ne fournissent pas une couverture adéquate contre les bactéries à gram positif (BGP), et une utilisation inappropriée peut induire une résistance chez les bactéries à gram négatif (BGN), donc Il faut suivre le développement des bactéries résistantes aux fluoroquinolones. ⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾

Prophylaxie antifongique :

La prophylaxie antifongique n'est recommandée que chez les patients ayant une neutropénie attendue de plus de 7 jours, dans certaines indications. La prophylaxie par fluconazole contre les infections à Candida n'est justifiée que chez les patients allogreffés ou atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) en cours de chimiothérapie intensive. La prophylaxie par posaconazole contre les infections aspergillaires est indiquée chez les patients traités pour une LAM ou myélodysplasie par chimiothérapie intensive. ⁽⁷²⁾

Prophylaxie antivirale :

Une prophylaxie antivirale par aciclovir est indiquée chez les patients séropositifs pour HSV recevant une chimiothérapie d'induction de LAM ou une allogreffe (les patients sous

bortezomib). La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée chez tous les patients traités par la chimiothérapie. ⁽⁷³⁾

3.5.2. Traitement empirique (Probabiliste) :

Chez les patients d'onco-hématologie, la fièvre peut être d'origine non infectieuse. Cette étiologie reste un diagnostic d'exclusion et l'antibiotique empirique doit être la plus précoce possible, dans la première heure en cas de signes de sepsis sévère. Il doit être à large spectre, bactéricide, bien tolérée, et avec une faible toxicité et un faible pouvoir de sélection de résistance.

Antibiothérapie :

Les prélèvements bactériologiques ne doivent pas retarder la mise en route du traitement qui doit débiter au plus tard 4 heures après l'apparition de la fièvre. Initialement l'antibiothérapie doit être dirigée contre les germes les plus fréquemment rencontrés, mais également potentiellement les plus dangereux. Le score MASCC permet de guider le choix de l'ATB et sa voie d'administration, qui permettrait également de diminuer la morbi-mortalité lié à la NF. ⁽⁷⁴⁾

➤ **Patients à bas risque (MASCC \geq 21) :**

Une antibiothérapie par voie orale est envisageable si le tractus digestif est fonctionnel, le patient adhérent au traitement, sans nausées, vomissements ou mucite, et en l'absence d'une prophylaxie par fluoroquinolone. Une antibiothérapie empirique associant ciprofloxacine et amoxicilline / acide clavulanique est alors recommandée. En cas d'allergie à la pénicilline, la ciprofloxacine doit être associée à la clindamycine. (Figure 2).

Si une antibiothérapie par voie orale n'est pas possible, le patient est hospitalisé et une antibiothérapie empirique intraveineuse par une bêtalactamine couvrant *Pseudomonas aeruginosa* est administrée. ⁽⁷⁵⁾

➤ **Patients à haut risque (MASCC \leq 21) :**

La prise en charge des patients à haut risque s'effectue en milieu hospitalier, voire en milieu de soins intensifs. L'antibiothérapie intraveineuse à large spectre doit être administrée sans délai.

L'antibiothérapie de référence dans le traitement des neutropénies fébriles repose historiquement sur la combinaison ceftriaxone + amikacine, mais le développement des nouveaux antibiotiques avec un spectre élargi (céphalosporines de troisième et quatrième

générations, carbapénèmes) a permis d'envisager le traitement de la neutropénie fébrile avec une monothérapie. L'association pipéracilline/tazobactam a également démontré son activité.

Les bêtalactamines présentent une excellente activité sur les streptocoques viridans et la plupart des pneumocoques, permettant ainsi de réduire l'utilisation de la vancomycine.

Les avantages des aminosides sont leur effet synergique et bactéricide rapide, ainsi que leur large spectre d'efficacité. Les recommandations sur leur usage ne sont pas consensuelles. Ils sont utilisés habituellement dans les situations suivantes :

- choc septique ou sepsis grave.
- pneumopathie infectieuse nosocomiale.
- infection documentée à *Pseudomonas aeruginosa*.

L'infection d'une chambre vasculaire implantable en fait partie, elle doit être activement recherchée et motive l'ajout d'un glycopeptide à l'ATB empirique.

Le glycopeptide utilisé préférentiellement est la vancomycine. Après 48 à 72 heures de traitement par vancomycine, celui-ci devra être arrêté si aucune infection à Gram positif n'est identifiée. (Figure 2). ^{(76) (77) (78) (79)}

Antifongiques empiriques :

L'introduction empirique d'antifongiques doit être considérée chez les patients à haut risque, toujours fébriles après 4 à 7 jours d'antibiothérapie probabiliste large bien conduite, avec une neutropénie attendue de plus de 7 jours au total et en l'absence de documentation (En attendant les examens microbiologiques et en recherchant une autre étiologie à la fièvre). Devant la fréquence d'infections à *Candida non albicans* et la progression de la résistance au fluconazole, la caspofungine ou l'amphotéricine B sont alors les antifongiques empiriques de première intention. ⁽⁷⁹⁾

Antiviraux empiriques :

Il n'y a pas d'indication à l'utilisation empirique d'antiviraux en cas de neutropénie fébrile en l'absence d'un tableau fortement évocateur de maladie virale.

S'il existe des signes cutanés ou muqueux d'infections à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona, notamment en contexte de mucite, un traitement par acyclovir est alors recommandé, indépendamment d'une autre cause de fièvre. ⁽⁸⁰⁾

3.5.3. Adaptation secondaire de l'antibiothérapie :

L'évaluation de l'efficacité de l'antibiothérapie doit se faire après trois à cinq jours de traitement. Dans différentes études, les temps de défervescence des patients neutropéniques fébriles varient entre deux et sept jours, avec un temps médian de cinq jours. Chez les patients à bas risque d'infection sévère, le temps médian est de deux jours, alors qu'il varie plutôt entre cinq à sept jours chez les patients à haut risque. (Figure 2).

➤ Patient apyrétique après trois à cinq jours de traitement :

En cas d'infection documentée cliniquement ou bactériologiquement, l'antibiogramme se guidera le choix thérapeutique sans réduire le spectre d'activité sur le germe isolé en maintenant une antibiothérapie à large spectre jusqu'à la sortie de neutropénie. Au-delà, l'antibiothérapie peut être modifiée selon la documentation, et le temps de traitement sera celui de l'infection en l'absence de neutropénie.

En l'absence d'infection documentée cliniquement ou bactériologiquement : chez les patients à bas risque bénéficiant initialement d'un traitement par voie intraveineuse, il a été proposé de relayer le traitement par une bithérapie par amoxicilline/acide clavulanique et ciprofloxacine jusqu'à la sortie de neutropénie, mais cette attitude n'a pas été validée par des études prospectives. Pour les patients à haut risque, le traitement initialement instauré par voie intraveineuse doit être poursuivi selon les mêmes modalités jusqu'à la sortie de neutropénie.

➤ Patient avec fièvre persistante après trois à cinq jours de traitement :

Si la fièvre persiste après trois jours d'antibiothérapie, plusieurs hypothèses sont possibles :

- Absence d'infection bactérienne active (fièvre spécifique).
- Résistance des agents infectieux au traitement encours.
- Concentrations d'antibiotiques insuffisantes.
- Présence d'une deuxième infection.
- Réponse lente à l'antibiothérapie.

Tout d'abord, il est nécessaire de réévaluer le patient sur le plan clinique (recherche de nouveaux points d'appels infectieux et évaluation de la tolérance de l'infection) que sur le plan paraclinique (renouvellement des prélèvements microbiologiques, dosage des

antibiotiques en cours, discuter la réalisation d'un scanner ou d'une échographie en fonction de l'orientation clinique).

En fonction des données recueillies, il existe alors trois possibilités :

- le patient est stable sur le plan clinique et paraclinique : le traitement antibiotique initial est poursuivi, l'arrêt de la vancomycine ou de l'aminoside pourra être discuté en l'absence de documentation microbiologique, afin de limiter le risque de toxicité.
- le patient présent de nouveaux symptômes ou des signes de gravité sans documentation bactériologique : le principe est alors d'élargir le spectre de l'antibiothérapie initiale en traitant de façon probabiliste des germes plus résistants (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylocoque méthi-R*, etc.). La vancomycine n'est pas ajoutée de façon systématique, mais elle est recommandée en cas de choc, de mucite sévère, d'infection cutanée, d'infection du cathéter, de colonisation à une bactérie Gram positif résistante, d'une infection documentée à cocci Gram positif.
- en cas d'aggravation clinique ou paraclinique avec documentation bactériologique, l'antibiotique le plus approprié doit être instauré, tout en maintenant une antibiothérapie large spectre.

En cas de fièvre persistante après cinq jours, un traitement antifongique doit être discuté en fonction de la date de sortie prévue d'aplasie et du contexte clinique. ^{(81) (82) (83) (84)}

3.5.4. Durée de l'antibiothérapie :

- Durant la neutropénie :

Si le patient est apyrétique, mais n'est pas sorti de neutropénie, le traitement antibiotique doit être poursuivi jusqu'à la sortie de neutropénie. Cependant, les risques de toxicité, de résistance aux antibiotiques, de seconde infection sont alors accrus.

- Sortie de neutropénie :

Chez un patient apyrétique depuis plus de 48 heures, si aucune infection n'a été documentée après trois jours, et que le nombre de polynucléaires neutrophiles est supérieur à 500/mm³ pendant deux jours consécutifs, l'antibiothérapie peut être arrêtée. En revanche, en cas d'infection documentée (cliniquement ou bactériologiquement), le traitement doit être poursuivi en sortie de neutropénie, mais le spectre de l'antibiothérapie est réduit et la durée totale d'antibiothérapie minimale est celle de l'infection hors contexte de neutropénie.

Si le patient est toujours fébrile, quatre à cinq jours après la sortie de neutropénie, on envisagera un arrêt des antibiotiques afin de réaliser une fenêtre thérapeutique, avant réévaluation de la situation.^{(84) (79)} Un schéma thérapeutique d'une antibiothérapie empirique résulte dans cette figure suivant : (Annexe 2)

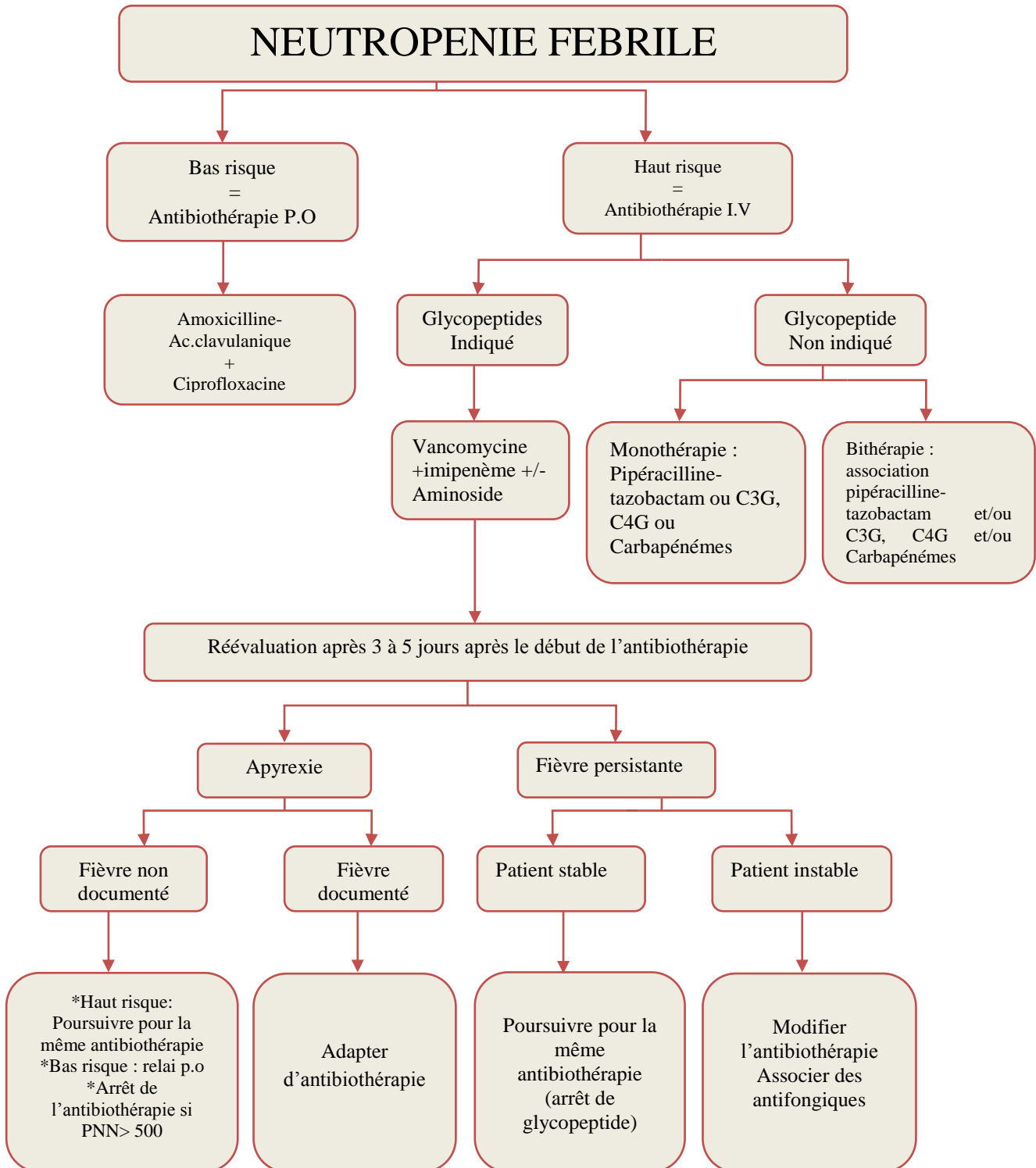


Figure 2 : Proposition d'un schéma décisionnel pour la prise en charge des patients neutropéniques.

3.5.5. Indications des facteurs de croissance granulocytaire G-CSF :

Selon les recommandations de l'ASCO et de l'EORTC en 2006, les facteurs de croissance granulocytaire ne doivent pas être utilisés en routine comme traitement adjuvant de l'antibiothérapie chez les patients présentant une neutropénie fébrile. Leur utilisation peut être discutée chez les patients à haut risque de complications secondaires : neutropénie supérieure à dix jours, neutropénie profonde ($< 100/\text{mm}^3$), âge supérieur à 65 ans, maladie tumorale non contrôlée, pneumopathie, hypotension, sepsis sévère, infection fongique invasive ou patient hospitalisé au moment de l'apparition de la fièvre. Ces recommandations s'appuient sur plusieurs études montrant une différence de durée de la neutropénie et de l'hospitalisation en faveur de l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaire, mais sans bénéfice sur la mortalité. ^{(85) (86) (87)}

4. MESURES DE PREVENTION :

La meilleure prévention de l'infection chez un patient neutropénique est de ne pas être en contact avec d'autres patients infectés, par exemple en salle d'attente. Dès l'arrivée aux urgences, tout patient avec une suspicion de NF doit bénéficier de mesures protectrices selon le protocole institutionnel.

Dans le cas de neutropénie à faible risque, les patients sont pour la plupart ambulatoires. Il convient de leur exposer le risque d'infection et de leur donner des conseils pour le limiter, de façon adaptée à leur situation en fonction de leur pathologie, de leur traitement et de leur entourage.

Les patients présentant une neutropénie à haut risque, sont classiquement hospitalisés en respectant des mesures d'isolement dit protecteur, qui consiste en une chambre seule stérile, une limitation des visites, et le port d'un masque et d'une surblouse pour les visiteurs, y compris le personnel soignant. L'hygiène des mains est primordiale pour toute personne en contact avec le patient. (Annexe 5)

La prophylaxie est un élément clé de la prise en charge de ces patients et se compose de deux éléments principaux: les mesures de contrôle des infections et la chimioprophylaxie antimicrobienne. ^{(68) (88)}

Partie pratique

***M**atériels et **M**éthodes*

1. Objectifs :

1.1.Objectif principal :

Déterminer la prévalence de survenue des complications infectieuses (neutropénie fébrile) chez les patients atteints d'hémopathies malignes et traités par chimiothérapie au service d'hématologie clinique du CHU et CAC de Tlemcen.

1.2.Objectifs secondaires :

- Déterminer les facteurs de risques des complications infectieuses (âge, type d'hémopathies, protocole de chimiothérapie...)
- Déterminer la fréquence des infections bactériennes, la nature des germes isolés et leurs profils de résistance aux ATB.
- Déterminer le taux de mortalité
- Evaluer l'efficacité du protocole de l'antibiothérapie empirique utilisé au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen.

2. Justification :

Connaitre le taux d'infections bactériennes et la fréquence des germes responsables permet d'instaurer et de déterminer les axes de prévention.

3. Matériels et méthodes :

3.1.Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétro-prospective.

3.2. Lieu et durée de l'étude :

- **Lieu** : service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen ainsi que le CAC (Centre Anti-Cancer) de Chétouane.
- **Durée** : notre étude s'est étalée sur une période de 13 mois, de Mars 2018 à Avril 2019.

3.2. Population étudiée :

Notre étude a porté sur 203 patients ayant une hémopathie maligne et traités par chimiothérapie.

- ❖ **Critères d'inclusion** : Les patients atteints d'une hémopathie maligne en cours de traitement suivis au service d'hématologie clinique et au CAC.
- ❖ **Critères de non inclusion** : Les patients ayant terminé leurs traitements, Les patients qui sont en abstention thérapeutique durant la période d'étude.

3.3. Critères de diagnostic de complication infectieuse :

Nous avons considéré les patients de notre étude comme présentant une complication infectieuse sur la base du diagnostic de la neutropénie fébrile (NF) :

- Fébrile lorsqu'ils présentent une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ en une seule prise ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en deux prises à une heure d'intervalle.
- Neutropénie : associée à un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1000 éléments/mm³ avec diminution prévisible à 500/mm³ ou moins dans les 48 H.

La complication a parfois été diagnostiquée par la présence d'un foyer infectieux, signes cliniques évocateurs (mucite, toux) mais sans fièvre.

3.4. Prélèvements :

3.4.1. Prélèvements hématologiques (FNS) :

Constitue l'expression du résultat de :

- la formule leucocytaire : détermination de la proportion des différents types de leucocytes (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes).

En pratique, cet examen est réalisé sur sang veineux (chez l'adulte) ou capillaire (chez le petit enfant) prélevé sur anticoagulant sec (EDTA).

3.4.2. Prélèvements microbiologiques :

Les examens microbiologiques de nos patients ont été réalisés au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tlemcen.

Plusieurs prélèvements microbiologiques ont été effectués en fonction de la clinique et du foyer infectieux suspecté :

- Hémoculture : systématiquement devant une fièvre.
- ECBU.
- Crachats.
- Autres (pus, gorge, ulcération buccale, ponctions...).⁽⁹¹⁾

3.4.2.1. Hémoculture :

Consiste à mettre en culture du sang circulant qui est normalement stérile, afin de pouvoir rapidement détecter et identifier l'agent infectieux responsable d'une bactériémie.

❖ *Prélèvement :*

Le prélèvement est indiqué en cas de fièvre inexpliquée ou évoluant par pics, signant la présence de bactéries dans le sang. Il doit être réalisé après antisepsie rigoureuse, pour éviter toute contamination par des germes cutanés ou ambiants et avant toute antibiothérapie ou après une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures.

Deux à trois hémocultures par 24 heures espacées de 30 à 60 minutes, sont généralement suffisantes. Le recueil d'un volume suffisant de sang est donc nécessaire pour augmenter les chances d'isolement. Chez l'adulte, un volume de 5 à 10 ml, chez l'enfant et nourrissons, un volume de 1 à 5 ml.

➤ **Système de détection :**

Deux systèmes sont disponibles au laboratoire de microbiologie : le système classique et le système automatisé. Le sang prélevé estensemencé dans des flacons spéciaux, dans notre laboratoire on fait que le flacon aérobie pour détecter les germes.

Il existe 3 systèmes automatisés : **Bactec**® (**Becton Dickinson**), **BacT/ALERT**® (**bio Mérieux**), **Versa TREK**®, ce dernier est celui utilisé dans notre laboratoire. Ces automates assurent en continu et simultanément la surveillance, l'agitation et l'incubation de tous les flacons d'hémocultures introduits. (Annexe 4)

❖ *Incubation des flacons :*

Une incubation à 35°C pendant 10 jours est recommandée pour les systèmes classiques, la lecture est visuelle quotidiennement. L'observateur va rechercher la présence d'un trouble du milieu provoqué par la croissance bactérienne, d'une hémolyse, d'un coagulum, de production de gaz.

Pour les systèmes automatisés, une incubation de 5 jours sous agitation douce, est suffisante. (Parfois sera prolongée 10 à 15 jours dans certaines situations). Ils permettent de détecter plus facilement et plus rapidement la croissance bactérienne. Les lectures se font toutes les 10 min et la positivité d'un flacon est signalée par une alarme visuelle et sonore.

❖ *Traitement des flacons :*

Devant toute suspicion de positivité (système classique ou automatique), un examen microscopique et une mise en culture sont réalisés sur les flacons. L'examen microscopique du bouillon est effectué en deux étapes : état frais afin d'observer la morphologie et la mobilité des bactéries, et la coloration de Gram pour déterminer plus précisément la morphologie des bactéries et le caractère tinctorial.

Les repiquages des flacons classiques suspects sont effectués en fonction de l'examen direct, les milieux de culture utilisés sont : GSC (gélose au sang cuit), GSF (gélose au sang frais), et milieu sélectif.

Repiquage systématique : en l'absence de signe de culture à J₁, J₃ et J₁₀ ou J₁, J₅ et J₁₀.

❖ *Interprétation :*

L'interprétation des hémocultures positives est simple si le même germe est isolé sur plusieurs prélèvements et si la clinique est évocatrice. De plus lorsqu'un pathogène spécifique (*Brucella spp*, *Listeria spp*, *Salmonella spp*, *Haemophilus spp*, *Streptococcus pneumoniae*, levures) est retrouvé, même à partir d'une seule hémoculture positive, l'étiologie de l'infection ne fait aucun doute. En revanche, lorsqu'un germe commensal est isolé sur les deux flacons d'une seule hémoculture ou à partir d'un seul flacon, le bactériologiste doit faire une distinction entre souillure et véritable infection. Cette interprétation est impossible sans une étroite collaboration avec le clinicien.

Les hémocultures négatives signent le plus souvent une absence réelle de bactéries dans le sang. Cependant, devant un contexte clinique évocateur de sepsis ou de tout autre syndrome infectieux, il faut toujours penser à une fausse négativité : prélèvements effectués au moment non optimal, trop tardivement au cours de la maladie ; prélèvement pratiqué sous antibiothérapie ; quantité insuffisante de sang ensemencé ; micro-organisme de culture impossible ou origine non bactérienne.

3.4.2.2. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) :

Est le moyen pour affirmer l'infection urinaire.

❖ *Prélèvement :*

Le prélèvement est indiqué devant une fièvre isolée, des signes cliniques évocateurs comme les brûlures mictionnelles, dysurie, douleurs pelviennes ou lombaires. Il est systématique chez les sujets à risque : femme enceinte, diabétique, porteur de sonde, anomalie urologique...

Dans le cas général (non sondé), les urines sont recueillies de préférence le matin après une toilette locale avec du savon neutre ou un antiseptique type dakin suivi d'un rinçage à l'eau et seul le milieu du jet sera recueilli dans un flacon stérile. Il doit être pratiqué avant toute antibiothérapie ou bien après une fenêtre thérapeutique de 24-48 heures.

Chez une femme qui présente des pertes, la mise en place d'une protection vaginale est indispensable et la première partie de la miction sera rejetée.

Chez le nourrisson, On utilise un sac collecteur après nettoyage de la région périnéale, ce dernier ne doit pas être laissé en place plus de 30 mn. (Le renouveler si pas de miction en ce temps-là).

Dans le cas d'un patient sondé, ne pas prélever à partir du sac collecteur mais clamber la sonde en aval pendant 10 mn, désinfecter la sonde à l'alcool iodé et ponctionner via l'opercule spécifique de la sonde à l'aide d'une seringue puis transvaser dans un tube stérile.

Afin d'éviter toute pullulation bactérienne, le transport au laboratoire se fera en moins de 2 heures et si l'analyse est différée, conserver le prélèvement à +4°C.

❖ *Techniques d'analyse au laboratoire :*

➤ **Examen macroscopique :**

L'urine normale a une couleur claire, d'aspect jaune citron tandis que l'urine infectée est souvent trouble, d'odeur nauséabonde et de couleur plus foncée. Parfois, on note même la présence de sédiments tantôt blanchâtres (phosphates), tantôt rouge brique (acide urique ou urates).

➤ **Examen microscopique :**

Après une centrifugation des urines, on réalise :

- Examen qualitatif : sur le sédiment :
 - Etat frais : recherche de cellules (hématies, levures...), recherche de cristaux, cylindres.

- Frottis coloré au Gram : (observation des bactéries), frottis coloré au Ziehl Neelson: (recherche de mycobactéries).
- Examen quantitatif : sur urine homogénéisée:
 - Numération des leucocytes sur cellule Nageotte ou Malassez (résultat /mm³) entre lame et lamelle : résultat /champ.

➤ **Bandelettes urinaires :**

Est une des analyses les plus fréquentes. Elle permet de mettre en évidence les infections urogénitales. Le test se compose d'une bandelette présentant des zones réactives permettant de rechercher dans l'urine la présence de différents éléments tels que les nitrites et les de globules blancs (leucocytes).Donnent rarement des faux négatifs. En cas d'infection, les bandelettes ne permettent pas d'identifier le germe (bactérie) en cause.

❖ *Mise en culture :*

Il existe plusieurs techniques d'ensemencement des urines (lame immergée, méthode originale de Kass, méthode de Véron), celle utilisée dans le laboratoire de microbiologie est la technique à l'anse calibrée.

Il s'agit d'ensemencer l'urine sur une gélose nutritive de base (car la majorité des germes responsables d'infection ne sont pas exigeants), à l'aide d'une anse de platine calibrée à 10 µl en réalisant une strie verticale puis des stries bien serrées de haut en bas en essayant d'occuper le maximum d'espace de la boîte de Pétri. (Annexe 4)

❖ *Interprétation :*

L'examen bactériologique permet de confirmer ou non le diagnostic d'infection urinaire et de mettre en évidence l'éventuelle souche bactérienne qui en est responsable. Lors d'une infection urinaire, les bactéries se multiplient dans l'urine (on estime qu'elles se divisent chacune une fois toutes les 45 minutes). En 3 à 4 heures, on peut facilement atteindre 10 000 bactéries/ml. Il est bon de savoir que cette quantité ne peut jamais être atteinte par une bactérie qui contamine l'urine au moment du recueil, tant que celle-ci est bien conservée (au frais et non à température ambiante par exemple). (Figure 3, Tableau 5).

➤ **Dénombrement des colonies :** selon la loi de KASS :

Le Nombre de bactéries = Nombre de colonies x 10 x 100. Donc 1 colonie = 10³ bactéries.

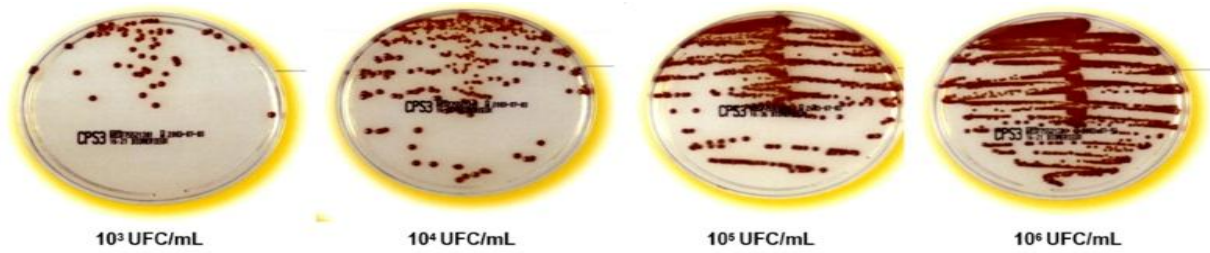


Figure 3 : Numération bactérienne sur ensemencement urinaire

Tableau 5 : Interprétation des ECBU.

Cytologie	Numération bactérienne	Interprétation
Cytologie (-)	$< 10^3$ CFU / ml	Absence d'infection urinaire.
Cytologie (-)	$\leq 10^4$ CFU / ml	un seul type de bactérie : -Contamination du prélèvement. -Immunodéprimé. -Femme enceinte. -Infection débutante. → on demande un 2ème prélèvement.
		Plusieurs types de bactéries : -Contamination du prélèvement. -Malade sondé. -Tétraplégique. → voir la fiche de renseignement.
Cytologie (+) $>10^5$	$> 10^5$ CFU / ml	un seul type de bactérie : -Infection urinaire.
		Plusieurs types de bactéries : -Contamination du prélèvement. -Patient sondé ou tétraplégique.
Cytologie (+) $>10^5$	$< 10^5$ CFU / ml	-Tuberculose rénale. -Infection débutante ou décapité. -Infection génitale. -ou pas infectieux.

3.4.2.3. Examen cytobactériologique des crachats (ECBC) :

❖ Prélèvement :

Le prélèvement est indiqué en cas de suspicion d'une infection broncho-pulmonaire. La qualité du prélèvement conditionne la qualité de l'analyse et des résultats. Il doit être réalisé à jeun, après rinçage buccodentaire à l'eau distillée stérile, après un effort de toux ou après kinésithérapie. Le prélèvement est recueilli dans un tube à fond conique. L'exsudat produit doit provenir d'une origine profonde et ne pas être un exsudat rhinopharyngé contaminé par la salive.

❖ Examen direct :

- Frottis coloré au bleu de méthylène : déterminer la présence, et éventuellement la nature, des cellules présentes (cellules épithéliales et leucocytes). (Tableau 6)
- Frottis coloré au Gram : la flore bactérienne.

Tableau 6 : Evaluation de la qualité du prélèvement

Classe	Cellules par champ (moyenne de 10 champs)		Interprétation
	Cellules épithéliales	leucocytes	
1	>25	<10	Contamination salivaire, refaire le prélèvement
2	>25	10-25	
3	>25	>25	
4	10-25	>25	Mise en culture
5	<10	>25	

❖ Mise en culture :

- Soit diluée après digestion du mucus, l'interprétation se fait en fonction d'un seuil de positivité
- Soit,ensemencé par cadrans et l'interprétation se fera alors par rapport à l'abondance du type de germe au 3^{ème} et 4^{ème} cadran. Les milieux de culture utilisés sont GSC et GSF.

❖ *Interprétation :*

- Si des bactéries pathogènes sont détectées en quantité significative chez un patient présentant des signes et symptômes d'une infection des voies respiratoires inférieures, alors il est probable que ceux-ci soient dus à une infection bactérienne. La cause la plus fréquente de pneumonie bactérienne chez les adultes est *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque). Les autres bactéries couramment responsables d'infections respiratoires sont : *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae pneumoniae*, *germes de pneumopathies nosocomiales (entérobactéries, Acinetobacter spp, Pseudomonas aeruginosa...)*
- Si des bactéries pathogènes ne sont pas détectées dans une culture, alors il se peut que les symptômes du patient soient dus à une infection virale, ou que l'agent pathogène n'était pas présent en quantité suffisante pour être détecté. Cela peut aussi être dû au fait que le micro-organisme responsable n'est pas détectable par une culture bactérienne de routine (exemple Chamydia)

3.4.2.4.Prélèvements de gorge :

Permet la détection d'une affection pharyngée (angine ou pharyngite).

❖ *Prélèvement :*

Il doit être pratiqué en éliminant au maximum les contaminations salivaires. Il faut tout d'abord abaisser la langue pour bien voir l'oropharynx et les amygdales, puis frotter l'écouvillon sur la surface de chaque amygdale, sur les muqueuses pharyngées et sur toute surface d'aspect pathologique. L'écouvillon est ensuite replacé dans un tube stérile ou, mieux dans un tube contenant un milieu conservateur. En outre, pour la recherche directe du bacille de la diphtérie ou de l'association fuso-spirillaire, un second écouvillon servira à faire des examens directs.

❖ *Examen direct :*

L'examen microscopique après coloration de Gram a surtout pour but de :

- signaler la présence ou l'absence de leucocytes, témoins de l'inflammation.
- mettre en évidence l'association fuso-spirochétienne caractéristique de l'angine de Vincent.
- éventuellement décrire la flore (qualitativement et quantitativement) de façon sommaire.

❖ Mise en culture :

Après avoir déchargé l'écouvillon dans 0,5 ml d'eau distillée stérile, une gélose au sang frais (GSF) estensemencée et mise en incubation à 37° C pendant 24 heures sous 10 % de CO₂. C'est à partir de ces cultures que se fera la recherche, l'isolement et l'identification des germes. Il doit y avoir corrélation entre les germes observés lors de l'examen microscopique et les cultures.

❖ *Interprétation :*

Dans le cas d'une angine aiguë, qu'elle soit récidivante ou non, seul le pouvoir pathogène de *Streptococcus pyogenes* est parfaitement reconnu.

La diphtérie l'angine de Vincent étant un contexte clinique à part entière.

3.4.2.5. Prélèvement du pus :

❖ *Prélèvement :*

Le Prélèvement du pus n'est indiqué que s'il y a des signes d'accompagnement locaux (douleur, inflammation), ou généraux (fièvre).

- Ecouvillonnage en cas de pus superficiel. Avant le prélèvement : débarrasser la plaie des souillures superficielles (ex : résidus de pansement avec des compresses stériles humidifiées au NaCl 0,9% stérile à l'exception des plaies traitées au Nitrate d'argent (utiliser de l'eau stérile)
- Ponction à la seringue en cas de collection fermée (abcès).
- En dehors de toute antibiothérapie et u acheminement rapide au laboratoire.

❖ *Examen directe :*

- Examen macroscopique : peut fournir des renseignements intéressants, l'odeur nauséabonde des pus à anaérobies, l'aspect granuleux, mal lié, des pus à streptocoques, les pus crémeux à *Staphylocoques* ou à *Pneumocoques* sont des éléments d'orientations dont il faut tenir compte.
- Examen microscopique : deux colorations sont indispensables, la coloration de GRAM pour orienter la flore bactérienne, celle au bleu de méthylène pour observer et décrire la cytologie.

❖ *Mise en culture :*

Se fait sur GSC, GSF, et un milieu sélectif. Les milieux sont incubés pendant une durée de 24h à 48h, à une température de 37°C.

❖ *Interprétation :*

Les germes isolés peuvent être des contaminants. L'interprétation sera aidée par l'examen direct, les espèces quantitativement plus importantes ayant plus de chance d'être en relation avec l'état pathologique constaté. De même l'isolement répété d'un germe réputé non pathogène (Exemple Staphylocoque a coagulase négative) dans les prélèvements successifs pourra faire soupçonner sa participation au processus suppuratif.

3.4.2.6. Prélèvement buccal :

- En cas d'ulcérations buccales, ou lésions de mucites surinfectées.
- Se fait par écouvillonnage des lésions
- L'ensemencement se fait sur une gélose au sang cuit et une gélose au sang frais
- L'interprétation reste un peu délicate du fait de la présence d'une flore salivaire.

3.4.2.7. Ponctions :

Les liquides de ponctions appelés également liquides d'épanchement correspondent à une quantité anormale de liquide dans les séreuses. Cette catégorie regroupe : liquide de ponction articulaire ou synoviale, liquide pleural, liquide d'ascite, liquide péricardique, liquide de dialyse péritonéale.

❖ *Prélèvement :*

Les liquides de ponctions sont des prélèvements précieux car ils sont parfois difficiles à prélever et le volume recueilli peut être faible.

Ils sont prélevés par ponction à l'aide d'une seringue après asepsie rigoureuse pour éviter les contaminations par la flore cutanée. Doivent être acheminés rapidement au laboratoire.

❖ *Examen direct :*

La première étape est un examen quantitatif avec numération des leucocytes et hématies sur cellules hématimétrique type Nageotte ou Malassez.

Lorsque la cytologie est supérieure au seuil (exemple : 250leucocytes/mm³ pour le liquide d'ascite), un équilibre leucocytaire est nécessaire pour déterminer la prédominance cellulaire (Polynucléaires neutrophiles ou lymphocytes) après confection d'un frottis et coloration au bleu de méthylène.

Une coloration de Gram est indiquée dans le cas où des germes sont visibles sur les examens précédents.

❖ *Mise en culture :*

Les liquides de ponctions sont tousensemencés sur au moins un milieu enrichi et un milieu sélectif, au niveau de notre laboratoire, une gélose au sang cuit, une gélose au sang frais, et un milieu selectif pour BGN (Hecktoen, Mc Conkey..) sont utilisés.

Un enrichissement est réalisé en parallèle pour augmenter les chances d'isolement des germes exigeants.

❖ *Interprétation :*

Il s'agit de prélèvements stériles, ainsi toute bactérie isolée est considérée comme potentiellement pathogène. Elle sera un peu plus délicate en cas d'isolement d'un germe commensal, d'où l'intérêt de la confrontation avec la cytologie et avec la clinique.

3.4.2.8.Prélèvement oculaire :

Il est rare de recevoir des prélèvements oculaires pour les patients d'hématologie (un seul cas durant la période de notre étude).

Souvent par écouvillonnage des sécrétions, il sera ainsi traité comme un pus.

3.5. Identification et antibiogramme :

Toute bactérie isolée et incriminé par le microbiologiste comme étant potentiellement responsable de l'infection fera l'objet d'une identification biochimique et d'un antibiogramme.

3.5.1. Identification :

Est basée sur l'identification du genre et de l'espèce :

Identification du genre : concerne

- Aspect morphologique,
- Coloration de Gram,
- Caractères cultureux,
- Certains caractères biochimiques communs au genre.

Identification de l'espèce : basée sur une multitude de caractères biochimiques (fermentation des sucres, nitrate réductase, uréase, dégradations des acides aminés...)

Deux types de galeries biochimiques existent : les galeries classiques et les galeries API. (Annexe 4)

3.5.2. Antibiogramme :

Permet de tester la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Il existe une standardisation définie pour la réalisation du test et son interprétation. En Algérie nous suivons le CLSI.

La technique utilisée est la méthode de diffusion sur gélose : des disques de papier buvard imprégnés d'une concentration connue d'antibiotique sont déposés à la surface de la gélose (Muller Hinton) ensemencée préalablement avec une suspension de la bactérie.

Des souches de référence sont toujours testées en parallèle afin de valider la technique.

Après incubation 18-24h, une zone d'inhibition centrée sur le disque se forme, elle sera mesurée (en mm) et comparée à des valeurs critiques qui classeront la bactérie en 3 catégories (sensible, intermédiaire et résistante) vis-à-vis de chaque antibiotique.

Le panel d'antibiotiques a testé diffère entre les familles de bactéries (exemple : panel entérobactéries, panel pour Staphylocoques, panel pour *Pseudomonas*...). (Annexe 4)

L'antibiogramme a une valeur très importante en microbiologie, il permet d'aider le clinicien sur le choix de la meilleure antibiothérapie. En effet, il a permis à travers les années de définir les résistances naturelles des bactéries qui définissent l'antibiothérapie probabiliste, et il permet de détecter les résistances acquises qui aideront au choix de l'antibiothérapie adaptée.

3.6. Analyse des données :

Toutes les données recueillies sont codées et saisies sur Excel (Microsoft Office 2007). L'analyse des données est réalisée à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21. Une analyse descriptive de l'échantillon est faite, les résultats sont présentés sous forme de pourcentage et de moyennes.

Les associations simples ou multiples entre les différentes variables ont été testées au seuil de 5% au moyen des tests de comparaison de χ^2 , La différence était significative pour $p < 0,05$.

3.7. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de renseignement (**Annexe 1**), permettant de préciser :

- **L'identité du patient** : nom, prénom, âge, sexe.
- **Diagnostic** : type d'hémopathie maligne.

- **Données cliniques :** Les signes fonctionnels (respiratoires, digestifs, urinaires, ORL...) et l'examen clinique.
- **Données biologiques :** FNS (taux de PNN à la recherche d'une neutropénie).
- **Bilans infectieux :** (Hémocultures, examen cytbactériologique des urines.....etc.), identification du germe et le résultat de l'antibiogramme.
- **L'évolution des patients.**
- **La durée d'hospitalisation**

Résultats

4. Résultats :

4.1. Etude de la population générale :

Notre étude a porté sur 203 patients atteints d'une hémopathie maligne et sous chimiothérapie suivis au service d'hémo clinique au CHU et CAC de Tlemcen.

4.1.1. Répartition de la population générale selon le type d'hémopathie maligne:

Parmi les patients inclus, 48 avaient une LAM, 44 un MM, 35 un LMNH, 23 un HDK, 21 une LLC, 18 une LAL, et 14 une LMC. (Figure 4)

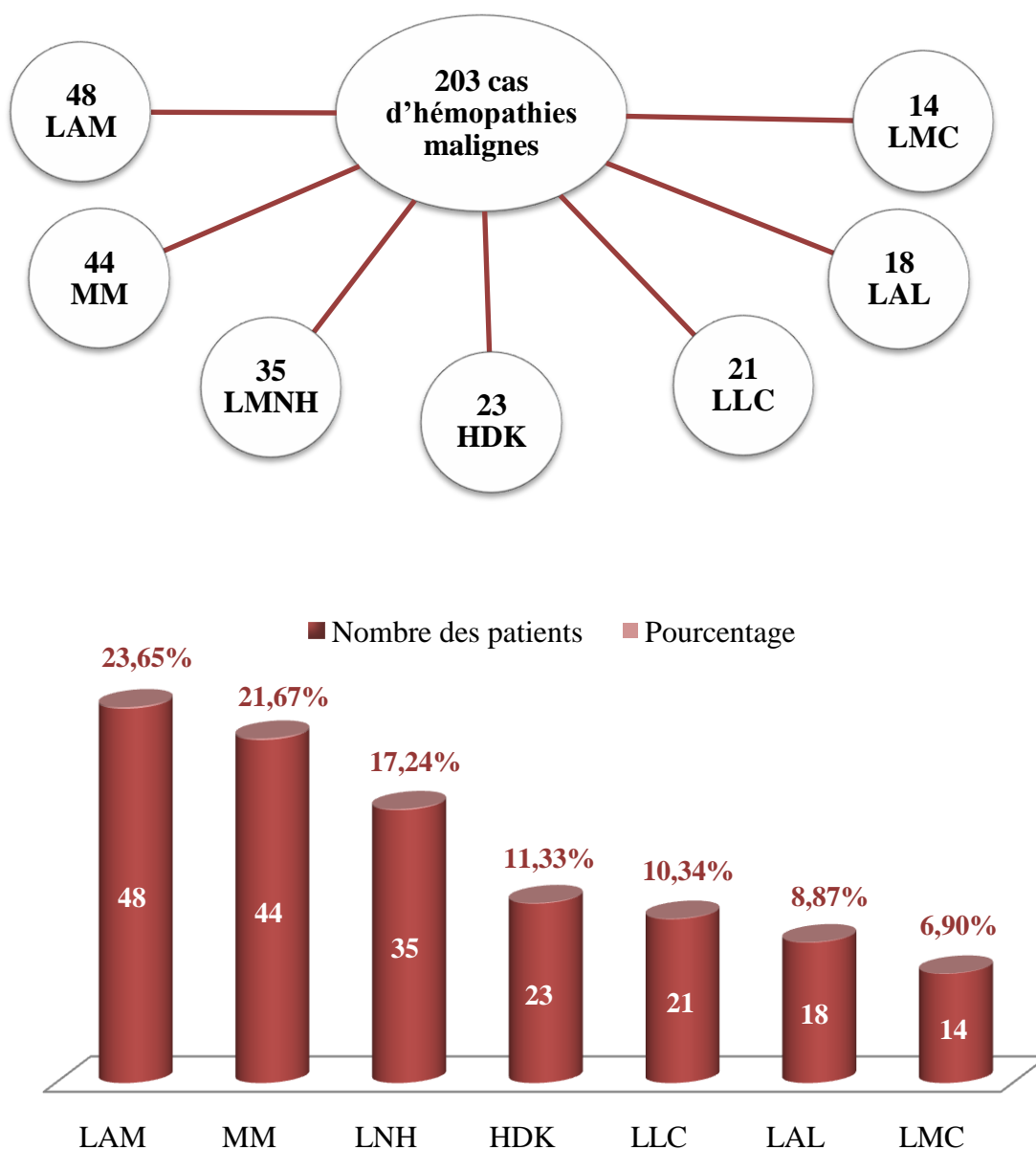


Figure 4 : Répartition de la population générale selon le type d'hémopathie maligne.

4.1.2. Fréquence de survenue des complications infectieuses:

Sur les 203 patients atteints d'hémopathies malignes, sous chimiothérapie, suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen et au CAC, 37 ont présentés des complications infectieuses, soit 18.23%. (Figure 5)

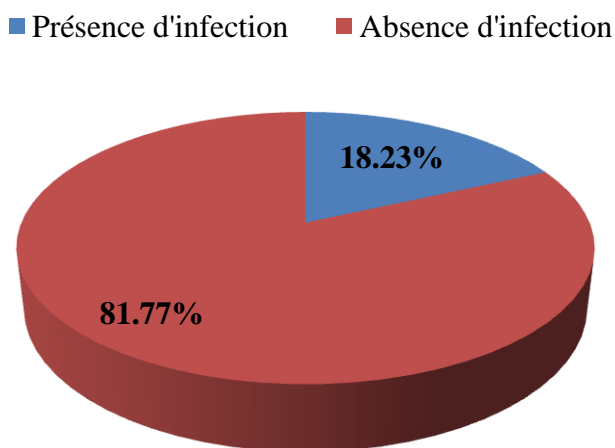


Figure 5 : Fréquence de survenue des complications infectieuses

4.1.3. Etude des caractéristiques de l'infection :

Notre étude proprement dite s'est donc portée sur les 37 patients ayant présenté un syndrome infectieux.

4.1.3.1. La fréquence de l'infection selon le sexe :

22 femmes (59%) ont présenté une complication infectieuse contre 15 hommes (41%). (figure 6)

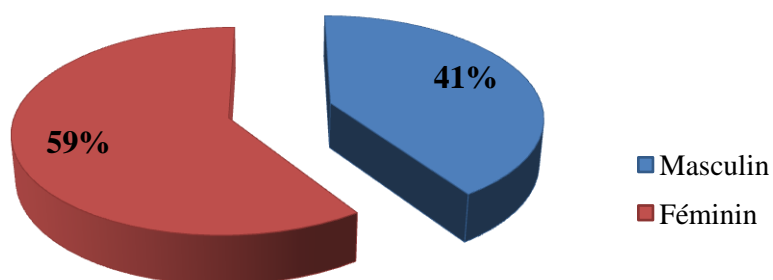


Figure 6 : La fréquence de l'infection selon le sexe.

4.1.3.2. La fréquence de l'infection selon l'âge :

Nos patients étaient âgés de 16 à 88 ans, avec un âge moyen de 52.08 ans. (Tableau 7), l'infection a été retrouvée dans les différentes classes d'âge. (Figure 7)

Tableau 7 : La fréquence de l'infection selon l'âge

Valeur	Minimum	maximum	Moyenne
Age (ans)	16	88	52.08

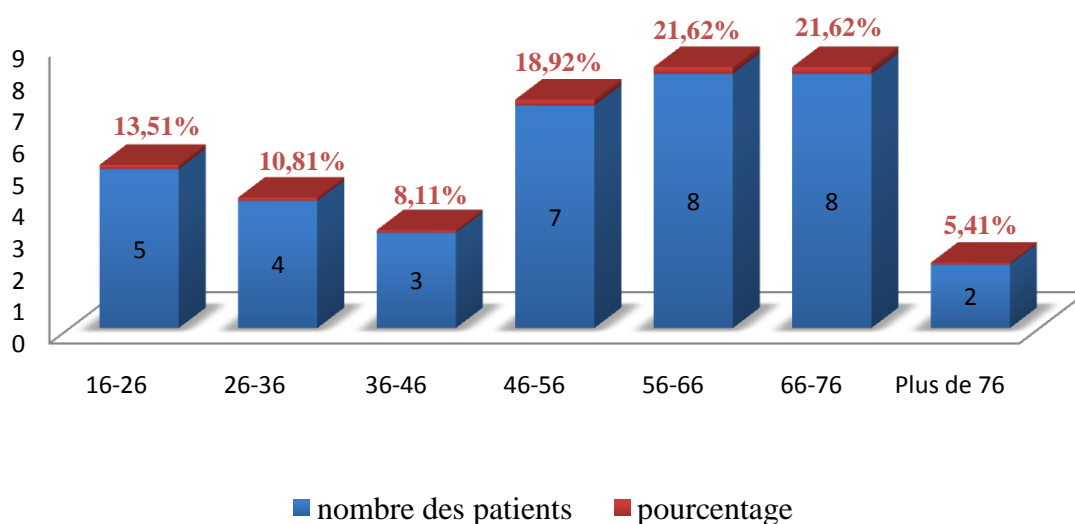


Figure 7 : Fréquence de l'infection selon l'âge.

4.1.3.3. La fréquence de l'infection selon le type de l'hémopathie maligne :

Dans notre étude, le taux le plus important de complications infectieuses a été retrouvé chez les patients atteints de LAM (45.9 %), suivi par la LAL et le MM (16.2 %). (Tableau 8, figure 8).

Tableau 8 : Fréquence de l'infection selon le type de l'hémopathie maligne

Type de maladie	Nombre de patients	pourcentage
LAM	17	45.9 %
LAL	6	16.2 %
LLC	3	8.1 %
LMC	1	2.7 %
HDK	3	8.1 %
LMNH	1	2.7 %
MM	6	16.2 %
Total	37	100.0 %

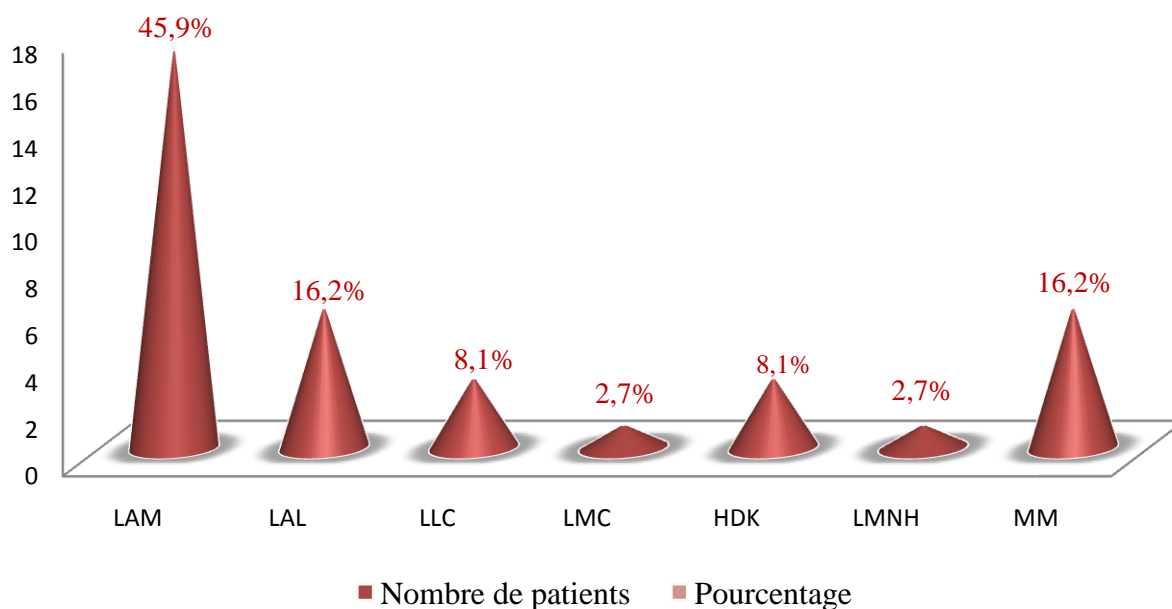


Figure 8 : Fréquence de l'infection selon le type de l'hémopathie maligne

4.1.3.4. Le délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la survenue de l'infection :

ce délai variait entre 1 et 23 jours, avec un délai moyen de 10.86 jours. (Tableau 9)

Tableau 9 : Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la survenue d'infection

Valeur	Minimum	maximum	Moyen
Délai	1	23	10.86

4.1.4. Les caractéristiques cliniques du syndrome infectieux :

Dans notre étude, la fièvre était notée comme signe unique (fièvre isolée) chez 9 patients, soit 24.32 % des cas. Pour 3 patients, soit 8.12 % des cas, la fièvre était absente mais d'autres signes cliniques ont été notés : toux et ulcération buccale. Pour le reste des 25 patients, soit 67.56 %, la fièvre était associée à d'autres signes cliniques : frisson, mucite, angine pultacée, toux et ulcération buccale. (Figure 9)

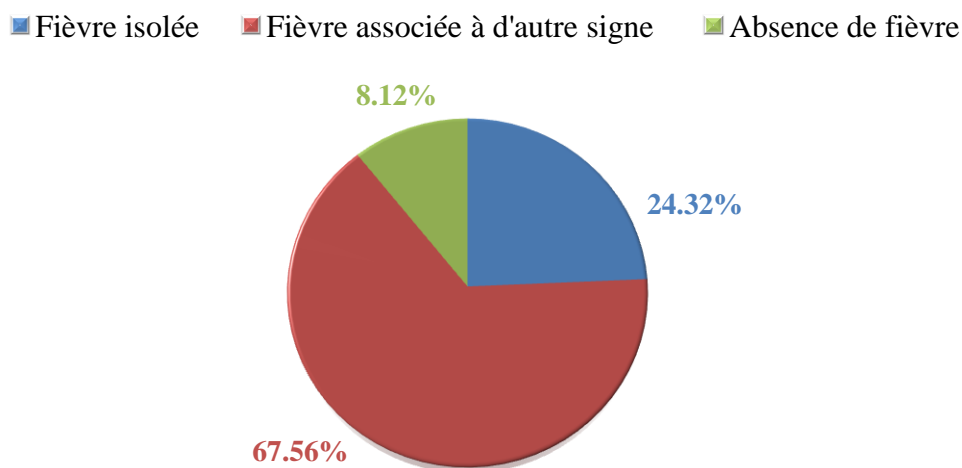


Figure 9 : Fréquence des caractéristiques cliniques du syndrome infectieux

4.1.5. La neutropénie fébrile :

La majorité des patients infectés présentaient une neutropénie fébrile soit 91.9 % des cas selon l'examen d'hémogramme, (Taux de PNN). (Figure 10)

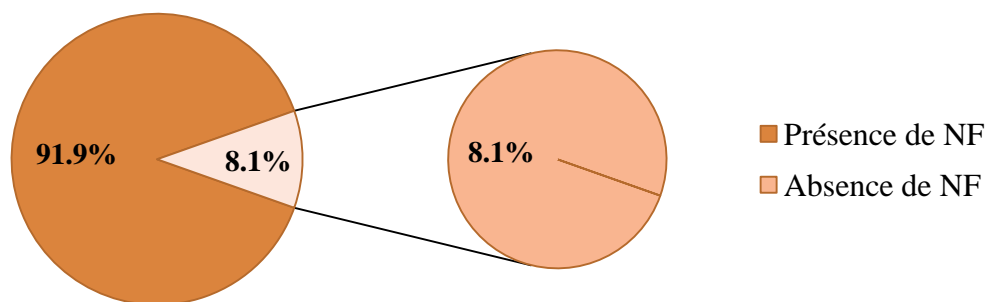


Figure 10 : Fréquence de la neutropénie fébrile

4.1.5.1. Les caractéristiques générales des patients neutropéniques :

Dans notre étude, 34 patients avaient présenté 57 épisodes neutropéniques fébriles. L'âge moyen des patients était de 52 ans et une prédominance féminine a été notée (58.82 %). La durée moyenne de la NF était de 4.45 jours. La leucémie aiguë myéloïde (LAM) était la plus fréquente, soit 44.12 % . (Tableau 10)

Tableau 10 : Caractéristiques générales des patients neutropéniques

Episodes fébrile		
Episodes - <i>n</i>	57	-
Durée moyenne	4.45 jours	-
Moyen d'âge (ans)	52	-
sexe	20 (F) et 14 (M)	58.82% (F), 41.18% (M)
Hémopathies malignes	<i>n</i>	(%)
LAM	15	44.12%
LAL	6	17.65%
MM	5	14.7%
LMC	1	2.94%
LLC	3	8.82%
LNH	1	2.94%
HDK	3	8.82%

4.1.5.2. Les épisodes de la NF :

- ❖ **Les fièvres microbiologiquement documentées :** présence d'un foyer infectieux clinique avec documentation microbiologique, dans notre étude 15 patients neutropéniques présentaient des épisodes fébriles (fièvre) avec documentation microbiologique, soit 44.12 % des cas neutropéniques.
- ❖ **Les fièvres cliniquement documentées :** présence d'un foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique, dans notre étude, 19 patients neutropéniques présentaient des épisodes fébriles sans documentation microbiologique, soit 55.88 % des cas neutropéniques (fièvre d'origine inconnue). (Figure 11)

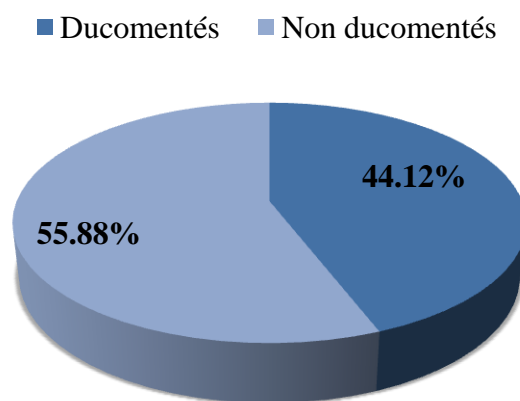


Figure 11 : Fréquence des épisodes fébriles

4.1.5.3. Fréquence des infections bactériennes :

Dans notre série d'étude, des infections bactériennes (confirmées par des analyses microbiologiques) ont été relevées dans 25% des cas. Nous avons noté un cas d'infection à levures. Pour les autres, l'origine de l'infection est restée inconnue (Absence de preuve microbiologique). (Figure 12)

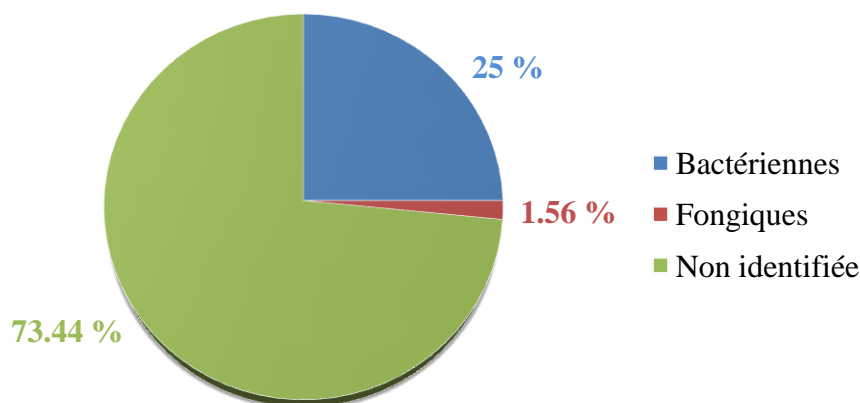


Figure 12 : Fréquence des infections bactériennes

4.1.6. Les prélèvements microbiologiques effectués :

Ils ont été réalisés en fonction des différentes manifestations cliniques (Tableau 11).

- **Sepsis** : des hémocultures ont été réalisées pour 25 patients.
- **Foyer respiratoire** : un examen cyto bactériologique(ECB) des crachats était fait pour 12 patients.
- **Foyer cutané** : un prélèvement du pus a été réalisé pour 5 patients.
- **Angines et ulcérations buccales** : les prélèvements de gorge et écouvillonnage buccal ont été réalisés pour 2 patients.
- **Foyer urinaire** : un examen cyto bactériologique des urines(ECBU) a été réalisé pour 17 patients.

Tableau 11 : les prélèvements microbiologiques à effectuer selon les manifestations cliniques

Manifestation clinique	Examen réalisé	Nombre de cas
Fièvre	Hémoculture	25
Respiratoire	Crachats	12
Cutané	Pus	5
Angines et ulcération	Gorge, buccale	2
Urinaire	ECBU	17

4.1.6.1. Fréquence des prélèvements microbiologiques réalisés :

Différents types de prélèvements ont été réalisés, l'hémoculture a été présentée pour 25 patients, soit 40.98% de nombre total des prélèvements réalisés. (Figure 13)

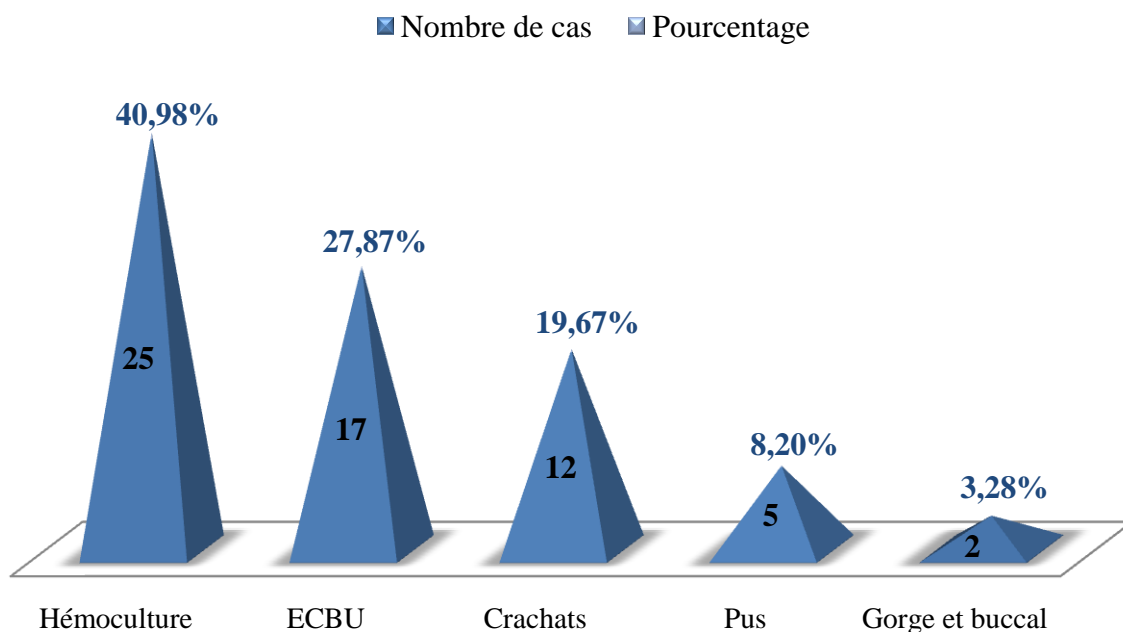


Figure 13: Fréquence des prélèvements microbiologiques réalisés.

4.1.6.2. Les résultats des prélèvements réalisés :

Durant notre période d'étude, 61 prélèvements ont été réalisés au laboratoire de microbiologie, 17 prélèvements ont été de résultat positif, soit 27.87 %. (Figure 14)

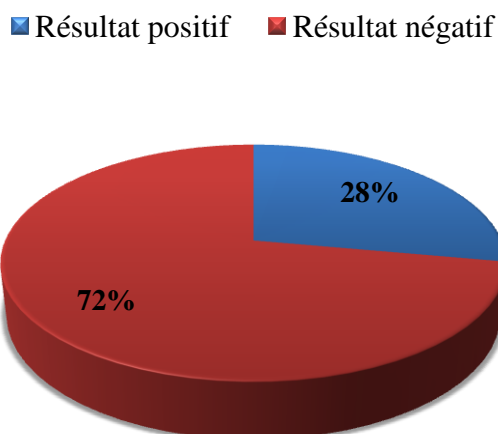


Figure 14 : Fréquence de la positivité et négativité des prélèvements réalisés.

4.1.6.3. Les germes isolés dans notre série d'étude :

17 germes isolés de différents prélèvements réalisés, donc il s'agissait principalement 10 cas de bacilles à gram négatif (BGN), soit 58.82% (un cas de BGN non identifié), 6 cas de cocci à gram positif (CGP), soit 35.29%, un cas de levures, soit 5.88%, donc leurs répartitions seront dans la figure suivant. (Figure 15)

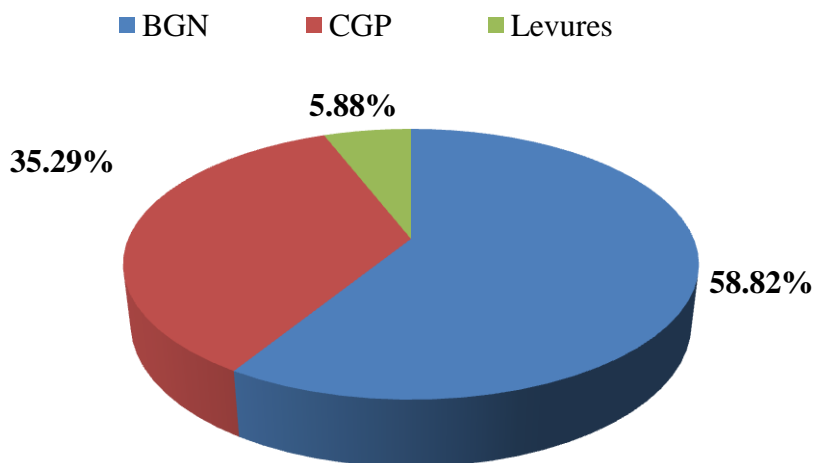


Figure 15 : les germes isolés dans notre série d'étude.

4.1.6.4. Identification des germes isolés dans notre étude :

Sont répartis dans le tableau suivant (Tableau 12, figure 16)

Tableau 12 : Identification des germes isolés dans notre étude

Germes isolés	<i>n</i>	Fréquence
BGN :		
Entérobactéries	6	35.29%
Acinetobacter baumannii	1	5.88%
BGN oxydatif	1	5.88%
Pseudomonas aeruginosa	1	5.88%
BGN non identifié	1	5.88%
CGP :		
Streptococcus spp	2	11.76%
Staphylococcus aureus	2	11.76%
SCN	1	5.88%
Aerococcus viridans	1	5.88%
Levures	1	5.88%

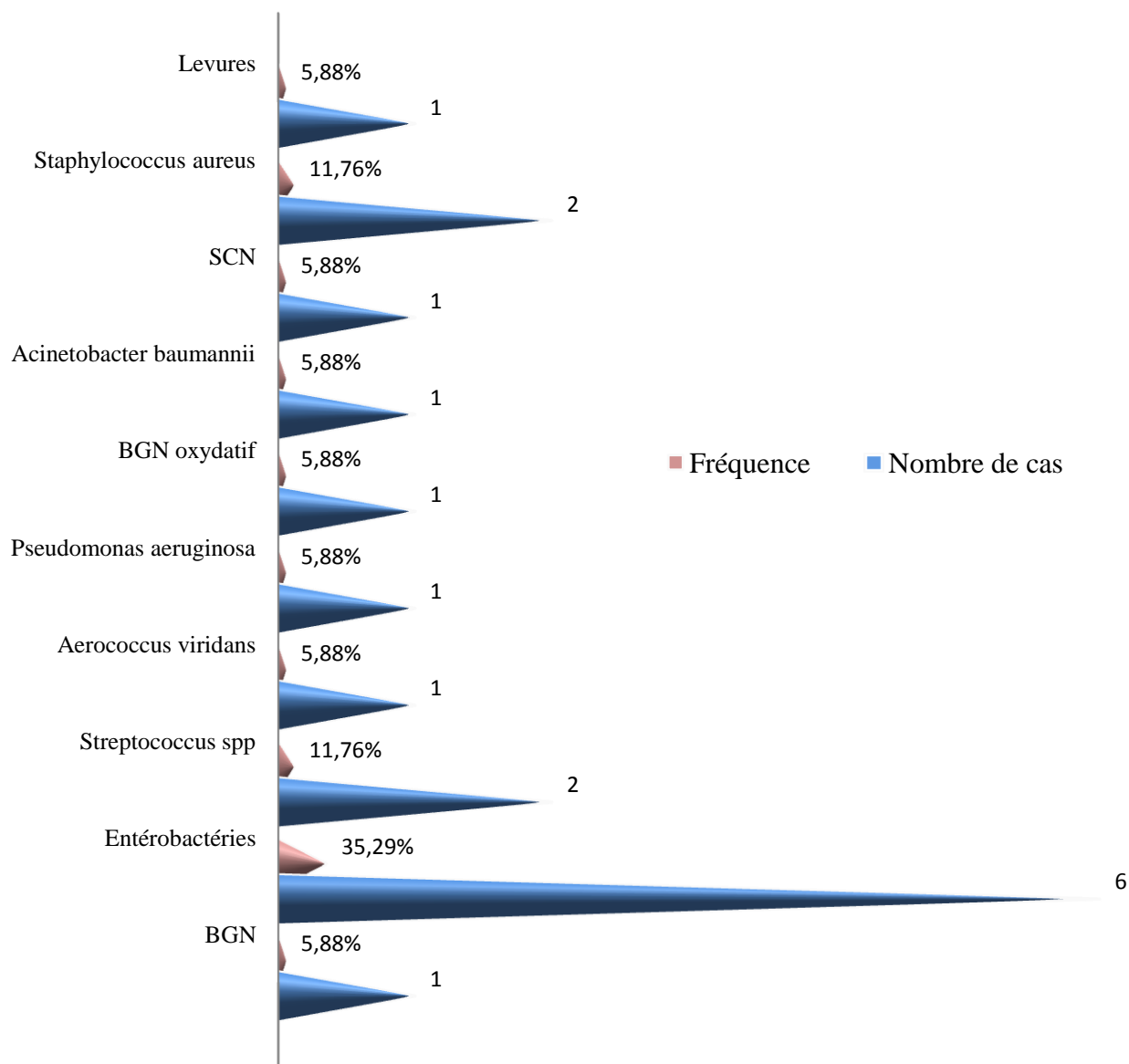


Figure 16 : Fréquence des germes isolés de notre série d'étude.

4.1.7. Résultats des différents prélèvements microbiologiques :

4.1.7.1.Hémoculture :

Elle a été réalisée pour 25 patients dont le résultat a été positif pour 8 patients et négatif pour 18. (Figure 17)

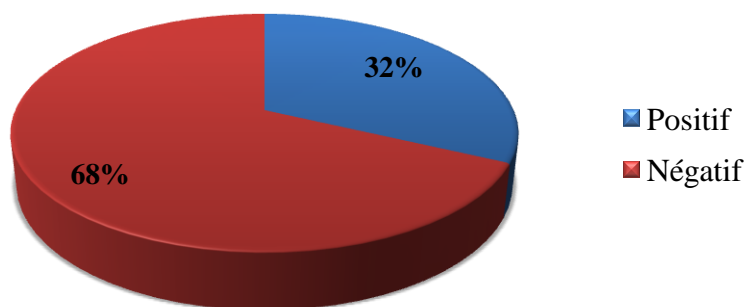


Figure 17 : Nombre d'hémocultures positives.

➤ **Germes isolés:** il s'agissait principalement de bacilles à Gram négatif. Un cas de Staphylocoque à coagulase négative et un cas à Levures. (Tableau 13)

Tableau 13 : les germes isolés par l'hémoculture

Germes isolés	Nombre de cas
Klebsiella pneumoniae (Entérobactéries)	2
Pseudomonas aeruginosa	1
BGN (non identifié)	1
BGN oxydatif	1
SCN	1
Levures	1
Acinetobacter baumannii	1

4.1.7.2.Examen cytobactériologique des urines (ECBU) :

Sur les 17 prélèvements réalisés, un seul était positif à une entérobactérie. (Figure 18, tableau 14)

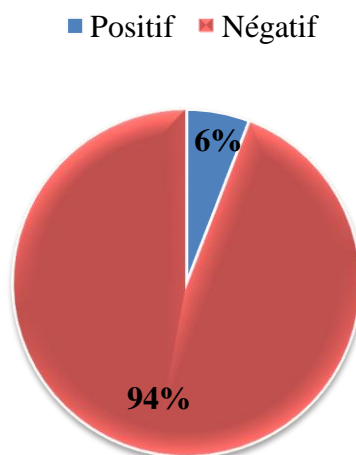


Figure 18 : Nombre d'ECBU positifs

Tableau 14 : les germes isolés par ECBU

Germes isolés	Nombre de cas
Entérobactéries (<i>E. coli</i>)	1

4.1.7.3.Examen cytobactériologique des crachas (ECBC) :

Il a été réalisé pour 12 patients, le résultat était positif pour 4 patients. (Figure 19)

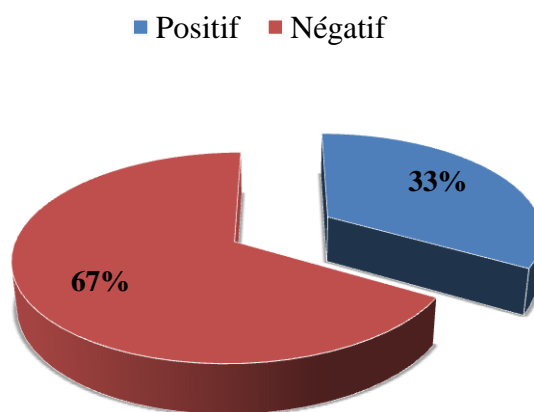


Figure 19 : Nombre d'ECBC positifs

➤ **germes isolés** : ils sont représentés dans le tableau suivant. (Tableau 15)

Tableau 15 : les germes isolés par ECBC

Germes isolés	Nombre de cas
Staphylococcus aureus	1
Entérobactéries	1
Aerococcus viridans	1
Streptococcus spp	1

4.1.7.4. Prélèvement du pus :

Il a été réalisé pour 5 patients, le résultat a été positif pour 2 d'entre eux. (Figure 20)

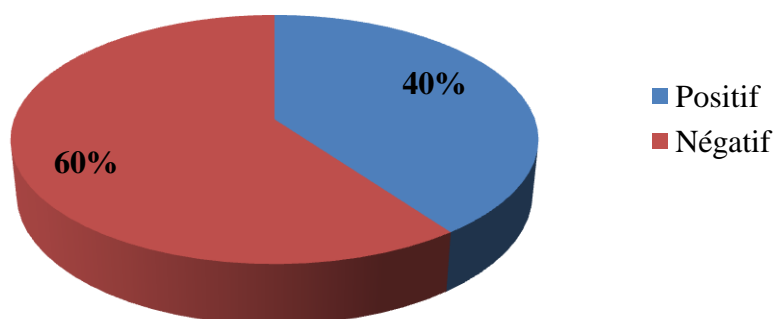


Figure 20 : nombre de prélèvement de pus positifs

➤ **germes isolés:** il s'agissait d'entérobactéries. (Tableau 16)

Tableau 16 : les germes isolés à partir de prélèvement de pus

Germes isolés	Nombre de cas
Entérobactéries	2

4.1.7.5. Prélèvements de gorge :

Il a été réalisé pour un seul patient et le résultat était positif à *Streptococcus spp.*

4.1.7.6. Prélèvements d'ulcération buccale :

Il a été réalisé pour un seul patient et le résultat était positif à *Staphylococcus aureus.*

4.2. Etude des facteurs de risque de la survenue de l'infection :

4.2.1. Le protocole de chimiothérapie :

- **Pour la leucémie aigüe myéloïde (LAM) :** 17 patients soit 45.9% ont été infectés dans la leucémie aigüe myéloïde, répartis comme se suite :
 - Huit cas sous le protocole de type ARAC/Rubido (3+7), soit 58.82% des cas.
 - Trois cas sous le protocole de type ARAC/Etoposide, soit 17.65% des cas.
 - Un seul cas sous le protocole de type ARAC/Méthotrexate, soit 5.88% des cas.
 - Un seul cas sous le protocole d type ARAC, soit 5.88% des cas.
 - Deux cas sous le protocole de type ARAC/Doxo, soit 11.76% des cas.
- **Pour la leucémie aigüe lymphoïde (LAL) :** 6 patients soit 16.2% ont été infectés dans la leucémie aigüe lymphoïde, répartis comme se suite :
 - Deux cas sous le protocole de type ARAC/Rubido, soit 33.33% des cas.
 - Quatre cas sous les protocoles suivants : ARAC, ARAC/Doxo, GRAALL 2005 et ARAC/Etoposide, soit 16.67% pour chaque type de protocole.
- **Pour le myélome multiple (MM) :** 6 patients soit 16.2% ont été infectés dans le myélome multiple, répartis comme se suite :
 - Deux cas sous le protocole de type MPT (Melphalan- Prednisone- Thalidomide), soit 33.33% des cas.
 - Quatre cas sous le protocole de type VTD (Velcade- Thalidomide- Dexaméthasone), soit 66.67% des cas.
- **Pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :** trois patients soit 8.1% ont été infectés, répartis comme se suite :
 - Deux cas sous le protocole de type R-bendamustine (Rituximab- Bendamustine), soit 66.67% des cas.
 - Un seul cas sous le protocole de type RCD (Rituximab- Cyclophosphamide- Dexamethasone), soit 33.33% des cas.
- **Pour la leucémie myéloïde chronique (LMC) :** un seul patient a été infecté soit 2.7%, il a été sous le protocole de type VIDAZA (Azacitidine).
- **Pour les lymphomes (hodgkiniens et non hodgkiniens) :** 3 patients soit 8.1% ont été infectés dans les lymphomes hodgkiniens (HDK) et un seul patient soit 2.7% a été infecté pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH), répartis comme se suite :
 - Trois cas des lymphomes hodgkiniens sous les protocoles suivants : ARAC/Méthotrexate, VTD et BEACOPP.

- Un seul cas pour les lymphomes non hodgkiniens sous le protocole R-chop. (figure 21)

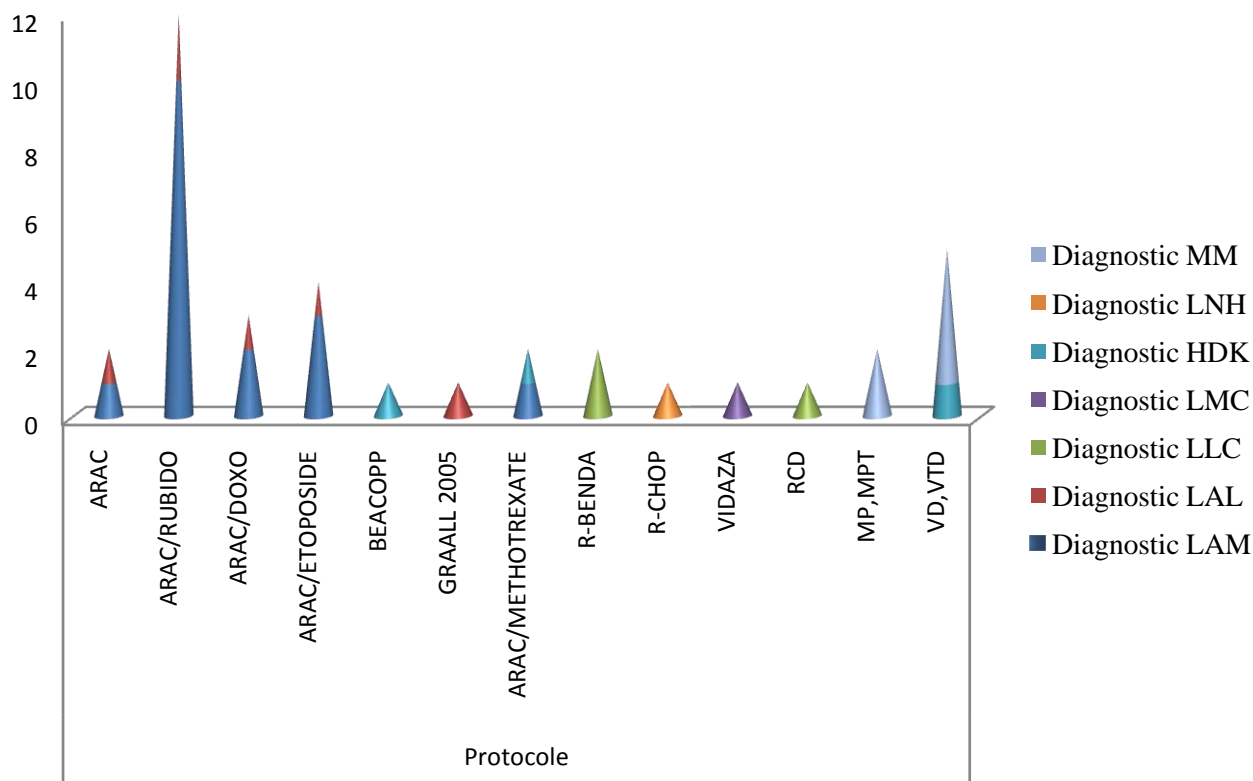


Figure 21 : Répartition de l'infection selon les protocoles de chimiothérapie

4.3. Etude de l'antibiothérapie :

4.3.1. Traitement prophylactique :

La majorité des cas neutropéniques ont reçu du traitement prophylactique, parmi les molécules qu'ont utilisés dans le service sont les fluoroquinolones : Ciprofloxacine (ciprolon®) comme antibiotique, Econazole comme antifongique surtout chez les patients avec une neutropénie profonde ($PNN < 0.5$ G/L) et prolongée (> 7 jours), et Aciclovir comme antiviral pour éviter les herpes virus durant les chimiothérapies intensives des leucémies aiguës et des lymphomes de haut grade.

4.3.2. Antibiothérapie probabiliste :

Quatre classes pharmacologiques d'antibiotiques ont été utilisées au cours d'infection au service d'hématologie clinique. Il s'agit de traitements presque toujours administrés par voie veineuse. :

- les bêtalactamines à large spectre : céphalosporines de 3ème génération, imipénème, monobactam.
- les aminosides.
- les glycopeptides.
- les fluoroquinolones.

Dans notre étude, l'antibiothérapie probabiliste a été utilisée soit en monothérapie ou bithérapie, soit en trithérapie. (Annexe 3)

- **Monothérapie** : elle a été utilisée pour les patients considérés comme à bas risque infectieux. Dans notre étude, 8 patients ont été traités en monothérapie, soit 21.62 % des cas. Les antibiotiques qu'ils ont utilisés sont représentés sur le tableau suivant. (Tableau 17)

Tableau 17 : Les antibiotiques administrés en monothérapie

Antibiotiques	Famille	n
Ciprofloxacine (ciprolon®)	Fluoroquinolones	4
Vancomycine	Glycopeptides	3
Ceftazidime (Fortum®)	Bêtalactamines	1

- **Bithérapie** : dans notre étude, 14 patients ont été traités en bithérapie, soit 37.83 % des cas. Les antibiotiques administrés sont représentés dans le (Tableau 18).

Tableau 18 : Les antibiotiques administrés en bithérapie

Antibiotiques	Familles	n
Ceftazidime (Fortum®) + Vancomycine		
Imipenem (Tienam®) + Vancomycine	B.lactamines+Glycopeptides	3+2
Ceftazidime (Fortum®) + Amikacine	B.lactamines+Aminosides	5
Ceftazidime (Fortum®) + ciprofloxacine	B.lactamines+ Fluoroquinolones	4

- **Trithérapie** : dans notre étude, 13 patients ont été traités en trithérapie (B. lactamines + aminosides + glycopeptides), soit 35.13 % des cas. (Tableau 19)

Tableau 19 : Les antibiotiques administrés en trithérapie

Antibiotiques	Familles	n
Ceftazidime (Fortum®) + Amikacine + Vancomycine	B. lactamines + aminosides + glycopeptides	7
Imipenem (Tienam®) + Amikacine + Vancomycine		6

4.3.3. Antibiothérapie adaptée :

Après évaluation de l’antibiothérapie, pour 5 cas, elle a été adaptée et les patients ont bien évolué, pour les autres le traitement n’a pas été changé mais d’autres épisodes sont survenus. (Tableau 20, figure 22).

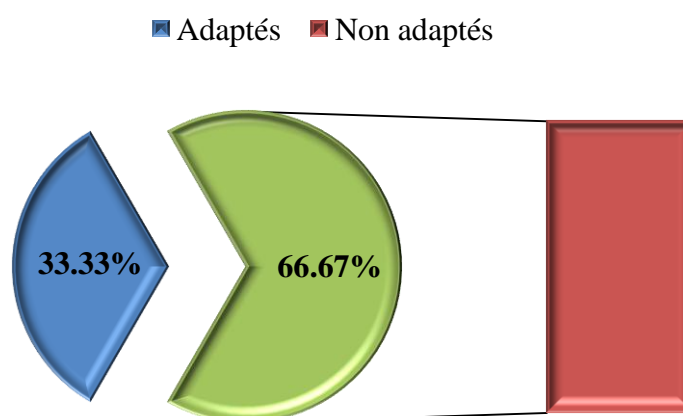


Figure 22 : Fréquence de l’adaptation de l’antibiothérapie chez les patients infectés.

Tableau 20 : Evaluation de l’antibiothérapie des patients infectés

Evaluation	Nombre de cas	Fréquence
Adaptés	5	33.33%
Non adaptés	10	66.67%

4.4. Evolution des patients infectés :

L'évolution était favorable (guérison) dans 40.5% des cas et défavorable (décès) dans 40.5% des cas, 18.9% ont récidivé (plusieurs épisodes de la NF). (Tableau 21, figure 23)

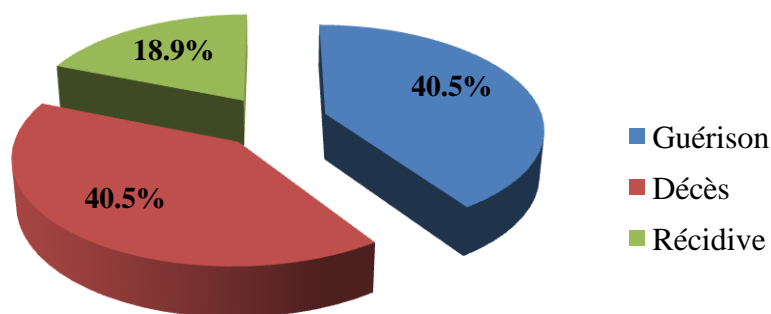


Figure 23 : Evolution générale chez les patients infectés.

Tableau 21 : Evolution générale des patients infectés.

Evolution des patients	Nombre de cas	Fréquence
Guérison	15	40.5%
Décès	15	40.5%
Récidive	7	18.9%

4.4.1. Répartition des patients qui ont fait plusieurs épisodes de NF selon le type d'hémopathie maligne :

Parmi les patients récidives, 3 cas présentaient une leucémie aigüe myéloïde (LAM), soit 42.86% des cas, et 2 cas présentaient un myélome multiple (MM), soit 28.57% des cas. (Tableau 22).

Tableau 22 : Répartition des patients avec plusieurs épisodes de NF selon le type d'hémopathie maligne

Hémopathies malignes	Nombre de cas	Fréquence
LAM	3	42.86%
MM	2	28.58%
LAL	1	14.28%
LLC	1	14.28%

4.4.2. Le nombre d'épisodes de la NF :

Il varie entre 1 et 6 épisodes avec un nombre moyen de 2 épisodes.

4.4.3. Répartition des patients décédés selon le type d'hémopathie maligne :

Parmi les patients décédés, 7 cas présentaient une leucémie aigüe myéloïde (LAM) soit 46.67%, et 4 cas présentaient une leucémie aigüe lymphoïde (LAL), soit 26.67%. (Tableau 23)

Tableau 23 : Répartition des patients décédés selon le type d'hémopathie maligne

Hémopathies malignes	Nombre des cas décédés	Fréquence
LAM	7	46.67%
LAL	4	26.67%
LLC	2	13.33%
LMC	1	6.67%
HDK	1	6.67%

4.4.4. Causes de décès :

7 cas dus à un choc septique, soit 46.67% des cas décédés, et 8 cas par autres causes, soit 53.33% des cas. (Figure 24)

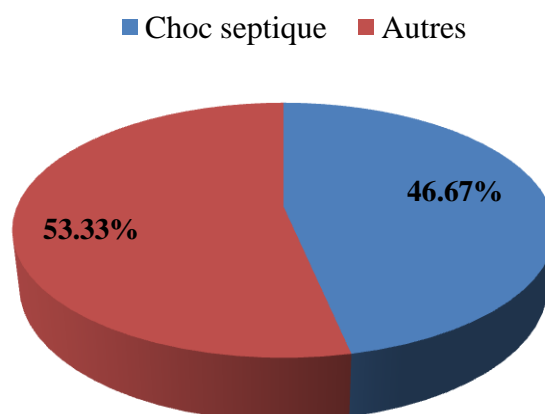


Figure 24: Causes de décès.

4.5. Patients avec dossiers introuvables mais ayant fait une infection documentée au service de microbiologie :

Au cours de notre étude, 11 cas ont été relevés sur les registres du service de Microbiologie mais dont les dossiers n'ont pas été retrouvés au service d'hématologie. 13 prélèvements ont été réalisés au laboratoire de microbiologie, leurs résultats sont répartis dans le tableau suivant. (Tableau 24, figure 25)

Tableau 24 : Répartition des prélèvements réalisés et les germes isolés

Type de prélèvements	n	Germes isolés
Hémoculture	2	Entérobactéries et BGN
ECBU	1	BGN
ECBC	4	<i>S.pneumoinae</i> , <i>Streptococcus spp</i> (2), et levures
Prélèvement de pus	4	<i>Staphylocoque aureus</i> , <i>Streptococcus spp</i> (2) et levures
Prélèvement de gorge	2	<i>Streptococcus spp</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

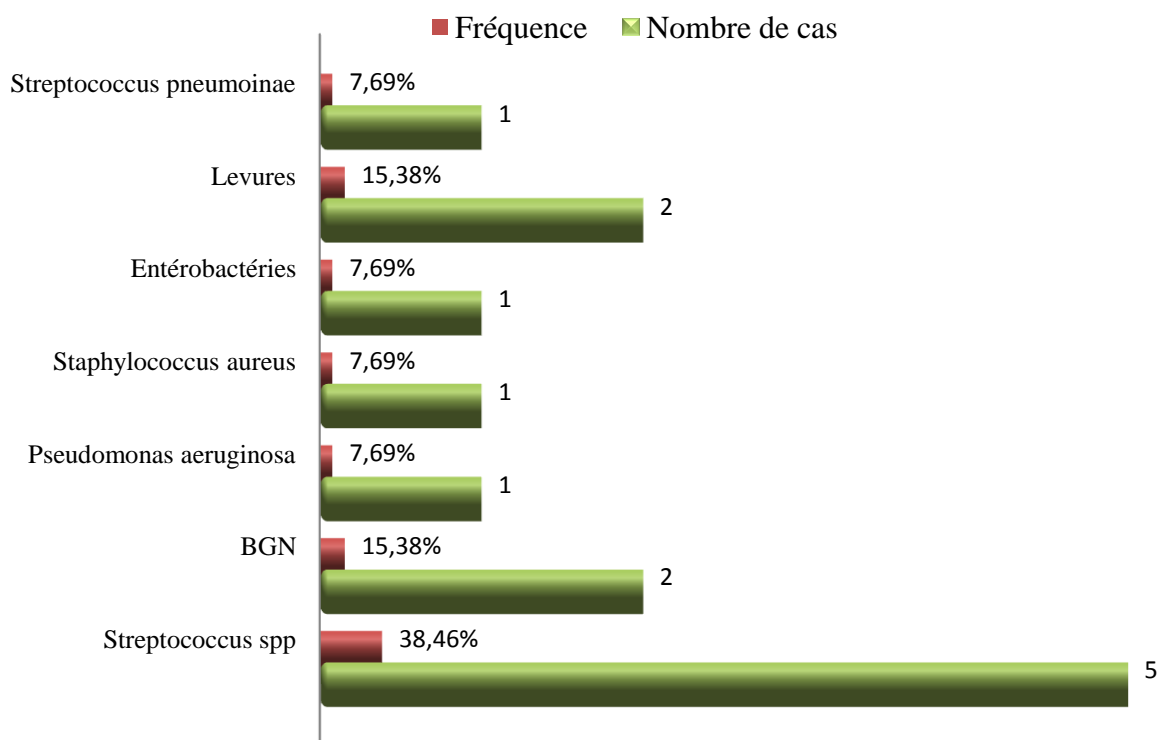


Figure 25 : Fréquence des germes isolés.

Discussion

5. Discussion

5.1. Etude de la population générale :

Notre étude a été portée sur 203, alors dans les différentes séries d'étude, 264 patients du CHU Hassan II De Fes, 5510 patients du CHU en Basse Normandie en France et 206 patients du CHY au Cameroun

5.1.1. Type d'hémopathie maligne :

Dans notre série d'étude, nous avons trouvé :

- La leucémie aigüe myéloïde (LAM) était la plus fréquente, ce qui rejoint l'étude du CHU Hassan II De Fes, faite sur 264 patients, contrairement à une étude faite au CHY au Cameroun, faite 206 patients où la LAM était classée au cinquième rang et une étude du CHU en Basse Normandie en France faite sur 5510 patients, où la LAM était au quatrième rang. ^{(92) (93) (94)}
- Suivent en deuxième position les MM, au même titre que dans l'étude du CHU Hassan II, alors qu'ils étaient classés au sixième rang dans l'étude du CHY, et troisième rang dans l'étude du CHU de Basse Normandie.
- Puis en troisième position les LNH, alors qu'ils étaient les plus fréquents dans l'étude du CHY et du CHU de Basse Normandie, et les moins fréquents dans l'étude de CHU da Hassan II. (Tableau 25, figure 26)

Tableau 25 : Répartition des hémopathies malignes dans les différentes séries d'étude

	CHY au Cameroun 2014	CHU Hassan II 2015-2016	CHU Basse Normandie 1997-2004	Notre série 2018-2019
LAM	9.7%	25.7%	7%	23.65%
MM	5.82%	22.1%	13.7%	21.67%
LNH	26.7%	4.7%	26.8%	17.24%
LMC	21.84%	21.7%	2.3	6.90%
LAL	9.22%	5.8%	2.7%	8.87%
LLC	16.5%	14.2%	16.7%	10.34%
HDK	1.94%	-	5%	11.33%

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CHY : Centre hospitalier de Yaoundé.

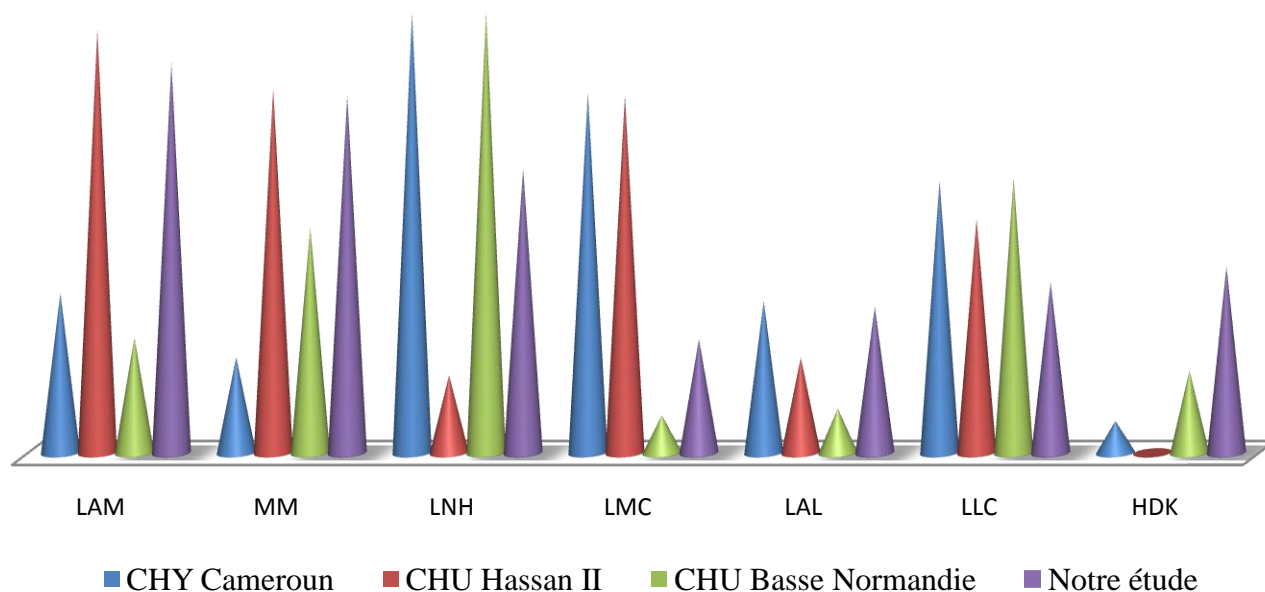


Figure 26 : Fréquence des hémopathies malignes dans les différentes séries d'études.

5.1.2. Fréquence de survenue des complications infectieuses:

Dans notre série d'étude sur l'ensemble des patients (203), 37 ont présenté un syndrome infectieux soit 18 %, alors que dans la série d'étude du CHY et HGD (Hôpital général de Douala) au Cameroun, faite sur 545 patients sur une période d'une année, 29 patients ont présenté une infection, soit 6.4 % et dans la série d'étude du HCUC (Hospital Clinico Universidad Católica) à Santiago au Chili, réalisée sur 493 patients, 110 ont présenté une infection soit 22.31%. ⁽⁹⁵⁾ (Tableau 26)

Tableau 26 : Comparaison des séries en fonction de la présence de l'infection

	CHY et HGD 2014	HCUC 2004-2007	Notre série 2018-2019
Population générale	545	493	203
Population infectée	29	110	37
Pourcentage	6.4%	22.31%	18%

5.2. Etude des caractéristiques d'infections :

Dans notre étude, la survenue d'infection est plus fréquente chez les femmes (59%) que les hommes (41 %).

La prévalence la plus importante (21.62%) a été retrouvée dans la classe d'âge de 55-76 ans. Les patients âgés de plus de 76 ans étaient les moins représentés (5.41%), alors que dans la série de CHY-HGD et HCUC l'âge était 44.27 ans et 47.6 ans respectivement.

Le taux le plus élevé de complications infectieuses (45.9 %) a été noté chez les patients atteints de LAM, ce qui rejoint les résultats de l'étude de HCUC avec un taux de 60%.

Le taux le plus bas de survenue d'infection a été noté dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) et le lymphome non hodgkinien (LNH) (2.7 %), alors que dans la série de HCUC, ce taux a été noté dans lymphome hodgkinien. (10 %).

Donc dans notre série d'étude l'association entre le type d'hémopathie maligne et la survenue de l'infection a montré une différence statistiquement significative ($p=0,001$).

5.3. Etude des caractéristiques cliniques du syndrome infectieux :

La fièvre est signe clinique du syndrome infectieux. Dans notre série d'étude, la fièvre isolée était noté dans 9 cas (24.32%), et associée à d'autres signes (frisson, mucite, angine pultacée) dans 19 cas, soit 67.56%. la fièvre était absente mais d'autre signe ont été noté (toux et ulcération buccale) dans 3 cas, soit 8.12% des cas.

5.4. La neutropénie fébrile :

Les 34 patients ayant présenté une neutropénie fébrile, avaient présenté au total 57 épisodes fébriles (un patient a présenté 6 épisodes, un patient a présenté 5 épisodes, 2 patients ont présenté 6 épisodes, 10 patients ont présenté 20 épisodes et 20 patients ont présenté 20 épisodes), la durée moyenne d'apparition de la NF était 4.45 jours.

Les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont présenté le taux le plus élevé d'épisodes de NF. (44.12 %). Ce qui rejoint, les résultats de l'HCUC et SCE. (Tableau 27)

Tableau 27 : Caractéristiques de survenue de la NF dans les différentes séries

	Notre étude 2018-2019	IPO 2015	HCUC 2004-2007	SCE 2005-2008
Patients (n)	37	66	110	1361
Patients NF (n)	34	54	87	469
Episodes fébrile (n)	57	73	154	812
Durée moyenne (jours)	4.45	-	-	-
Moyen d'âge (ans)	52	59.3	47.6	60
Sexe (%)	58.82% (F) 41.18% (M)	51.9% (M) 48.1% (F)	50.6% (F) 49.4% (M)	51% (M) 49% (F)
Hémopathies malignes				
Plus fréquent(%)	LAM (44.12%)	LLC (21.9%)	LAM (60%)	LAM (27.3%)
Moins fréquent (%)	LNH et LMC (2.94%)	HDK (11%)	HDK (10%)	LAL (8.7%)

IPO : Instituto Portugues de Oncologia (Porto, Portugal). ⁽⁹⁶⁾

HCUC: Hospital Clinico Universidad Católica, au (Santiago, Chili).

SCE: SINGLE CENTER EXPERIENCE (Szeged, Hungary). ⁽⁹⁷⁾

La NF est plus fréquente chez le sexe féminin dans notre série d'étude ce qui concorde avec les résultats de l'étude de HCUC, alors qu'une prédominance masculine a été notée dans les séries de IPO et SCE.

5.4.1. Documentation microbiologique des épisodes de NF:

Dans notre étude, 19 patients neutropéniques fébriles soit 55.88 % des cas, présentaient d'un foyer infectieux clinique sans documentation microbiologique ce qui se rapproche des résultats de la série d'étude de SCE (52.95%). (Tableau 28)

Tableau 28 : Fièvre d'origine inconnue dans les différentes séries d'études

	Notre étude 2018-2019	IPO 2015	SCE 2005-2008
Fièvre d'origine inconnue (%)	55.88%	42.5%	52.95%

Une documentation microbiologique était retrouvée pour 15 patients neutropéniques soit 44.12%. Dans la série d'étude de CHU Montevideo, Uruguay, 17 patients neutropéniques présentaient 44 épisodes fébriles avec documentation microbiologique, soit 59.3 % des cas et la série d'étude de IPO 25% des cas. ⁽⁹⁸⁾ (Tableau 29)

Tableau 29 : Fréquence de documentation microbiologique des infections dans différentes études

	Notre étude 2018-2019	IPO 2015	CHU Montevideo 2011-2012
Infection documentée (%)	44.12%	25%	59.3%

5.5.Résultats microbiologique :

La répartition des germes isolés de notre étude était comme suit : les BGN sont les plus fréquemment retrouvés, soit 58.82%, les CGP représentaient 35.29% et les levures 5.88% des cas.

Notre série concorde avec celle de l'IPO et l'HCUC avec un taux de BGN le plus élevé. Alors que dans l'étude de SCE, ce sont les CGP qui occupent la première place. (Tableau 30, figure 27)

Tableau 30 : Répartition des germes isolés dans différentes études

	Notre étude 2018-2019	IPO 2015	HCUC 2004-2007	SCE 2005-2008
Germes isolés :				
- BGN (%)	52.94%	66.7%	51%	32.9%
- CGP (%)	35.29%	33.3%	41%	67.1%
- Levures (%)	5.88%	-	8%	-

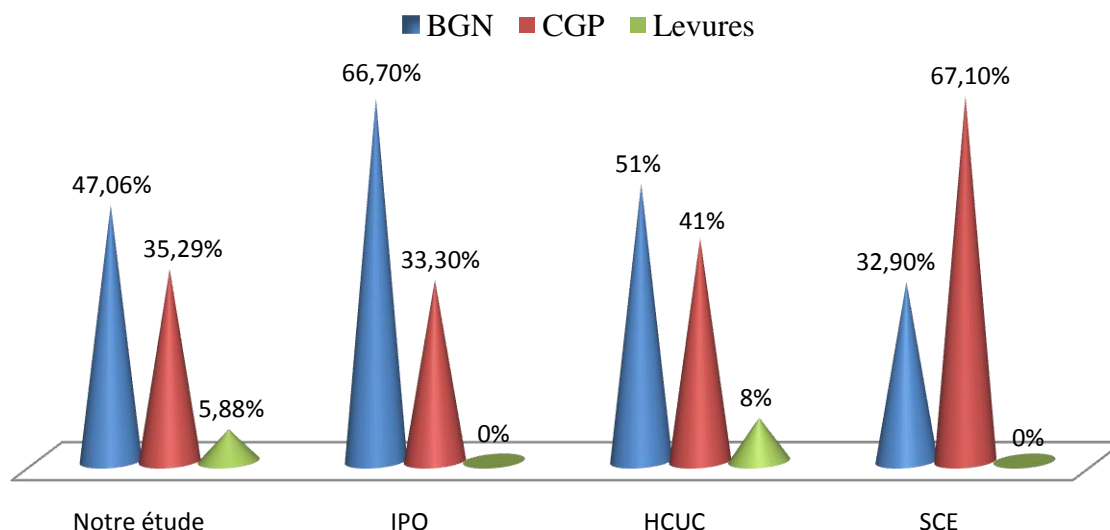


Figure 27 : Répartition des germes isolés dans les différentes études

D'après les résultats de différentes séries d'études (tableau 6), les plus fréquents des germes isolés sont des BGN dans l'étude d'IPO et HCUC ce qui concorde à notre résultat de notre série, contrairement de l'étude de SCE ; les CGP sont plus fréquents.

5.5.1. Fréquence des infections bactériennes :

Les infections bactériennes sont les plus fréquentes dans toutes les études ce qui similaire à notre étude.

5.6. Fréquence des germes isolés :

Dans notre étude, le germe le plus isolé était *Klebsiella pneumoniae* ce qui concorde l'étude d'IPO. (Tableau 31)

Tableau 31 : Fréquence des germes isolés (Notre étude et IPO)

Germes isolés de notre étude	n	%	Germes isolés d'IPO	n	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	17.64%	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	22.2%
<i>Escherichia coli</i>	2	11.76%	<i>Escherichia coli</i>	3	16.7%
<i>Enterobacter spp</i>	1	5.88%	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	11.1%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5.88%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	11.1%
<i>Streptococcus spp</i>	2	11.76%	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	5.55%
<i>Staph. aureus</i>	2	11.76%	<i>Staph. aureus</i>	1	5.55%
SCN	1	5.88%	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	5.55%
<i>Aerococcus viridans</i>	1	5.88%	<i>Staph. epidermidis</i>	1	5.55%

Levures	1	5.88%	Staph. haemolyticus	1	5.55%
BGN non identifié	1	5.88%	Streptococcus dysgalactiae	1	5.55%
Acinetobacter baumannii	1	5.88%	Streptococcus mitis	1	5.55%
BGN oxydatif	1	5.88%	-	-	-

5.7. Evaluation de l'antibiothérapie empirique :

Dans notre étude, l'évaluation de l'antibiothérapie d'après l'antibiogramme a montré qu'une adaptation a été efficace pour 5 cas, soit 33.33%. Pour les autres, a été non adaptés (c'est du probablement à une résistance), soit 66.67% des cas.

5.8. Etude des facteurs de risque de la survenue de l'infection :

Le type de l'hémopathie maligne a une influence statistiquement très significative sur la survenue d'infection ($p=0.001$). Ainsi, nous avons pu constater que la leucémie aigüe myéloïde (LAM) est l'hémopathie la plus concernée par le risque de complications infectieuses vu son profil évolutif rapide.

L'association entre le protocole de chimiothérapie et la survenue de l'infection a montré une différence statistiquement significative ($p=0,03$). Cela s'explique par le fait que certains protocoles sont plus lourds et plus toxiques.

5.9. Evolution des patients infectés :

Dans notre étude nous avons enregistré 15 décès soit 40.5% des cas, il s'agit de 07 cas de LAM, 04 cas de LAL, 02 cas de LLC, un cas de LMC et un cas de HDK. Parmi ces décès, 07 cas sont survenus suite à un état de choc septique, soit 46.67%. Comparé aux autres études, nous avons enregistré le plus grand taux de mortalité. (Tableau 32, figure 28) ⁽⁹⁹⁾ ⁽¹⁰⁰⁾

Tableau 32 : Comparaison des taux de mortalité dans les différentes études

	Notre étude	CHU Montevideo	Institut Bérgonié-France	CHU Tunisie	IPO Porto	CHU IbnRochd-Casablanca
Taux de mortalité	40.5%	23.5%	10.7%	22%	18.15%	35%

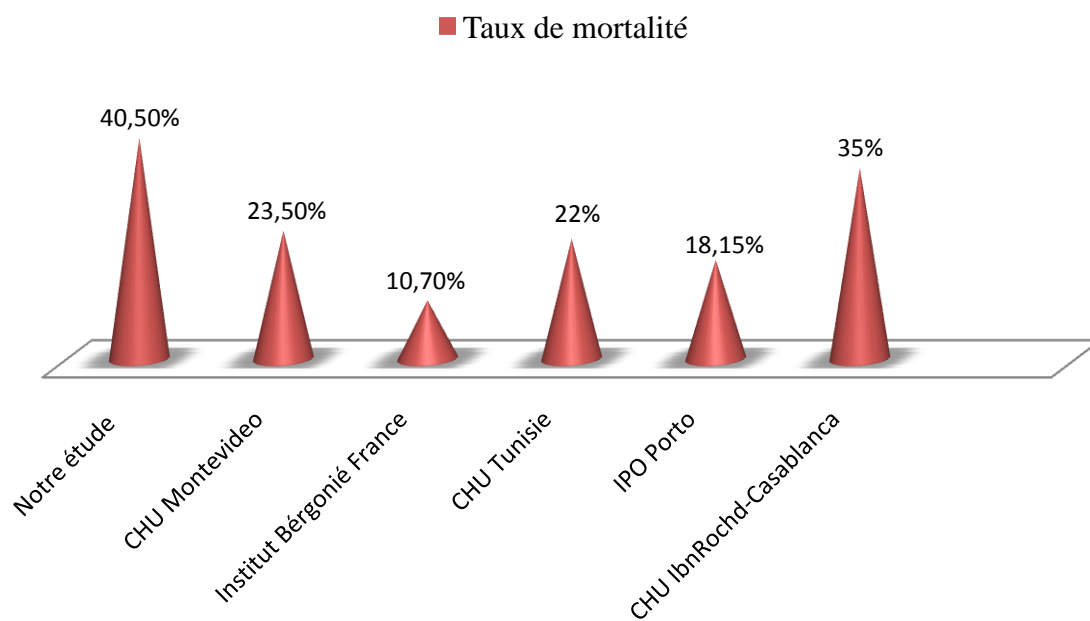


Figure 28 : Taux de mortalité dans les différentes études.

Biais

6. Biais :

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

- Dossiers de patients introuvables (pour 11 patients).
- L'hémogramme : chez beaucoup des patients, le taux de PNN n'était pas fourni par la FNS (problème de détection de taux de PNN=00).
- Manque de moyens au laboratoire de microbiologie pour l'identification des germes.
- Manque de moyens pour le diagnostic virologique et parasitologique, ce qui fait que la fièvre reste parfois d'origine inconnue.

Prélèvements faussement négatifs si une antibiothérapie probabiliste efficace est déjà mise en route.

C*onclusion*

Conclusion :

En oncohématologie, les patients présentent fréquemment des complications infectieuses graves (fongiques, virales, bactériennes et parasitaires), mettant en jeu leur pronostic vital.

La neutropénie fébrile est un tableau fréquent chez les patients atteints d'hémopathies malignes. La mise en évidence d'un agent microbien permet d'adapter le traitement anti infectieux aux données de l'antibiogramme.

Notre nous a permis d'avoir un aperçu sur les caractéristiques des complications infectieuses survenant chez les patients atteints d'hémopathies malignes au CHU de Tlemcen. Ainsi, nous avons pu relever données intéressantes : Dix-huit pour cent de nos patients (18 %), ont présenté des complications infectieuses, la LAM était l'hémopathie la plus concernée par le risque infectieux, les germes isolés étaient principalement des germes d'infections nosocomiales (BGN) et un nombre de décès était de 15 cas (7 cas avec choc septique), ces chiffres élevés de taux de mortalité imposent les recommandations suivantes :

- Le diagnostic précoce et l'instauration d'une stratégie thérapeutique prophylactique permettant de diminuer le risque de la survenue de ces complications infectieuses.
- La mise en œuvre d'un programme de prévention, la sensibilisation et la formation du personnel de santé pour la lutte contre les infections nosocomiales, éventuellement l'élaboration d'un consensus local d'antibiothérapie probabiliste en fonction des niches écologiques. Tout ceci, nécessite une étroite collaboration entre hématologues, microbiologistes et épidémiologistes. (Annexe 5)

Il serait vraiment intéressant de continuer cette étude en prospectif sur un nombre plus élevé d'échantillon pour aboutir à des résultats plus satisfaisants encore.

Bibliographie

Bibliographies :

1. J-P.N Mufuta.1, E.K. Gin: Les Hemopathies Malignes Lymphoïdes A Kinshasa, 1 Service de Biologie Médicale, Clinique Ngaliema et Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kinshasa, RMJ Vol.72 (2); June 2015.
2. Ledoux MP, Herbrecht R. Infections en hématologie. Neutropénies fébriles et infections bactériennes. EMC - Hématologie 2017;12(3):1-10 [Article 13-500-A-10].
3. BLOT, F. (2003). Pronostic des infections en oncohématologie Prognosis of infections in patients with solid tumors and hematologic malignancies. Réanimation, 12(3), 235–247. doi:10.1016/s1624-0693(03)00048-3
4. Cherkaoui S, Lamchahab M, Samira H, Zerouali K, Madani A, Benchekroun S, et al. Infections associées aux soins dans une unité d'hématologie-oncologie pédiatrique au Maroc. Santé Publique. 2014;26(2):199.
5. J.L. BLACHE 1, P. BERGER 2 : Aplasie fébrile, urgences 2007, chapitre 9, Unité de pathologies infectieuses et d'infectiovigilance, Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13273 Marseille cedex 09, France.
6. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. Clin Infect Dis 2004 ; 39 Suppl 1 : 1-6.
7. Catherine Cordonnier : Prophylaxie et traitements des complications infectieuses dans les hémopathies malignes, Service d'hématologie clinique, CHU Henri Mondor, 94000 Créteil, Hématologie, vol. 12, n° spécial 2, avril 2006.
8. Kerriou.H Mohammed B Nouara : thème sur Evaluation du risque infectieux en oncohématologie, faculté de médecine, département de pharmacie de TLEMEN, 02/07/2018.
9. Maynadié, M. (2011). Expositions professionnelles responsables d'hémopathie maligne. EMC - Hématologie, 6(3), 1–10.
10. La presse médicale : Etat des lieux de la prise en charge des hémopathies malignes en Algérie, Le 8 juil 2017 par A.S.L : <http://www.pressemedicale.com/actualites/etat-des-lieux-de-la-prise-en-charge-des-hemopathies-malignes-en-algerie>.
11. Julie Bruneau, Danielle Canioni : Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne, 03/01/17, Doi : 10.1016/S1773-035X(16)30418-X.

12. R. Wäsch, W. Digel, M. Lübbert: Précis d'hématologie et d'oncologie ; les hémopathies malignes : Leucémies aiguës, chap.7.1, page.413, ISBN-13 : 978-2-287-99341-1 Springer Paris 2011.
13. K. Heining-Mikesch, M. Lubbert : Précis d'hématologie et d'oncologie ; les hémopathies malignes Leucémies aiguës, chap.7.1.2, page.428, ISBN-13 : 978-2-287-99341-1 Springer Paris 2011.
14. C .Belanger : le livre de l'interne en hématologie ; Bruno Varet, 3ème édition : leucémie myéloïde chronique, page. 244, ISBN : 978-2-257-20467-7 ; Lavoisier 2012.
15. Norton Fausto Garfield: Maladie de Vaquez, page.64, ISBN : 6135989790, 9786135989793, Anim Publishing 5 août 2011
16. Ducloy-Bouthors, A.-S., &Wibaut, B. (2015). Thrombocytémie essentielle. Prise En Charge Des Maladies Rares En Anesthésie et Analgésie Obstétricales, 715–717.
17. J. Burger, J. Finke : Précis d'hématologie et d'oncologie ; les hémopathies malignes : Leucémies aiguës, chap.7.5.2, page.484, ISBN-13 : 978-2-287-99341-1 Springer Paris 2011.
18. Claudie Autrand, Jean Brière : Hématologie précis des maladies du sang, Tome 2, leucémies lymphoïdes chroniques, chap.7, page. 69, ellipses 1998.
19. X. Armoiry, G. Aulagner : pharmacie clinique pratique en oncologie, myélome multiple, chap.27, page.225, Elsevier Masson SAS, 2016.
20. De Michel Arock, Gilbert Chemla, Jean-Paul Chemla : Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec Logiciel ADH, maladie de hodgkin, page. 83, ISBN-13 : 978-77135-4 Springer-Verlag France, Paris 2008.
21. De Félix Reyes : Les lymphomes malins non hodgkiniens, page. 9, ISBN : 2-7420-0307-X ; John LibbeyEurotext, Paris 2000.Haut du formulaireBas du formulaire
22. Questel, F. (2011). Hémopathies malignes d'origine professionnelle. EMC - Pathologie Professionnelle et de l'Environnement, 6(3), 1–12.
23. SFH : Guide des analyses en hématologie, diagnostic des hémopathies malignes, chap.1, page. 21, ISBN : 978-2-294-75359-6, Elsevier Masson SAS 2018, France.
24. Caruba, T., &Jaccoulet, E. (2015). Chimiothérapie anticancéreuse. Pharmacologie et Thérapeutiques, 57–80.
25. Cancer Info : comprendre la chimiothérapie, déroulement de la chimiothérapie, 2008, Institut National du Cancer Service publications et diffusion 52, avenue André Morizet 92100 Boulogne-Billancourt.

26. Vuillet-A-Ciles, H., Lagarde, A., & Buxeraud, J. (2014). La chimiothérapie cytotoxique. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(540), 16–24.doi:10.1016/j.actpha.2014.09.005
27. Lansiaux A. Les antimétabolites. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 1263-1274. doi : 10.1684/bdc.2011.1476.
28. F. Ben Abid, A. Gazzah, A. Ousbane, M. Gutierrez, E. Brain : Les alkylants, De´ partement d'oncologie me´ dicale, centre Rene´ -Huguenin, 35, rue Dailly, F-92210 Saint-Cloud, France, 2007.
29. S. Bresch, V. Fassbender, L. Wei, M. Tichioni, L. Manonne, N. Mounier : Traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) par bendamustine dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) 2008 : a` propos de cinq cas, 2009.
30. Strasbourg, Pharmacologie DCEM3 «Les anticancéreux » - L. Monassier -2012.
31. Robert, J. (2007). Les poisons du fuseau. *Oncologie*, 9(11), 766–772.doi:10.1007/s10269-007-0697-y.
32. Jean-Louis Merlin : Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie, Dossier médicaments anticancéreux, - vol. 22 - n°2 - avril-mai-juin 2008.
33. P. Brice, Utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux en hématologie, Service d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France 2005.
34. Melle Lindsay Bastian, T H E S E Sur La Corticothérapie : Précautions D'emploi Et Conseils À L'officine. Étude Sur La Qualité De Vie De Patients Sous Corticothérapie Prolongée, 08 Juin 2015.
35. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *SeminHematol.* juill 2009;46(3):259-68.
36. Boissel, N., &Ducassou, S. (2017). Les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adolescent et du jeune adulte. Spécificités de la prise en charge. *Bulletin Du Cancer*, 104(7-8), 683–689.
37. Benabid, L., Desablens, B., Defosse, T., Malthieu, D., Milazzo, S., &Turut, P. (2005). Nouvelle approche thérapeutique du lymphome malin non hodgkinien orbitaire. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 28(7), 769–771.
38. Cymbalist, F. (2013). LLC: physiopathologie, diagnostic et approche thérapeutique. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2013(452), 61–71.
39. Turpin, A., Michot, J.-M., Kempf, E., Mazon, R., Dartigues, P., Terroir, M., ... Lazarovici, J. (2018). Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures. *Bulletin Du Cancer*, 105(1), 81–98.
40. Caruba, T., &Jaccoulet, E. (2015). Chimiothérapie anticancéreuse. *Pharmacologie et Thérapeutiques*, 57–80.

41. De EricFondrinier, Denis Pezet, Éric Gamelin : Prise en charge et surveillance du patient cancéreux, Elsevier Masson, Issy-les-moulineaux 2003, ISBN :2-294-01052-3.
42. Lavoisier SAS,BrunoVaret : le livre de l'interne en hématologie «3ème édition » 2012
43. S. Bommarta, A.Bourdinb : Infectious chest complications in haematological malignancies, (2013) 94, 193—201, Elsevier Masson SAS.
44. Poyart C, Morand P, Buzyn A. Etiologie des infections bactériennes chez les patients neutropéniques fébriles : rôle du laboratoire dans le diagnostic. La Presse Médicale 2004 ; 33 : 460-6.
45. Herbrecht R, Cordonnier C. Infections en hématologie 2011/2012.
46. Aymard M. Epidémiologie actuelle de l'herpès. Pathologie Biologie 2002 ; 50 :425-35.
47. Laurent R. Varicella-Zona. EMC-Médecine 2005 ; 2 : 276-83.
48. Gangneux J-P, Drogoul A-S. Infenctions fongiques invasives : nouvelles données épidémiologiques et écologiques. Hématologue 2008 ; 14 : 5-11. (1)
49. Varet B. Le livre de l'interne hématologie. Médecine-Sciences. Flammarion : Paris 2012 ; 3ème édition : 559-91. (2)
50. J. SAUT 1, M. ROUX 2, Prise en charge d'une neutropénie fébrile, Chapitre 105, Urgence 2011.
51. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52:e56-93.
52. Kridel R, Van Delden C, Calandra T, et al. Antibiothérapie empirique lors de la neutropénie fébrile. Rev Med Suisse 2008; 4:914-9.
53. Louise Cervetti, AlexisVallard : Prédiction de la gravité des neutropénies fébriles par le score de MASCC : une étude de cohorte rétrospective, 21 mars 2016.
54. F. Blot, Pronostic des infections en oncohématologie Prognosis of infections in patients with solid tumors and hematologic malignancies, Service de réanimation polyvalente, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France 7 janvier 2003.
55. DreMonique Goyette : la neutropénie fébrile, Le Médecin du Québec, volume 47, numéro 10, octobre 2012.
56. Durnaá B1, Dzierzanowska D: Infection in neutropenic cancer patients--etiology, microbiological diagnostics, treatment; WiadLek. 2006;59(7-8):506-11.

57. Poyart, C., Morand, P., & Buzyn, A. (2004). Étiologie des infections bactériennes chez les patients neutropéniques fébriles. *La Presse Médicale*, 33(7), 460–466.
58. P. Freres (1), E. Gonne (1), J. Collignon : Prise En Charge De La Neutropénie Fébrile Chez Le Patient Cancéreux, *Rev Med Liège* 2015; 70 : 4 : 195-200.
59. De Roland Mertelsmann, Monika Engelhardt, Dietmar P. Berger, Philippe Moreau : Précis d'hématologie et d'oncologie, Springer Shop, 2011.
60. J. Denaurois, Novitzky-Basso MJ Gill Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010.
61. JBH Santé : - Réflexions en Médecine Oncologique : Prise en charge ambulatoire des neutropénies fébriles N°29 - Tome 6 - avril 2009.
62. Dr Jean Donadieu : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique, Page : 1/57, 17 février 2009.
63. M. Merad-Taoufik : Neutropénie fébrile aux urgences, Service des urgences, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94800 Villejuif, France, *Journal Europe en des Urgences* 20 (2007) 37–42.
64. Drs Léonie Badertscher a, Hassen Damak : Prise en charge de la neutropénie fébrile, *Revue Médicale Suisse*, 2016 ; 12 : 1321-5
65. C. Even¹, L. Taillade^{1, 2}, J.-P. Spano¹ ; Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide : revue de la littérature, *Volume 97 • N° 5 • mai 2010*.
66. A. Cometta, O. Marchetti, Th. Calandra : Prise en charge de la neutropénie fébrile à bas risque, *CURRICULUM, Forum Med Suisse* No 6 5 février 2003 124.
67. Klastersky J. et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol*, 2006. 24 (25) : 4129-34
68. Géraldine Lavigne-Lissalde¹, Isabelle Diaz¹, Anne Arnaud¹ : Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles, *Spectra Biologie* n° 158 - Avril 2007.
69. Frédéric VIRET^{1, 2} Anthony GONÇALVES : G-CSF en oncologie, Département d'oncologie médicale, Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille Cedex 09, *Bull Cancer* 2006 ; 93 (5) : 463-71
70. Link H1: Antimicrobial prophylaxis and therapy in neutropenia, *Mycoses*. 2003;46 Suppl 2:21-32.
71. Micozzi A¹, Bucaneve G : Prophylaxis and treatment of bacterial infections: do we need new strategies, *Rev Clin Exp Hematol*. 2005 Dec;9(2):E4.

72. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 – 2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:709–18
73. Colombe Saillard¹, Antoine Sannini² : Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient d'onco-hématologie admis en réanimation, tome 102 > n84 > avril 2015, Elsevier Masson SAS.
74. Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:501—9.
75. GH Lyman K. Rolston How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract* 2010.
76. H. Link · A. Bhme · O. A. Cornely · K. Hffken O., Kern, W. V., Auner, H. W. (2003). Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Annals of Hematology*, 82(0), S105–S117.
77. DG Lee SY Kim Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med* 2011.
78. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730–52.
79. Moussaid Y, et al. Fièvre et cancer: éléments de diagnostic pour une prise en charge adaptée. *Rev Med Interne* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2012.10.368>
80. Martino, R., &Viscoli, C. (2006). Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *British Journal of Haematology*, 132(2), 138–154.
81. I. Sdiri, J.-P. Borello : Prise en charge d'une neutropénie fébrile en réanimation, 17/01/10, 13273 Marseille cedex 9, France Doi : 10.1016/B978-2-8101-0090-3.00098-0
82. Alp S1, Akova M2: Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance, *Ther Adv Infect Dis*. 2013 Feb;1(1):37-43.
83. C. Even¹, L. Taillade^{1, 2}, J.-P. Spano¹ ; Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide : revue de la littérature, Volume 97 • N° 5 • mai 2010.
84. C. Even¹, L. Taillade^{1, 2}, J.-P. Spano¹ ; Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide : revue de la littérature, Volume 97 • N° 5 • mai 2010.
85. Dr Didier Kamioner¹ : Réduction de la neutropénie et neutropénie fébrile En hématologie, onko + • Avril 2015 • vol. 7 • numéro 52.
86. Johanna N. Timmer-Bonte : Prevention of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia by Prophylactic Antibiotics Plus or Minus Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Small-

- Cell Lung Cancer: A Dutch Randomized Phase III Study, VOLUME 23 NUMBER 31 NOVEMBER 1 2005.
87. S Kelly, and D Wheatley: Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors, *British Journal of Cancer* (2009) 101.
 88. Nucci, M., & Anaissie, E. J. (2017). Prevention of Infections in Patients with Hematological Malignancies. *Neoplastic Diseases of the Blood*, 1047–1062. Doi:10.1007/978-3-319-64263-5_49
 89. Boada Burutaran, M., Guadagna, R., Grille, S., Stevenazzi, M., Guillermo, C., & Diaz, L. (2015). Results of high-risk neutropenia therapy of hematology–oncology patients in a university hospital in Uruguay. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37(1), 28–33. doi:10.1016/j.bjhh.2014.11.012.
 90. Costa, I.A., Chacim, S. and Mariz, J. (2018) Fever and Infection Prevalence in Hematology-Oncology Hospitalized Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Journal of Cancer Therapy*, 9, 231-241.
 91. De François Denis, Edouard Bingen, Christian Martin: bactériologie médicale techniques usuelles 2^{ème} édition, étude bactériologique des produits pathologique, 2011, Elsevier Masson SAS.
 92. Moueleu Ngalagou PT, Ngouadjeu Dongho Tsakeu E, Ngo Sack F, Eboumbou Moukoko EC, Konn Jolly Y, Luma H. Epidémiologie des hémopathies malignes recensent en milieu hospitalier au Cameroun. *Med Sante Trop* 2018 ; 28 : 61-66. doi : 10.1684/mst.2018.0759.
 93. Hanane Khalki : Profil Epidémiologique Et Diagnostique Des Hemopathies Malignes : Experience Du Laboratoire D'hematologie Du Chu Hassan Ii De Fes, Mai 2017.
 94. Troussard, X., Duchenet, V., Cornet, E., Mouchel, D., Malet, M., & Collignon, A. (2009). Épidémiologie des hémopathies malignes en Basse-Normandie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 57(3), 151–158. doi:10.1016 /j.respe.2009.02.204.
 95. Ricardo Rabagliati B., Gino Fuentes L: Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile, *Rev Chil Infect* 2009; 26 (2): 106-113.
 96. Costa, I.A., Chacim, S. and Mariz, J. (2018) Fever and Infection Prevalence in Hematology-Oncology Hospitalized Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Journal of Cancer Therapy*, 9, 231-241.
 97. Klára Piukovics¹, Gabriella Terhes²: Evaluation Of Bloodstream Infections During Chemotherapy- Induced Febrile Neutropenia In Patients With Malignant Hematological

- Diseases: Single Center Experience, Institute of Clinical Microbiology, University of Szeged, (2015) 3, pp. 199–204.
98. Matilde Boada Burutaran : Results of high-risk neutropenia therapy of hematology–oncology patients in a university hospital in Uruguay, *rev bras hematol hemoter.* 2015; 37(1):28–33.
99. Olaf Penack & Carolin Becker & Dieter Buchheidt: Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *93:1083–1095.* 2014; 13.
100. Gharbi O, Ben HadjHassen S, Kaabia N, Limam S, Hadj Amor M, Ben Fatma L, et al. Les neutropénies fébriles chimio-induites : à propos de 200 épisodes. *PatholBiol.* Mai 2008;56(3):154-7.

A*nnexes*

Annexes

Annexes 1 : Fiche de renseignement des patients en oncohématologie*Fiche de renseignement*

Fiche au service d'hématologie

Fiche N° :

 PATIENT(E) :

Nom :

Prénom :

Age:

Sexe : F M

Diagnostic :

.....

Date d'hospitalisation :

Entré le :/...../.....

Sortie le :/...../.....

 Renseignements cliniques :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

 Traitement :- **Chimiothérapie :** Oui Non- **Molécule :**

.....

.....

 Antibiothérapie : Oui, traité(e) par Non **Autre traitement :** **MEDECIN PRESCRIPTEUR :**

.....

.....

.....

 prélèvements :- **Résultats FNS :**

Date du prélèvement :/...../.....

 Hb : Plaquettes : GB : PNN : **Date d'apparition de la NF :**/...../..... **protocole de chimiothérapie :**

.....

.....

 Nombre de cures :

.....

Remarque :

.....
.....

Fiche au service de microbiologie :

Prélèvements :

N° :

Date du prélèvement : / /

Type du prélèvement :

Hémoculture pulmonaire

ECBU Sérologie

Autres :

.....

Germe isolé :

.....

.....

.....

Résultat de l'antibiogramme :

.....

.....

.....

Antibiothérapie adaptée :

.....

.....

.....

Evolution du malade :

.....

.....

.....

.....

.....

Remarque :

.....

.....

.....

.....

.....

Annexes 2 : Principaux médicaments utilisés lors des épisodes de neutropénies fébriles

Antibiotique	Posologie usuelle*	Métabolisme/Excrétion	Remarques
Carboxypénicillines <i>ticarcilline</i> (TICARPEN®)	maximum 15 g/j, en 3 à 6 injections	élimination rénale principalement sous forme active ; pas de métabolisme	indiqué chez l'enfant
<i>ticarcilline + acide clavulanique</i> (CLAVENTIN®)	12 à 15 g/j ; administration toutes les 8 heures (indiqué chez «l'immunodéprimé en hématologie»	élimination rénale	indiqué chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant
Uréidopénicillines <i>pipéracilline</i> (DAKOTA PHARM, PANPHARMA)	200 mg/kg/j, en 3 à 4 injections	élimination à 65 % dans les urines et 35 % dans la bile ; pas de métabolisme	indiqué chez l'enfant
<i>pipéracilline + tazobactam</i> (TAZOCILLINE®)	12 g/1,5 g par jour, en 3 injections, maximum 16 g/2 g par jour	tazobactam : métabolite bactériologiquement inactif, élimination rénale	indiqué chez l'enfant de plus de 12 ans ; indiqué dans les épisodes fébriles lors de neutropénies en bithérapie
Céphalosporines de troisième génération <i>céfotaxime</i> (CLAFORAN®)	3 g/j et jusqu'à 12 g/j	élimination rénale majoritaire	indiqué chez le nouveau-né, le prématuré, le nourrisson et l'enfant
<i>ceftazidime</i> (FORTUM®)	1 à 2 g toutes les 8 heures ou 4 g en IV continu	élimination rénale majoritaire	indiqué chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant
<i>ceftriaxone</i> (ROCÉPHINE®)	1 à 2 g par jour en une injection	élimination urinaire et biliaire	indiqué chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant
<i>cefpirome</i> (CEFROM®)	2 g toutes les 12 heures	élimination rénale majoritaire	indiqué dans les neutropénies fébriles
<i>céfépime</i> (AXÉPIM®)	2 g, 2 à 3 fois par jour	élimination rénale majoritaire	indiqué dans les neutropénies fébriles
Pénème <i>imipénème</i> (TIÉNAM®)	1 à 2 g/j en 3 à 4 perfusions	élimination rénale majoritaire	indiqué chez le nourrisson et l'enfant
Monobactam <i>aztréonam</i> (AZACTAM®)	2 à 3 g/j, et jusqu'à 6 à 8 g/j	élimination rénale majoritaire, faible métabolisation	pas d'allergie croisée avec les autres bêtalactamines

* chez le **patient adulte** aux fonctions rénale et hépatique normales

Annexes 2 : Principaux médicaments utilisés lors des épisodes de neutropénies fébriles (suite)

Antibiotique	Posologie usuelle*	Métabolisme/Excrétion	Remarques
Aminosides** <i>amikacine</i> (AMIKLIN®)	15 mg/kg/j, en 2 à 3 injections, maximum 1,5 g/j	élimination rénale majoritaire, faible élimination biliaire	indiqué chez le nourrisson et l'enfant
<i>tobramycine</i> (NEBCINE®)	3 mg/kg/j, en 3 injections, jusqu'à 5 mg /kg/j	élimination rénale	indiqué chez le nouveau-né, le prématuré, le nourrisson et l'enfant
<i>gentamicine</i> (GENTALLINE®)	3 mg/kg/j, en 2 à 3 injections	élimination rénale majoritaire	indiqué chez le nouveau-né, le prématuré, le nourrisson et l'enfant
<i>nétilmicine</i> (NÉTROMICINE®)	4 à 6 mg/kg/j, en 2 à 3 injections, jusqu'à 7,5 mg/kg/j	élimination rénale	indiqué chez le nouveau-né, le prématuré, le nourrisson et l'enfant
<i>isépamicine</i> (ISÉPALLINE®)	15 mg /kg/j en 2 injections	élimination rénale	indiqué chez l'enfant <i>indiqué dans les neutropénies fébriles</i>
Glycopeptides <i>vancomycine</i> (VANCOCINE®)	30 mg/kg/j soit 500 mg toutes les 6 heures ou 1 g toutes les 12 heures	élimination rénale	indiqué chez le nouveau-né, le prématuré, le nourrisson et l'enfant
<i>téicoplanine</i> (TARGOCID®)	dose d'attaque de 400 mg toutes les 12 heures pendant 1 à 4 jours, puis dose d'entretien de 400 mg/j	élimination rénale	indiqué chez le nourrisson et l'enfant
Anti-anaérobies <i>métronidazole</i> (FLAGYL®)	1 à 1,5 g/j en 2 à 3 perfusions	élimination rénale majoritaire	indiqué chez l'enfant
Fluoroquinolones <i>ciprofloxacine</i> (CIFLOX®)	400 mg, 2 à 3/j, jusqu'à 3 g/j	métabolisme hépatique modéré élimination rénale et biliaire	—
<i>ofloxacine</i> (OFLOCET®)	200 mg toutes les 12 heures, jusqu'à 600 mg/j	élimination rénale et biliaire, métabolisme hépatique très faible	—
Polyène <i>amphotéricine B</i> (FUNGIZONE®, ABELCET®, AMBISOME®)	0,5 à 1 mg/kg/j	élimination rénale et biliaire	indiqué chez l'enfant

* chez le **patient adulte** aux fonctions rénale et hépatique normales

** pas d'indication en monodose dans les épisodes fébriles des neutropénies.

Annexes 3 : Attitudes thérapeutiques envisageables lors d'un épisode de neutropénie fébrile en première ligne

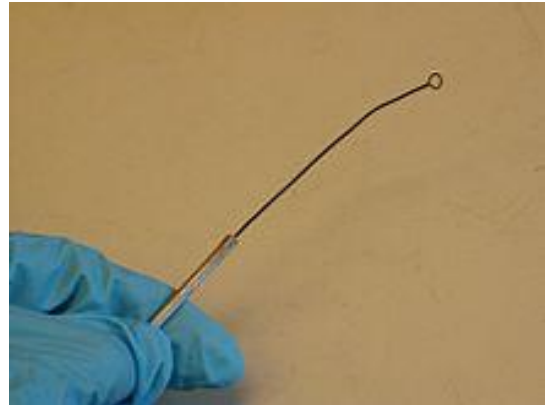
Traitements	Avantages	Inconvénients
<i>Bithérapie</i> Bêtalactamine (monobactam exclu) + aminoside	<ul style="list-style-type: none"> - efficacité démontrée - large spectre - synergie - rapidité de la bactéricidie (liée à l'aminoside) 	<ul style="list-style-type: none"> - peu d'activité sur certains CGP pour certaines bêtalactamines - toxicité potentielle des aminosides (oto et néphro-toxicité)
<i>Alternatives (en bithérapie)</i> <ul style="list-style-type: none"> - bêtalactamine + fluoroquinolone - aztréonam + aminoside - fluoroquinolone + aminoside 	<ul style="list-style-type: none"> - en cas d'insuffisance rénale - en cas d'allergie prouvée aux bêtalactamines - en cas d'allergie prouvée aux bêtalactamines 	association à un glycopeptide nécessaire pour mieux couvrir les CGP
<i>Trithérapie</i> <ul style="list-style-type: none"> - bêtalactamine + aminoside + glycopeptide 	<ul style="list-style-type: none"> - large spectre - diminution de la toxicité 	<ul style="list-style-type: none"> - peu d'action sur certains Gram positif* - pas de synergie - risque d'induction de résistances
<i>Monothérapie</i> Seulement certaines substances actives : ceftazidime, céfépime, cefpirome, imipénème	<ul style="list-style-type: none"> - large spectre - diminution de la toxicité 	<ul style="list-style-type: none"> - peu d'action sur certains Gram positif* - pas de synergie - risque d'induction de résistances

* sauf imipénème

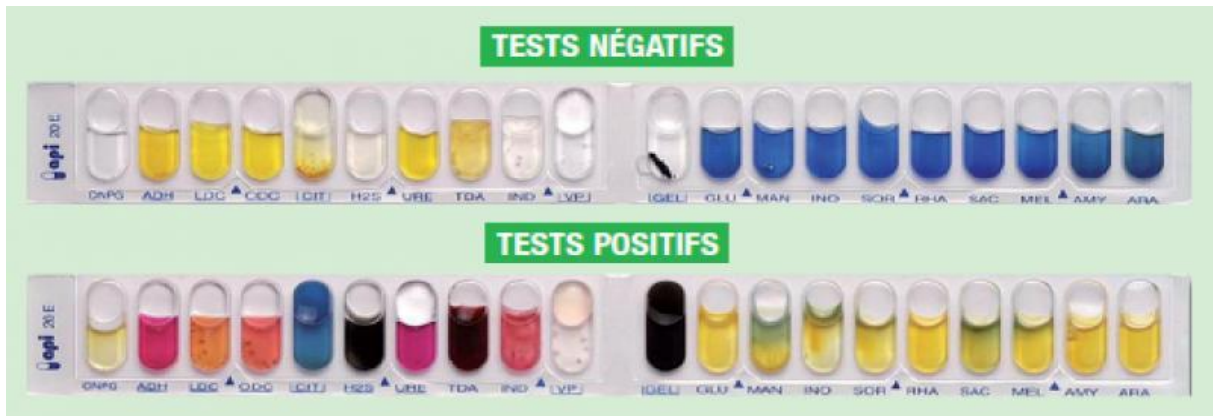
Annexe 4 : Matériaux utilisés dans le laboratoire de microbiologie



Flacon d'hémoculture



Anse de platine calibrée



Galleries biochimiques API



Antibiogramme



système de Versa TREK® (Hémoculture)

Annexe 5 : Actualités des Précautions standards à appliquer lors des soins à tout patient

Recommandations

Champ d'application et stratégie de mise en œuvre

- R1** Les précautions standard sont un ensemble de mesures visant à réduire le risque de transmission croisée des agents infectieux entre soignant, soigné et environnement, ou par exposition à un produit biologique d'origine humaine (sang, sécrétions, excréta...).
- R2** Les précautions standard constituent un socle de pratiques de base s'intégrant dans toute stratégie de prévention des infections associées aux soins et de maîtrise de la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques. Elles contribuent à la sécurité des soins (soignant/soigné) lors de la prise en charge d'un patient.
- R3** Le respect des obligations et recommandations vaccinales, associé aux précautions standard, contribue à la prévention de la transmission croisée des micro-organismes.
- R4** Mettre en œuvre les organisations et allouer les moyens nécessaires à la mise en place et l'observance des précautions standard.
- R5** Les précautions standard sont à appliquer pour tout soin, en tout lieu, pour tout patient quel que soit son statut infectieux, et par tout professionnel de santé.

Hygiène des mains

- R6** Lors des soins et en préalable à toute hygiène des mains :
- avoir les avant-bras dégagés,
 - avoir les ongles courts, sans vernis, faux-ongles, ou résine,
 - ne pas porter de bijou (bracelet, bague, alliance, montre).
- R7** Effectuer une hygiène des mains :
1. avant un contact avec le patient,
 2. avant un geste aseptique,
 3. après un risque d'exposition à un produit biologique d'origine humaine,
 4. après un contact avec le patient,
 5. après un contact avec l'environnement du patient.
- R8** La désinfection par friction avec un produit hydro-alcoolique est la technique de référence dans toutes les indications d'hygiène de mains en l'absence de souillure visible.

- R9** En cas de mains visiblement souillées, procéder à un lavage simple des mains à l'eau et au savon doux.

Équipements de protection individuelle

- R10** Prérequis : porter une tenue professionnelle propre, adaptée et dédiée à l'activité pratiquée.

- R11** Les équipements de protection individuelle (EPI) désignent les mesures barrières suivantes : port de gants, protection du visage (masque/lunettes), protection de la tenue. Utilisés seuls ou en association, les EPI protègent les professionnels de santé du risque d'exposition à des microorganismes:
- lors des contacts avec les muqueuses, la peau lésée,
 - en cas de contact ou risque de contact/projection/aérosolisation de produit biologique d'origine humaine.

Port de gants de soins

- R12** Porter des gants uniquement :
- en cas de risque d'exposition au sang ou tout autre produit biologique d'origine humaine, de contact avec une muqueuse ou la peau lésée,
 - lors des soins si les mains du soignant comportent des lésions cutanées
- R13** Mettre les gants juste avant le geste. Retirer les gants et les jeter immédiatement après la fin du geste.
- R14** Changer de gants :
- entre deux patients,
 - pour un même patient lorsque l'on passe d'un site contaminé à un site propre.

Protection de la tenue

- R15** Porter un tablier imperméable à usage unique lors de tout soin souillant ou mouillant ou exposant à un risque de projection ou d'aérosolisation de produit biologique d'origine humaine.
- R16** Porter une surblouse imperméable à manches longues à usage unique en cas d'exposition majeure aux produits biologiques d'origine humaine.
- R17** Mettre la protection juste avant le geste, l'éliminer immédiatement à la fin d'une séquence de soins et entre deux patients.

Protection du visage

- R18** Porter un masque à usage médical et des lunettes de sécurité ou un masque à visière en cas de risque d'exposition par projection ou aérosolisation à un produit biologique d'origine humaine.

Hygiène respiratoire

- R19** Faire porter un masque à toute personne (patient, résident, visiteur, professionnel de santé, intervenant extérieur, aidant...) présentant des symptômes respiratoires de type toux ou expectoration.
- R20** Utiliser un mouchoir à usage unique pour couvrir le nez et la bouche lors de toux, éternuement et le jeter immédiatement après usage. En l'absence de mouchoir, tousser ou éternuer au niveau du coude ou en haut de la manche plutôt que dans les mains.
- R21** Réaliser une hygiène des mains après contact avec des sécrétions respiratoires ou des objets contaminés. Ne pas toucher les muqueuses (yeux, nez, bouche) avec des mains contaminées.
- R22** Mettre en place une information sur les mesures d'hygiène respiratoire à prendre et mettre à disposition le matériel nécessaire (masques, mouchoirs jetables...) dans les lieux stratégiques.

Prévention des accidents avec exposition au sang ou tout produit biologique d'origine humaine

- R23** Pour les soins utilisant un objet perforant :
- porter des gants de soins,
 - utiliser les dispositifs médicaux de sécurité mis à disposition,
 - après usage :
 - ne pas recapuchonner, ne pas plier ou casser, ne pas désadapter à la main,
 - si usage unique : jeter immédiatement après usage dans un conteneur pour objets perforants adapté, situé au plus près du soin, sans dépose intermédiaire, y compris lors de l'utilisation de matériel sécurisé,
 - si réutilisable : manipuler le matériel avec précaution et procéder rapidement à son nettoyage et sa désinfection.
- R24** Pour les soins exposant à un risque de projection/aérosolisation, porter des équipements de protection individuelle de manière adaptée (protection du visage, de la tenue, port de gants si peau lésée).
- R25** Mettre en oeuvre des procédures et des techniques limitant les risques d'accident avec exposition au sang ou à tout produit biologique d'origine humaine dans les secteurs où sont pratiqués des actes/gestes à risque élevé (bloc opératoire, odontologie, laboratoire...).
- R26** La conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang doit être formalisée, actualisée et accessible à tous les intervenants dans les lieux de soins.

Gestion des excréta

- R27** Porter des équipements de protection individuelle de manière adaptée (port de gants de soins, protection de la tenue) et respecter l'hygiène des mains lors de la gestion des excréta (urines, selles, vomissures).

R28 Éviter les procédures manuelles de vidange et d'entretien des contenants et proscrire leur rinçage (ni douche, ni douchette) en raison du risque d'aérosolisation.

R29 Manipuler avec des équipements de protection individuelle adaptés tout matériel (dispositif médical, linge, déchet...) visiblement souillé ou potentiellement contaminé par du sang ou tout autre produit biologique d'origine humaine.

R30 Matériel ou dispositif médical réutilisable :

- avant utilisation, vérifier que le matériel a subi une procédure d'entretien appropriée au niveau requis (non critique, semi-critique, critique),
- après utilisation, nettoyer et/ou désinfecter le matériel avec une procédure appropriée.

R31 Procéder au nettoyage et/ou à la désinfection de l'environnement proche du patient (table de chevet, adaptable, lit...), des surfaces fréquemment utilisées (poignées de porte, sanitaires...) ainsi que des locaux (sols, surfaces) selon des procédures et fréquences adaptées.

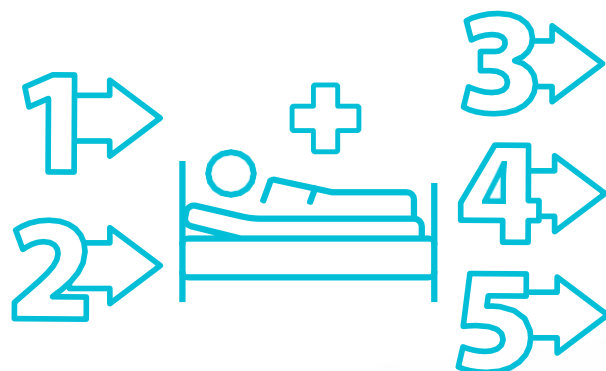
R32 Linge sale et déchets : évacuer au plus près du soin dans un sac fermé et selon la filière adaptée.

Hygiène des mains

Lors des soins et en préalable à toute hygiène des mains :

- avoir les avant-bras dégagés,
- avoir les ongles courts, sans vernis, faux ongles ou résine,
- ne pas porter de bijou (bracelet, bague, alliance, montre).

R6



La désinfection par friction avec un produit hydro-alcoolique est la technique de référence dans toutes les indications d'hygiène des mains en l'absence de souillure visible.

R7

Effectuer une hygiène des mains :

1. avant un contact avec le patient,
2. avant un geste aseptique,
3. après un risque d'exposition à un produit biologique d'origine humaine,
4. après un contact avec le patient,
5. après un contact avec l'environnement du patient.

R8



R9

En cas de mains visiblement souillées, procéder à un lavage simple des mains à l'eau et au savon doux.

PHA

Schéma de la technique du lavage des mains.

0



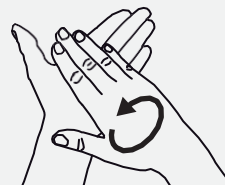
Mouiller les mains abondamment ;

1



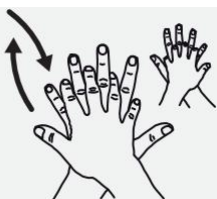
Appliquer suffisamment de savon pour recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner ;

2



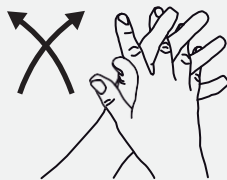
Paume contre paume par mouvement de rotation ;

3



Le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume de la main droite, et vice versa ;

4



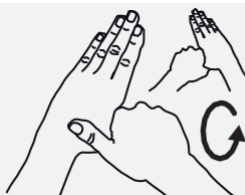
Les espaces interdigitaux, paume contre paume et doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière ;

5



Le dos des doigts dans la paume de la main opposée, avec un mouvement d'aller-retour latéral ;

6



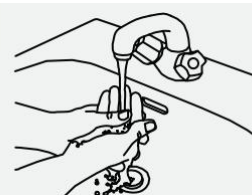
Le pouce de la main gauche par rotation dans la main droite, et vice versa ;

7



La pulpe des doigts de la main droite dans la paume de la main gauche, et vice versa ;

8



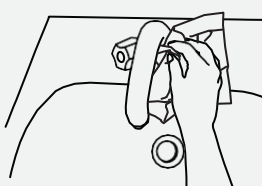
Rincer les mains à l'eau ;

9



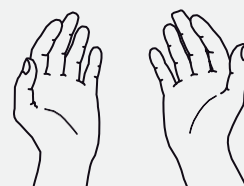
Sécher soigneusement les mains à l'aide d'un essuie-mains à usage unique ;

10



Fermer le robinet à l'aide du même essuie-mains ;

11



Vos mains sont propres et prêtes pour le soin.

Durée du savonnage : 15 secondes minimum.

Équipements de protection individuelle

Les équipements de protection individuelle (EPI) désignent les mesures barrières suivantes : port de gants, protection du visage (masque/lunettes), protection de la tenue. Utilisés seuls ou en association, les EPI protègent les professionnels de santé du risque d'exposition à des micro-organismes :

- lors des contacts avec les muqueuses, la peau lésée,
- en cas de contact ou risque de contact/projection/aérosolisation de produit biologique d'origine humaine.

R10

Prérequis :
porter une tenue professionnelle propre, adaptée et dédiée à l'activité pratiquée.

R11

Port de gants de soins

Porter des gants uniquement :

- en cas de risque d'exposition au sang ou tout autre produit biologique d'origine humaine, de contact avec une muqueuse ou la peau lésée,
- lors des soins si les mains du soignant comportent des lésions cutanées.

R12

Mettre les gants juste avant le geste.

Retirer les gants et les jeter immédiatement après la fin du geste.

R13

R14

Changer de gants :

- entre deux patients,
- pour un même patient lorsque l'on passe d'un site contaminé à un site propre.

R15

Porter un tablier imperméable à usage unique lors de tout soin souillant ou mouillant ou exposant à un risque de projection ou d'aérosolisation de produit biologique d'origine humaine.

R16

Porter une surblouse imperméable à manches longues à usage unique en cas d'exposition majeure aux produits biologiques d'origine humaine.

R17

Mettre la protection juste avant le geste, l'éliminer immédiatement à la fin d'une séquence de soins et entre deux patients.

R18

Porter un masque à usage médical et des lunettes de sécurité ou un masque à visière en cas de risque d'exposition par projection ou aérosolisation à un produit biologique d'origine humaine.

Protection du visage

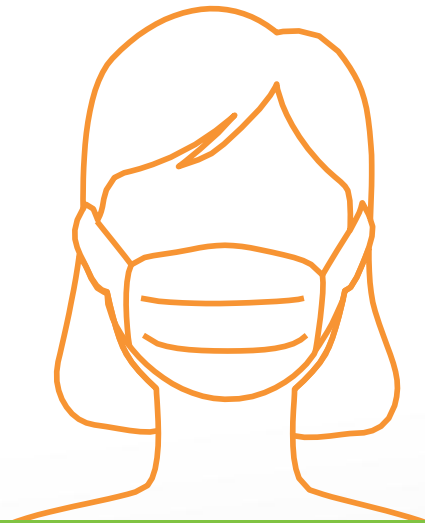
Protection de la tenue



Hygiène respiratoire

Faire porter un masque à toute personne (patient, résident, visiteur, professionnel de santé, intervenant extérieur, aidant...) présentant des symptômes respiratoires de type toux ou expectoration.

R19



Utiliser un mouchoir à usage unique pour couvrir le nez et la bouche lors de toux, éternuement et le jeter immédiatement après usage.

En l'absence de mouchoir, tousser ou éternuer au niveau du coude ou en haut de la manche plutôt que dans les mains.

R20



Réaliser une hygiène des mains après contact avec des sécrétions respiratoires ou des objets contaminés. Ne pas toucher les muqueuses (yeux, nez, bouche) avec des mains contaminées.

R21



Mettre en place une information sur les mesures d'hygiène respiratoire à prendre et mettre à disposition le matériel nécessaire (masques, mouchoirs jetables...) dans les lieux stratégiques.

R22



Résumé

Résumé

Objectif: En oncohématologie, les manifestations cliniques des hémopathies malignes et l'agressivité des traitements cytotoxiques (chimiothérapie, thérapie ciblée ou radiothérapie) augmente le risque d'infections liées à la neutropénie fébrile, celle-ci est une cause majeure de morbidité et de mortalité. L'objectif de ce travail est de déterminer la prévalence de survenue des complications infectieuses au niveau du service d'hématologie clinique au CHU et CAC de Tlemcen.

Matériels et Méthodes : Nous avons mené une étude descriptive rétro-prospective des épisodes infectieux survenus à la suite d'un traitement cytotoxique chez 203 patients suivis pour une hémopathie maligne et âgés de plus de 16 ans, en consultant les dossiers des malades.

Résultats : 18% ont présenté des complications infectieuses. Le type d'hémopathies malignes a une influence sur la survenue de l'infection, ainsi 45.9% des LAM ont présenté des infections pendant la période de notre étude. La neutropénie fébrile était présente chez 91.9 % des patients et le nombre des épisodes fébriles était en totalité 57 épisodes. Seulement 44.12% des patients ont bénéficié de la documentation microbiologique. Les infections bactériennes sont les plus fréquentes, les germes isolés les plus fréquents étaient les BGN. L'incidence de décès était de 40.5% (46.67% des cas dus à choc septique).

Conclusion : La surveillance des infections en oncohématologie est primordiale car elle permet de déterminer les axes de prévention nécessaires à la lutte et à par conséquent à la diminution de la morbidité et de mortalité.

Mots clés : Prophylaxie – hémopathie maligne – chimiothérapie – antibiothérapie – infection.

Abstract

Objective: In oncohematology, the clinical manifestations of hematological malignancies and the aggressiveness of cytotoxic treatments (chemotherapy, targeted therapy or radiotherapy) increase the risk of infections related with febrile neutropenia, this last is a major reason of morbidity and mortality. The main objective of this work is to determine the prevalence of infectious complications occurrence at the service of clinical hematology at CHU and CAC of Tlemcen.

Materials and methods: We conducted a retro-prospective descriptive study of infectious episodes following cytotoxic treatments in 203 patients followed for hematologic malignancies and over the age of 16 years, by consulting the files of the patients.

Results: 18% of patients had infectious complications. The type of hematologic malignancies has an influence on the occurrence of infection, so 45.9 % of AML presented infections during the period of our study. Febrile neutropenia was present in 91.9% of patients and the number of febrile episodes was in totality 57 episodes. Only 44.12% of patients benefited of the microbiological documentation. Bacterial infections are the most frequent; the most isolated germs were BGN. The incidence of deaths was 40.5% (46.67% of them with septic shock).

Conclusion: The surveillance of infections in oncohaematology is primordial because it allows determining the axes of prevention that's necessary to resist and consequently to the decrease of morbidity and mortality.

Key words: Prophylaxis - hematological malignancy – chemotherapy – antibiotic – infection.

المخلص

الهدف : في علم الدم و الأورام، تؤدي أورام الدم الخبيثة و عدوانية العلاج السام للخلايا (العلاج الكيميائي، العلاج الموجه أو العلاج الإشعاعي) إلى زيادة خطورة الاصابة بالعدوى المرتبط بقله العدلات الحمويه التي هي السبب الرئيسي بارتفاع عدد المرضى والوفيات. الهدف من هذا العمل هو تحديد مدى انتشار المضاعفات المعديه على مستوى قسم امراض الدم للمركز الاستشفائي الجامعي ومركز ضد السرطان بتلمسان.

المواد والطرق: اجرينا دراسه وصفيه محتمله لحالات العدوى الناتجه عن استخدام العلاج السام للخلايا والمسجله عند 203 مريضاً فوق سن 16 عاماً مصابون بورم الدم الخبيث وتحت العلاج الكيميائي ومن خلال ملفات المرضى.

النتائج: 18% من المرضى أصيبوا بالمضاعفات المعديه، نوع اورام الدم الخبيثه لها تأثير في حدوث العدوى حيث تصدر سرطان الدم النخاعي الحاد الاكثر تعرضاً لهذه المضاعفات المعديه بنسبه 45.9%. نسبة المرضى بقله العدلات الحمويه خلال دراستنا كانت 91.9% و عدد حالات العدوى الحمويه كانت 57 حاله فقط 44.12% من المرضى استفادوا من تعريف الكائنات الحية الدقيقة المسببة للعدوى حيث كانت العدوى البكتيرية أكثر نسبة والجراثيم الأكثر عز لأهم الجرام العصوية السلبية. نسبة عدد الوفيات 40.5% (46.67% من الوفيات بسبب اضطرابات الدورة الدموية الحاد).

الخلاصة: إن مراقبه العدوى في علم الدم والأورام تعتبر أساسيه لأنها تسمح لنا بتحديد محاور للحماية التي هي ضرورية للحد من العدوى و انخفاض في عدد المرضى والوفيات.

الكلمات الرئيسية: وقاية – الورم الدموي الخبيث – العلاج الكيميائي – مضاد حيوي – العدوى.