



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N° 297

**Prévalence et évolution des infections fongiques  
invasives chez les patients atteints de leucémie  
aigue myéloblastique au CHU Mohammed VI de  
Marrakech**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 /07 /2024

PAR

**Mme. SALMA LEMDARKI**

Née le 03 MAI 1998 à Azilal

**Médecin interne du CHU Mohamed VI de Marrakech**

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**MOTS-CLÉS :**

Infection fongique invasive – Leucémie aigue myéloblastique – Chimiothérapie –  
Neutropénie – Aspergillose pulmonaire invasive – Candidémie

**JURY**

<b>Mr.</b>	<b>I. TAZI</b> Professeur d'Hématologie clinique	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme.</b>	<b>F. LAHLIMI</b> Professeur d'Hématologie clinique	<b>RAPPORTEURE</b>
<b>Mme.</b>	<b>N. SORAA</b> Professeur de Microbiologie-Virologie	} <b>JUGES</b>
<b>Mr.</b>	<b>A. RAISSI</b> Professeur d'Hématologie clinique	



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ  
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ  
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ  
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ  
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

سورة الأختاف



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



# *Serment d'hippocrate*

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

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





**LISTE DES PROFESSEURS**



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyenne à la Recherche et la Coopératio : Pr. Hanane RAISS  
Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGU

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie

11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire

36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale



61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anésthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOOUSS Youssef	P.E.S	Anésthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale

86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie–obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie–orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie–réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie–orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie–embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie–réanimation

136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
150	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
153	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
154	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)

160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophthalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie

169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie

185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
205	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
206	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
207	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ass	Pédiatrie
208	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
209	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale

210	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
211	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
212	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
213	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
214	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
215	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
216	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
217	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
218	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
219	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
220	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
221	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
222	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
223	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
225	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
226	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
227	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie

235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique



260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophthalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
271	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
272	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
273	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
274	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
275	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
276	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
277	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
278	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
279	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
280	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
281	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
282	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie
283	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
284	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie

285	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
286	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
287	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
288	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
289	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
290	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
291	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
292	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
293	BENDAOUZ Layla	Pr Ass	Dermatologie
294	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
295	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
296	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
297	HOUMAZID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
299	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
300	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
302	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
303	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
304	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
305	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
306	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
307	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie
308	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
309	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie

310	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
311	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
312	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
313	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
314	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
315	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
317	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
318	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
319	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
320	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
321	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
322	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
323	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
324	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
325	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
326	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
327	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
328	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
329	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
330	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
331	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
332	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
333	JENDOUI Omar	Pr Ass	Urologie
334	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique

335	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
336	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
337	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
338	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
339	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
340	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
341	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
342	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
343	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
344	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

**LISTE ARRETEE LE 09/01/2024**



# DÉDICACES



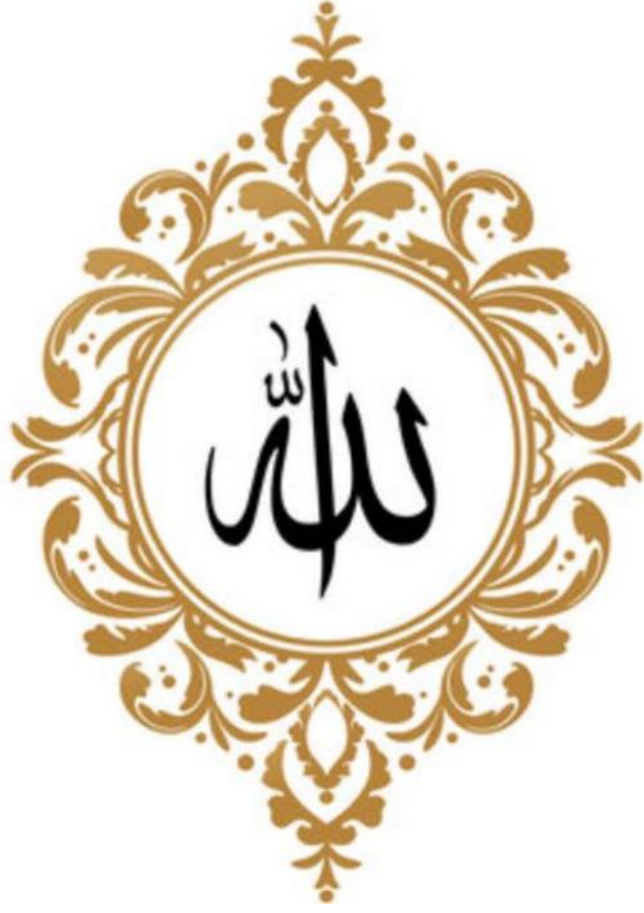
*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots  
qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer ma grati-  
tude, Mon amour, mon respect, et ma recon-  
naissance.*

*Aussi, c'est tout simplement que ...*



*Je dédie cette thèse*



وأنوار الثمام لنا تجلت... ولولا الله ما كنا وصلنا

الحمد لله على عطائه، الحمد لله على رزقه، الحمد لله على آلائه، الحمد لله على نعمائه، الحمد لله حمد الشاكرين والشكر لله شكر الحامدين

الحمد لله الذي بنعمته نتم الصالحات

الحمد لله على تحقيق حلم أمس، والحمد لله على كل ما هو آتٍ

الحمد لله أولاً وآخرًا، الحمد لله أداءً وقضاءً، الحمد لله صباح مساءً، الحمد لله على التخرج تميزًا وتفوقًا

## *À la mémoire de ma mère, Malika Seroukh*

*Maman, même si je ne t'ai jamais vue de toute ma vie, même si je n'ai aucun souvenir gravé dans ma mémoire, sauf dans les photos... Tu as été et restes toujours ma source d'inspiration... et mon modèle supérieur que je souhaite imiter...*

*Maman, je ne t'ai connue que par les paroles des autres à ton sujet, même si elles étaient rares... Elles ont suffi pour que je t'aime d'un amour incomparable... J'espère que tu es fière de moi, où que tu sois... J'espère te retrouver au Paradis, in-challah.*

*À toi, ma mère, je dédie ce travail...*

## *À mon père, Mohamed Lemdarki*

*Tous les mots du monde ne sauraient suffire à exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je ressens envers vous pour les innombrables efforts et sacrifices que vous avez consentis sans relâche pour mon instruction et mon bien-être. Depuis le premier jour, vous avez été mon pilier, ma source d'inspiration et mon exemple à suivre.*

*Chaque pas que j'ai fait sur le chemin de l'éducation a été pavé par votre dévouement inébranlable. Vous avez sacrifié vos propres désirs et aspirations pour me donner les meilleures chances de réussir dans la vie. Vos encouragements constants et votre soutien inconditionnel m'ont donné la confiance nécessaire pour poursuivre mes rêves les plus audacieux.*

*J'espère sincèrement avoir répondu, ne serait-ce qu'en partie, à vos attentes en moi. Chaque réussite que j'ai accomplie est le reflet de votre amour infini et de votre guidance sage.*

*Je vous dédie ce travail comme modeste témoignage de mon profond amour et de mon respect illimité pour vous, et j'espère réaliser, aujourd'hui un de vos rêves et être digne de porter votre nom...*

## *À ma belle-mère, Fatima Ougoujl*

*Trouver les mots pour exprimer toute la gratitude que je ressens envers toi est une tâche difficile, car ton amour et ta générosité ont été une source infinie de lumière dans ma vie. Je suis fière et reconnaissante d'avoir la chance d'être considérée comme ta fille.*

*Ta noblesse d'âme et ta bonté sans limites ont façonné mon existence de manière profonde et significative. À travers tes actions désintéressées et ton dévouement constant, tu as démontré ce que signifie vraiment être une mère aimante et dévouée. Chaque geste, chaque sourire, chaque parole de réconfort témoigne de l'immensité de ton amour.*

*Ce travail que je te dédie est bien plus qu'une simple expression de gratitude ; c'est un hommage sincère aux énormes sacrifices que tu as consentis pour assurer mon bien-être et mon bonheur. Tu as donné sans compter, sacrifiant tes propres besoins et désirs pour veiller sur moi et m'entourer d'amour.*

*Que Dieu tout puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te combler à mon amour.*

*{بي در محمما کما ريباني صغير}*



### **À ma soeur, Sara**

*Tu es bien plus qu'une grande sœur pour moi ; tu es ma boussole, ma lumière. Depuis le premier jour, tu as été là, inconditionnellement, me guidant à travers les méandres de la vie et m'encourageant à atteindre mes rêves les plus fous.*

*Dans le parcours tortueux de mes études en médecine, tu as été ma principale source de soutien. Ton encouragement constant et ta confiance en mes capacités m'ont donné la force nécessaire pour persévérer lorsque les défis semblaient insurmontables. Ta présence à mes côtés m'a rappelé que je n'étais jamais seule, même dans les moments les plus éprouvants.*

*Sara, tu es un exemple de force, de gentillesse et de dévouement. Ta générosité d'esprit et ton amour sans faille ont illuminé ma vie de mille façons, et je suis profondément reconnaissante de t'avoir comme sœur.*

*Que notre lien fraternel continue à se renforcer au fil des ans, et que nous puissions toujours compter l'une sur l'autre, peu importe ce que l'avenir nous réserve.*

### **À ma soeur, Majda**

*Dans le parcours de ma vie, tu as été bien plus qu'une sœur ; tu as été ma complice, ma confidente et ma source de sagesse. Ta gentillesse innée et ta sagesse bien au-delà de ton âge ont toujours été un phare dans les moments sombres.*

*Majda, tu es un rayon de lumière dans ma vie, apportant avec toi une douceur et une bienveillance qui illuminent même les jours les plus sombres.*

*En dédiant cette thèse à toi, je veux reconnaître et honorer l'impact profond que tu as eu sur moi. Que ces mots témoignent de mon admiration pour ta générosité et de mon amour inconditionnel pour toi.*

*Que ta vie soit remplie de bonheur et de réussite, car tu mérites tout cela et bien plus encore.*

### **À ma soeur, Chaïma**

*Dans le récit de ma vie, tu occupes une place spéciale, bien au-delà de celle d'une simple sœur. Ta présence est une source de lumière et de force. Ta personnalité forte et ton caractère déterminé sont des aspects de toi qui m'impressionnent et me motivent chaque jour. Ta capacité à ne pas rester silencieuse, à te défendre avec courage et à faire entendre ta voix est une qualité rare et admirable.*

*Mais au-delà de ta force extérieure, tu as un cœur aussi grand que l'univers. Ta gentillesse et ta compassion envers les autres sont des témoignages de ta belle âme.*

*En te dédiant cette thèse, je veux honorer toutes les merveilleuses qualités qui font de toi la personne extraordinaire que tu es. Que ces mots expriment l'amour profond que j'ai pour toi et la gratitude que je ressens de t'avoir comme sœur et amie.*

### **À mes adorables petits frères, Chadî et Salah**

*Votre espièglerie et votre charme sont une source constante de joie dans ma vie. Que votre chemin vers l'avenir soit aussi captivant que vos aventures enfantines.*

*Cette thèse est une humble dédicace à votre jeunesse prometteuse, avec l'espoir que vous atteindrez des sommets élevés dans tous vos efforts à venir.*

### **À mes adorables nièces, Amira et Ines**

*Vous êtes les étoiles qui illuminent ma vie de tante, apportant avec vous une joie pure et une douceur infinie. Merci de m'avoir donné l'opportunité d'être une part de vos vies, une tante fière et aimante.*

*Amira et Ines, vous êtes des enfants merveilleux, remplis de curiosité et de charme.*

*Que votre avenir soit aussi lumineux que votre sourire, et que vous atteigniez des sommets élevés dans tous vos accomplissements.*

### *À ma sœur de cœur, Rajae*

*Depuis nos premiers pas hésitants à l'école jusqu'à nos années universitaires, tu as été la lumière qui a éclairé mon chemin, ma source de réconfort dans les moments sombres, et mon rocher dans les tempêtes de la vie. Avec toi, chaque instant est un trésor, chaque rire une symphonie et chaque épreuve une leçon d'amour et de courage.*

*Nos 16 années d'amitié ont été une aventure merveilleuse, ponctuée de souvenirs inoubliables, de fous rires interminables, et de moments de complicité où le temps semblait suspendu. Les éclats de nos rêves ont illuminé le ciel nocturne, et nos cœurs ont battu à l'unisson dans la symphonie de l'amitié.*

*Chaque jour passé à tes côtés est un cadeau précieux, un trésor que je chéris plus que tout au monde. Ta présence dans ma vie a été un baume pour mon âme, un rappel constant de la beauté et de la bonté qui existent dans ce monde. Tu as un cœur aussi vaste que l'océan, où l'amour coule à flots, pur et inconditionnel.*

*En dédiant cette thèse à toi, ma chère amie, je veux te remercier pour toutes les fois où tu as été ma lumière dans l'obscurité, ma force dans la faiblesse, et mon inspiration dans la stagnation. Que ces mots soient le reflet de l'amour immense que je ressens pour toi, et de la gratitude infinie que j'ai pour notre amitié qui défie le temps et l'espace.*

*Puissions-nous continuer à écrire les chapitres les plus beaux de nos vies ensemble, main dans la main, cœur à cœur, pour l'éternité.*

### *A mon cher, Souphian*

*Dans le livre de ma vie, tu es la plus belle des pages, celle où l'amour s'écrit en lettres d'or. Depuis que tu as illuminé ma vie de ta présence, elle s'est transformée en un jardin secret où chaque fleur reflète notre amour inébranlable, chaque jour est devenu une symphonie de bonheur et d'émerveillement. Tu as su éclairer mes jours les plus sombres de ta lumière et remplir mon cœur de joie infinie. Cette thèse est le témoignage de notre amour, de notre soutien mutuel et de notre complicité.*

*Merci d'avoir rendu ma vie plus belle et fleurie de ton amour.*

### *À ma chère tante, Amína*

*Tu es bien plus qu'une tante pour moi ; tu es ma deuxième maman, celle qui a toujours été là pour moi avec un cœur aussi grand que l'univers. Ton amour inconditionnel et ta gentillesse ont été des piliers constants dans ma vie, m'apportant réconfort, soutien et inspiration.*

*Ta générosité sans borne et ton dévouement envers ceux que tu aimes sont des exemples de pureté et de bonté que je chéris profondément. Tu donnes sans compter, offrant ton amour et ton soutien à chaque étape de ma vie, sans jamais rien attendre en retour.*

*En dédiant cette thèse à toi, ma chère tante Amína, je veux te rendre hommage pour tout ce que tu as fait pour moi. Que ces mots témoignent de l'amour et de la gratitude que j'ai pour toi, et de la profonde admiration que j'ai pour la personne extraordinaire que tu es.*

### ***A ma chère amie, Oumayma***

*En cette étape importante de ma vie, je tiens à rendre hommage à une amie exceptionnelle. Ta forte personnalité et ta présence constante à mes côtés ont été des sources de force et de réconfort tout au long de mon parcours en médecine. Tu es bien plus qu'une simple amie ; tu es une véritable compagne de route, toujours là pour partager mes joies, alléger mes peines et m'encourager à persévérer. Ta loyauté et ton soutien inconditionnels sont des trésors que je chéris profondément. Je suis reconnaissante d'avoir une amie comme toi, Oumayma. Ta sincérité, ton empathie et ton amour sans bornes font de toi un être véritablement spécial. Je t'aime beaucoup et je suis honorée de pouvoir compter sur toi dans ma vie.*

### ***A ma chère amie, Saloua***

*Sage-femme au grand cœur, notre amitié a commencé à distance, mais ta gentillesse et ta bienveillance ont toujours été ressenties profondément. Aujourd'hui, je suis reconnaissante de ta présence à mes côtés en cette période importante de ma vie. Ta compassion et ton dévouement m'inspirent chaque jour. Tu mérites tout ce qu'il y a de meilleur dans ce monde, et je suis honorée de te compter parmi mes proches.*

### ***A ma chère amie, Hadile***

*Bien que nos chemins aient pris des directions différentes, nos liens restent indéfectibles. Depuis nos premiers pas dans ce monde, tu as été bien plus qu'une simple amie ; tu es comme une sœur, une part essentielle de ma vie.*

*Nous avons partagé tant de moments ensemble, traversant les hauts et les bas de la vie. Ta serviabilité et ta gentillesse ont illuminé chaque instant, et ta présence à mes côtés a été un réconfort constant.*

*Je te souhaite tout le bonheur du monde. Je suis sûr que tu seras une professeure exceptionnelle, apportant lumière et inspiration à tes élèves, tout comme tu l'as fait pour moi.*

### ***A mon frère, M'hamed***

*Au titre de ce travail qui marque la clôture d'un chapitre de ma vie, je ne peux pas passer sans te remercier. Notre origine commune et notre parcours commun, du collège à la septième année de médecine, nous ont permis de partager énormément de souvenirs, de difficultés, de bonheurs, de joies et de discussions infinies. Merci d'avoir toujours été à mes côtés, de me soutenir et de m'aider en jouant le rôle d'un grand frère dans ma vie. Merci également d'être présent en ce jour remarquable. Je te souhaite tout le bonheur du monde et tout le succès possible.*

*A Mes très chers amis*

*Niama El Hasnaoui, Hakima ait taleb, Meryem Roudani, Hiba Saadaoui, omayma aissi*

*Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour l'impact profond que vous avez eu sur mon parcours en médecine.*

*Chaque interaction avec vous a été une source d'inspiration et de motivation, m'encourageant à donner le meilleur de moi-même dans mes études et dans ma pratique médicale.*

*Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble.*

*A la famille Hatime*

*Vous êtes ma deuxième famille. Votre soutien indéfectible, votre générosité et votre amour m'ont apporté tant de réconfort et de force. Je suis profondément reconnaissante d'avoir trouvé en vous des proches si chers. Merci pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi.*

*A la 21 ème promotion des internes*

*Je tiens à exprimer ma gratitude pour le chemin parcouru ensemble. Chacun de vous a apporté une contribution unique à notre formation, enrichissant notre parcours de nouvelles idées et expériences. Que cette promotion soit le début d'une brillante carrière médicale, où nous continuerons à apprendre, grandir et guérir ensemble.*

*À toutes les personnes que j'ai involontairement omis de citer,*

*Votre soutien, vos encouragements et votre présence ont été essentiels tout au long de ce parcours. Chaque interaction, chaque mot de réconfort et chaque geste de gentillesse ont contribué à ma réussite.*

*Merci de tout cœur pour votre compréhension et votre soutien indéfectible. Vous avez tous, de près ou de loin, joué un rôle important dans cette aventure, et je vous en suis profondément reconnaissant.*



# REMERCIEMENTS



*A notre Maître et président de thèse,  
Professeur ILLIAS MOHAMMED TAZI  
Professeur et chef de service D'hématologie clinique - CHU  
MOHAMMED VI de Marrakech*

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme président Du jury de notre thèse. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.*

*Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

*A notre Maître et rapporteur de thèse,  
Professeur FATIMA EZZAHRA LAHLIMI  
Professeur d'hématologie clinique - CHU MOHAMMED VI de  
Marrakech*

*Je suis profondément touché par l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail, et j'espère être à la hauteur de vos attentes. J'ai toujours été accueilli avec chaleur et bienveillance.*

*Je vous exprime ma reconnaissance pour le temps et les sacrifices que vous avez consentis, souvent aux dépens de votre propre travail et de vos obligations. Vos efforts incomparables, vos longues heures d'explications, et les précieuses informations que vous avez partagées avec tant de générosité, ont été inestimables. Vos encouragements constants, vos conseils avisés et vos remarques pertinentes ont été d'un soutien immense. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément marqué et resteront pour moi un exemple à suivre.*

*Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon fidèle attachement, de ma profonde gratitude et de ma haute estime.*

*A notre Maître et juge de thèse,*  
*Professeur ABDERRAHIM RAISSI*  
*Professeur d'Hématologie clinique - Hôpital Militaire Avicenne de Mar-*  
*rakech*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis.*  
*Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.*

*A notre Maître et juge de thèse,*  
*Professeur NABILA SORAA*  
*Professeur de Microbiologie-Virologie*  
*CHU MOHAMMED VI de Marrakech*

*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance*  
*Nous vous remercions pour le modèle que vous nous donnez grâce à vos compétences, votre gentillesse, votre rigueur et discipline*  
*Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.*



**LISTE DES ABRÉVIATIONS**





## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>IFI</b>	: infection fongique invasive
<b>IFD</b>	: maladie fongique invasive
<b>API</b>	: aspergillose pulmonaire invasive
<b>AI</b>	: aspergillose invasive
<b>LA</b>	: leucémie aigue
<b>LAM</b>	: leucémie aigue myéloblastique
<b>SG</b>	: survie globale
<b>ADP</b>	: adénopathie
<b>HPM</b>	: hépatomégalie
<b>SPM</b>	: splénomégalie
<b>AEG</b>	: altération de l'état générale
<b>IM</b>	: intra musculaire
<b>ATB</b>	: antibiothérapie
<b>NFS</b>	: numération formule sanguin
<b>Hb</b>	: hémoglobine
<b>GB</b>	: globule blanc
<b>PNN</b>	: polynucléaire neutrophile
<b>CRP</b>	: protéine C réactive
<b>CIVD</b>	: coagulation intravasculaire disséminée
<b>VIH</b>	: virus de l'immunodéficience humaine
<b>VHC</b>	: virus de l'hépatite C
<b>SNC</b>	: système nerveux centrale
<b>HSPC</b>	: cellules souches et progenitrices hématopoïétiques
<b>CH</b>	: hématopoïèse clonale
<b>LSC</b>	: cellules souches leucémiques
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé
<b>FAB</b>	: Classification French–American–British
<b>RTM</b>	: mortalité lié au traitement

**BSI** : infection du sang

**CDC** : centre pour le controle et prevention des maladies

**GM** : galactomananne

**CAPA** : aspergillose associé au COVID-19

**LFD** : lateral flow dévise

**LFA** : lateral flow essay

**AT** : asperation trachéale

**BALF** : lavage bronchoalvéolaire

**BDG** : Beta-D-glucan

**CI** : candida Spp

**CDC** : candidose chronique désséminée

**FDA** : food and drug administration des états unis

**IC** : intervalle de confiance



# PLAN



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>4</b>
I. Type et cadre d'étude	5
II. Population d'étude et échantillonnage	5
III. collecte des données	5
IV. Analyse statistique	5
V. Considérations éthiques	
<b>RESULTATS</b>	<b>7</b>
<b>I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION D'ETUDE PRÉSENTANT LAM</b>	<b>8</b>
1 – Données épidémiologiques	8
2 – Etude clinique	12
3 – Etude biologique	15
4 – Bilan d'extension	21
5 – Bilan de retentissement	22
6 – Bilan pré-chimiothérapie	22
7 – Traitement	23
8 – Evolution	26
<b>II. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATIONS COMPLIQUE D'INFECTION FONGIQUE IN- VASIVE</b>	<b>27</b>
1. Données épidémiologiques	27
2. Les facteurs de risques	30
3. Prophylaxie antifongique	37
4. Etude clinique	39
5. Etude biologique	40
6. Etude radiologique	40
7. Classification	45
8. Prise en charge thérapeutique	46
9. Evolution	47
10. Impacte sur la chimiothérapie	48
<b>DISCUSSION</b>	<b>53</b>
<b>I. Rappels sur la leucémie aigue myéloblastique</b>	<b>54</b>
1. Généralité	54
2. Hématopoïèse	54
3. leucémogénèse	55
4. aspect clinique	58
5. exploration biologique	59
6. classification	62
7. Protocole de chimiothérapie	66
8. Les complications infectieuses de LAM	69
<b>II. Rappels sur les infections fongiques invasives</b>	<b>72</b>
1. généralité	72
2. épidémiologie	72
3. Classification des infections fongiques invasives EORTC/MSG	73
4. Aspergillose pulmonaire invasive	75

5. Candidose	86
III. Comparaison des principaux résultats avec les données de la littérature	94
1. Incidence	94
2. Fréquence des IFI	94
3. Caractéristique de la population compliquée d'IFI	96
4. Facteurs de risques	102
5. prophylaxie antifongique	103
6. Chronologie de l'IFI	105
7. Biologie	107
8. Radiologie	110
9. Classification	111
10. Traitement antifongique	112
11. Evolution	115
12. Mortalité générale	115
13. Impacte sur la chimiothérapie	117
<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATION</b>	<b>118</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>121</b>
<b>RESUMES</b>	<b>126</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>131</b>



# INTRODUCTION



Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe d'hémopathies malignes caractérisé par une prolifération anormale de cellules hématopoïétiques monoclonales à un stade précoce de maturation, connu sous le nom de « Blaste ».

Selon l'origine du précurseur impliqué nous distinguons :

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).
- Les leucémies aiguës Myéloblastiques (LAM).

Les leucémies aiguës Myéloblastiques (LAM) caractérisées par une prolifération rapide de précurseurs myéloïdes anormaux dans la moelle osseuse, entraînant une suppression de l'hématopoïèse normale. Elles représentent 1 % des cancers et 80 % des leucémies aiguës de l'adulte. L'incidence de la LAM augmente avec l'âge, avec une prévalence notable chez les adultes de plus de 60 ans. [1]

Le pronostic de la LAM est généralement défavorable. Avec un taux de survie à cinq ans inférieur à 30 %, malgré les progrès thérapeutiques. Il dépendant de facteurs tels que l'âge du patient, les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la maladie, ainsi que la réponse initiale au traitement. [2] Le traitement repose principalement sur une chimiothérapie intensive implique une phase d'induction, visant à obtenir une rémission complète, suivie de cycles de consolidation et potentiellement d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) chez les patients appropriés. Cependant, ces patients sont exposés à un risque élevé de complications infectieuses graves, en particulier les infections fongiques invasives (IFI).

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des infections opportunistes qui entraînent une morbidité et une mortalité importantes chez les patients atteints de leucémie aiguë. Classiquement, le risque d'IFI a été considéré comme plus élevé dans la leucémie aigue Myéloblastique (LAM) que dans la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL), probablement en raison de dysfonctionnements leucocytaires dans la lignée myéloïde et d'une durée plus longue de neutropénie après une chimiothérapie cytotoxique [3-8].

Il est difficile d'estimer l'incidence réelle des IFI, mais elle a augmenté ces dernières années en raison des progrès des méthodes de diagnostic, de l'utilisation d'une chimiothérapie intensive, de la neutropénie prolongée et de l'utilisation accrue de cathéters centraux [3,9]. Bien que de nouveaux antifongiques soient disponibles, la mortalité liée aux IFI reste toujours élevée, se situant entre 20 % et 70 % dans diverses études [9–13].

Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant la prophylaxie antifongique en chimiothérapie cytotoxique pour la LAL, en partie à cause de la plus faible incidence d'IFI [14]. En revanche, la prophylaxie au posaconazole est désormais systématiquement recommandée en chimiothérapie d'induction ou de réinduction chez les patients atteints de LAM [14], car elle réduit considérablement l'incidence des IFI chez ces patients [4].

L'épidémiologie, le profil clinique et l'évolution thérapeutique des infections fongiques invasives (IFI) chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) dans notre contexte restent non spécifiés. Pour remédier à cette insuffisance, nous avons réalisé une étude rétrospective sur la prévalence et l'évolution des IFI chez les patients atteints de LAM au CHU Mohammed VI de Marrakech.

L'objectif principal de notre travail est de décrire la prévalence des infections fongiques invasives chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique, la présentation clinique ainsi que leurs évolutions thérapeutiques.





**PATIENTS ET METHODES**



## **I. Type et cadre d'étude**

Cette recherche est une étude rétrospective descriptive qui a été conduite sur une période de 8 ans, allant de janvier 2014 au décembre 2021.

## **II. Population d'étude et échantillonnage :**

La population cible correspond aux patients atteints de leucémies aigue myéloblastique au sein de service d'hématologie adulte du CHU MED VI de Marrakech.

Un échantillonnage non probabiliste a permis de recenser 276 patients répondant aux critères suivants :

### **1. Critère d'inclusion :**

- Diagnostic confirmé de LAM.
- Age supérieur à 15 ans.
- Première admission entre janvier 2014 au décembre 2021.
- Le suivi de la maladie a été fait au service d'hématologie adulte du CHU MED VI de Marrakech.

### **2. Critère d'exclusion :**

- Age inférieurs à 15 ans.
- Les patients dont les dossiers étaient incomplets et inexploitable.

## **III. Collecte des données :**

La collecte des données cliniques et biologiques des patients a été réalisée à partir des informations contenues dans les dossiers médicaux et le système informatisé Hosix. Ces informations ont été consignées dans une fiche d'exploitation référencée en Annexe 1.

## **IV. Analyse statistique**

- Les données collectées ont été saisies dans Microsoft Excel 2013 et traitées en utilisant le logiciel IBM SPSS Statistics 26.

- Les graphiques ont été créés avec Microsoft Word 2013.

## **V. Considérations éthiques**

- Le respect de l'anonymat ainsi que la confidentialité ont été pris en considération lors de la collecte des données.



# RESULTATS



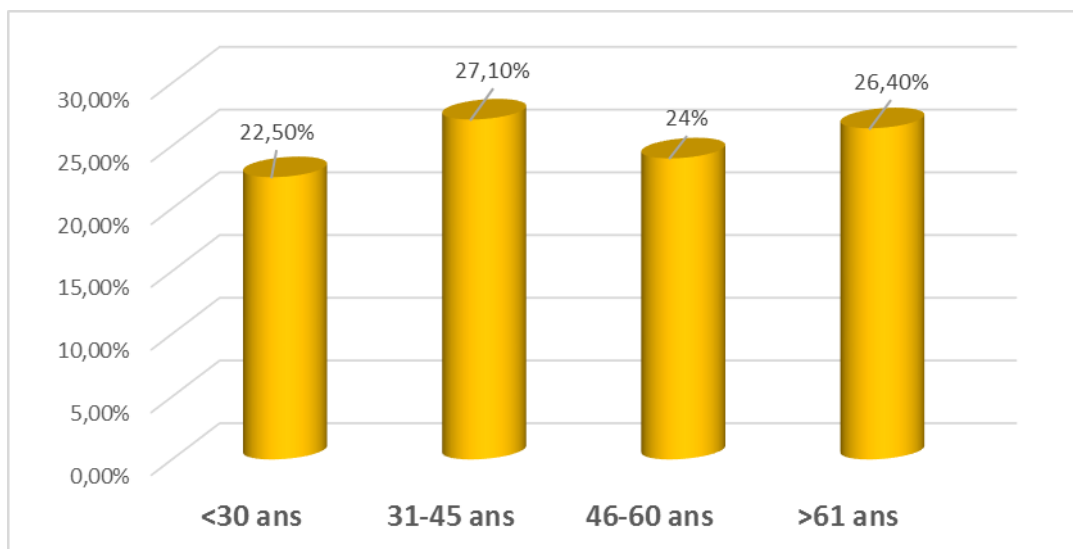
# I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION D'ETUDE PRÉSENTANT LAM

## 1. Données épidémiologiques

### 1.1 L'âge

Dans notre série d'étude, l'âge a varié entre 17 ans et 83 ans avec une moyenne de 46.2 ans.

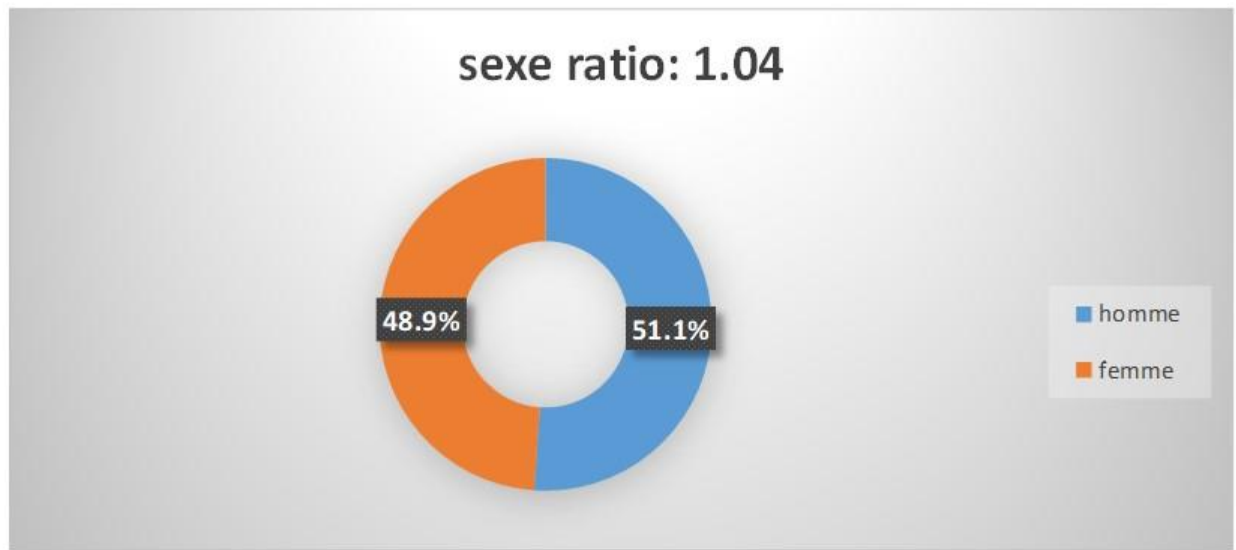
- 62 patients avaient un âge inférieur à 30 ans soit 22.5 % des cas.
- 75 patients avaient un âge compris entre 31 ans et 45 ans soit 27.1 % des cas.
- 66 patients avaient un âge compris entre 46 ans et 60 ans soit 24 % des cas.
- 73 patients avaient un âge supérieur à 60 ans soit 26.4 % des cas. (Figure 1)



**Figure 1 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge**

### 1.2 Le sexe

- 141 patients étaient de sexe masculin soit 51.1 %.
- 135 patients étaient de sexe féminin soit 48.9 %.
- Le sexe-ratio a été de 1.04 (figure 2)



**Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe**

1.3 répartition géographique

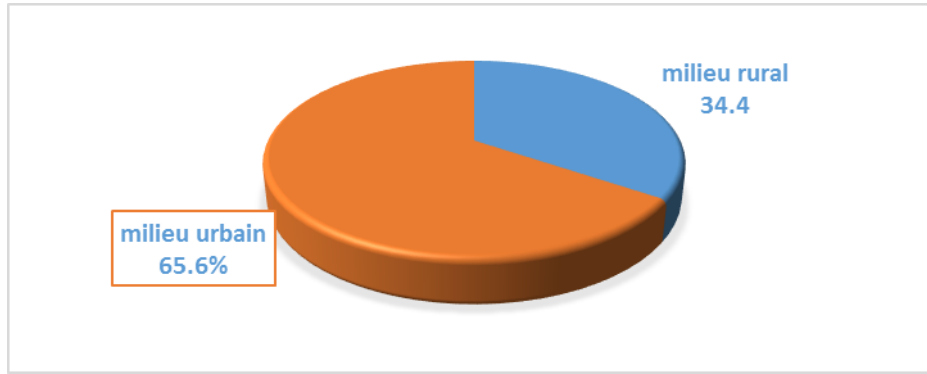
a) *Répartition géographique selon les régions*

**Tableau I : Répartition géographique selon les régions**

Régions	Villes	Nombre	Pourcentage
<b>Marrakech- Safi</b>	Marrakech	86	32 %
	Safi	22	8 %
	Chichaoua	6	2.1 %
	Benguerir	8	3 %
	Essaouira	7	2.5 %
	Youssoufia	4	1.4 %
	El kelaa des sraghna	11	3.9 %
	Tahnaout	1	0.4 %
	El attaouia	1	0.4 %
	<b>Beni mellal -khénifra</b>	Beni mellal	13
Azilal		5	1.8 %
Demnate		4	1.4 %
Khouribga		1	0.4 %
<b>Souss- massa</b>	Agadir	40	15.1 %
	Taroudant	9	3.2 %
	Tiznit	7	2.5 %
	Tata	2	0.7 %
<b>Darâa - tafilalt</b>	Ouarzazate	14	5 %
	Zagoura	11	4 %
	Tinghir	3	1 %
<b>Casablanca - settat</b>	Casablanca	1	0.4%
	Sidi benour	1	0.4%
	Oualidia	1	0.4%
<b>Rabat - salé - kénitra</b>	Rabat	1	0.4%
<b>Tanger - tétouan- al hoceima</b>	Tanger	1	0.4%
<b>Fès - Meknès</b>	Fès	1	0.4%
<b>Guelmin - oued noun</b>	Guelmim	3	1%
	Tantan	3	1%
<b>Lâayoune-saguia al hamra</b>	Lâayoune	4	1.4 %
	Boujdour	2	0.7 %
<b>Dakhla -oued ed-dahab</b>	Dakhla	3	1 %

*b) Répartition géographique (urbaine/rurale)*

Notre service a reçu 95 patients d'origine rurale, et 181 patients d'origine urbaine soit respectivement 34.4 % et 65.6 %. (Figure 3)

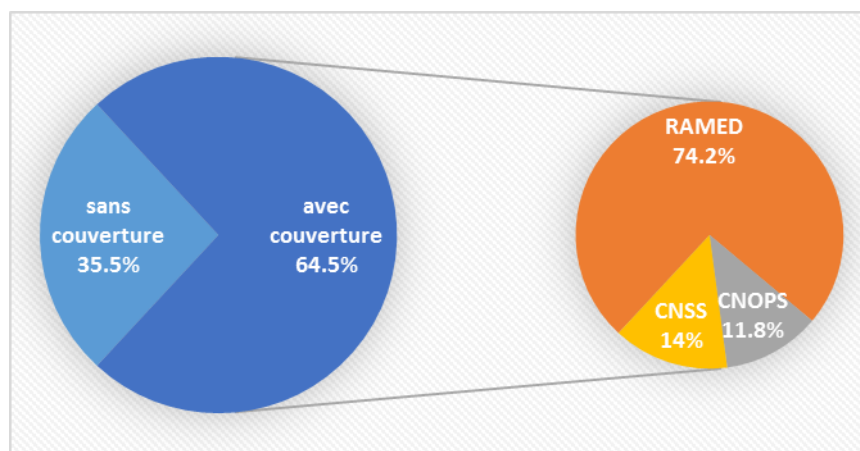


**Figure 3 : Répartition de la population d'étude selon l'origine géographique**

**1.4 La couverture sociale**

**Tableau II : Répartition selon la couverture sociale**

Sans couverture sociale	Avec couverture sociale		
98 cas (35.5 %)	178 cas (64.5 %)		
	RAMED	CNOPS	CNSS
	132 cas (74.2%)	21 cas (11.8%)	25 cas (14%)



**Figure 4 : Répartition selon la couverture sociale**

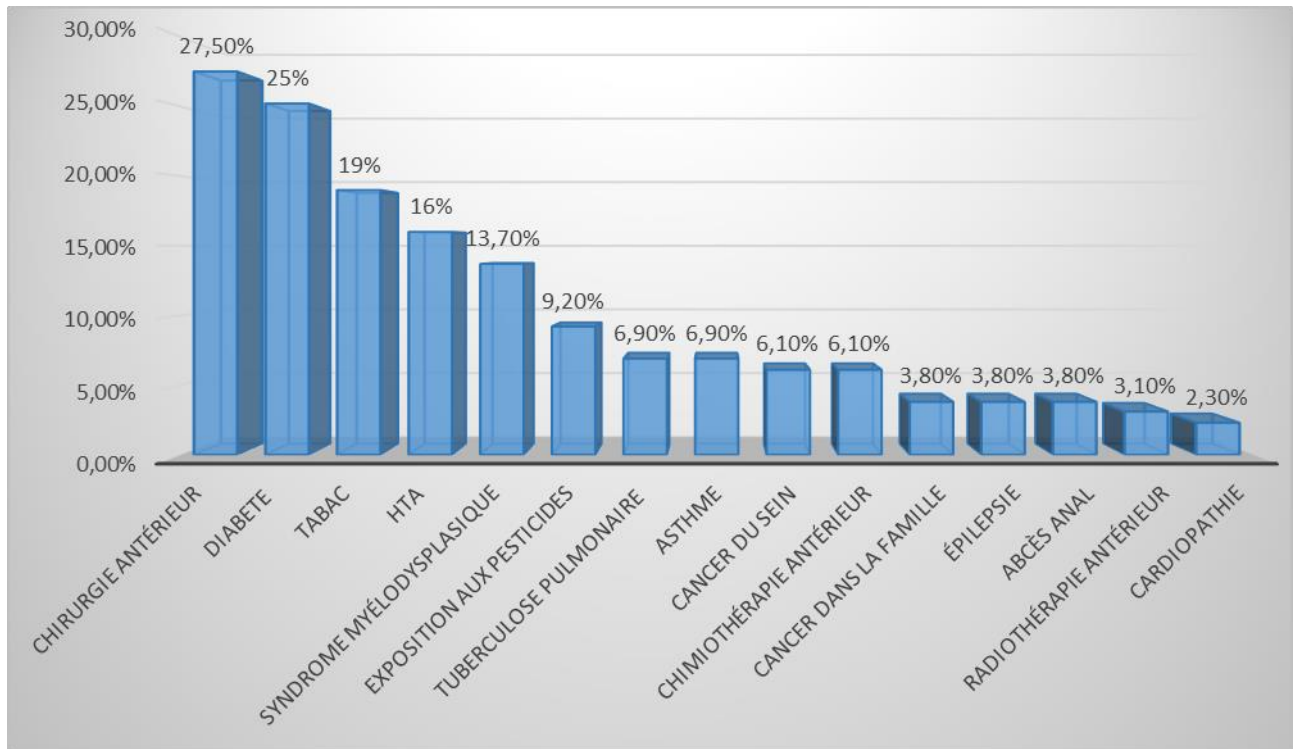


## 2. Etude clinique

### 2.1 les antécédents

Chez 276 patients inclus, 131 (47.5 %) ont rapporté une notion d'antécédents pathologique, et les résultats sont les suivants : (Figure 5)

- 27.5 % (n=36) ont subi une chirurgie antérieure.
- 25 % (n=33) étaient diabétique.
- 19 % (n=25) étaient tabagique.
- 16% (n=21) avaient une hypertension artérielle.
- 13.7 % (n=18) étaient atteints du syndrome myélodysplasique.
- 9.2% (n=12) ont été exposés aux pesticides.
- 6.9% (n=9) ont été traités pour tuberculose pulmonaire.
- 6.9 % (n=9) étaient asthmatiques.
- 6.1% (n=8) avaient un antécédent de cancer du sein.
- 6.1% (n=8) ont reçu une chimiothérapie antérieure.
- 3.8 %(n=5) présentaient des antécédents de cancer dans la famille.
- 3.8 % (n=5) étaient épileptiques.
- 3.8 % (n=5) avaient un abcès anal.
- 3.1% (n=4) ont reçu une radiothérapie antérieure.
- 2.3% (n=3) avaient une cardiopathie.

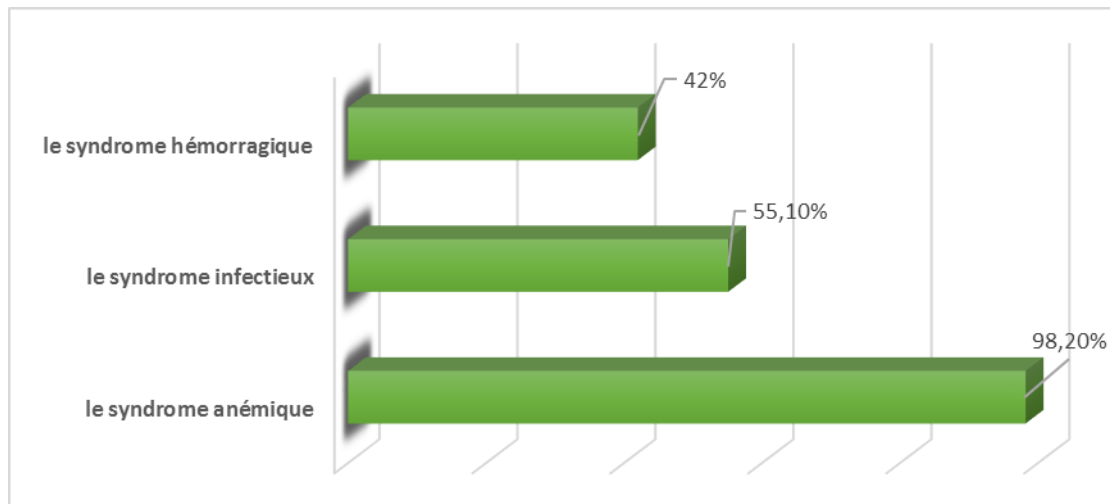


**Figure 5 : Répartition selon les antécédents**

## **2.2 les signes cliniques**

### **a) le syndrome d'insuffisance médullaire**

- le syndrome anémique : Présent chez 271 patients, c'est-à-dire dans 98.20 % des cas.
- Le syndrome infectieux : Observé chez 152 patients soit 55.10 % des cas
- Le syndrome hémorragique : Présent chez 116 patients soit dans 42 % cas. (Figure 6)



**Figure 6 : répartition selon les différents signes de syndrome d'insuffisance médullaire**

**b) Altération de l'état générale :**

Dans notre série d'étude, l'AEG est observée chez 223 patients soit 80.8% de l'ensemble de la population.

**c) Le syndrome tumoral :**

Présent chez 109 patients, soit 39.5 % des cas. (Tableau III)

**Tableau III : Différents aspects du syndrome tumoral**

localisation	nombre	Pourcentage
Adénopathie	32	29.4%
Hépatomégalie	6	5.5%
Splénomégalie	19	17.4%
Hépto-splénomégalie	12	11.9%
ADP + HPM + SPM	39	35.8 %
TOTALE	109	100%

**d) Le syndrome infiltratif :**

Présent chez 35 patients, soit 12.7 % des cas. (Tableau IV)

**Tableau IV : Différents aspects du syndrome infiltratif**

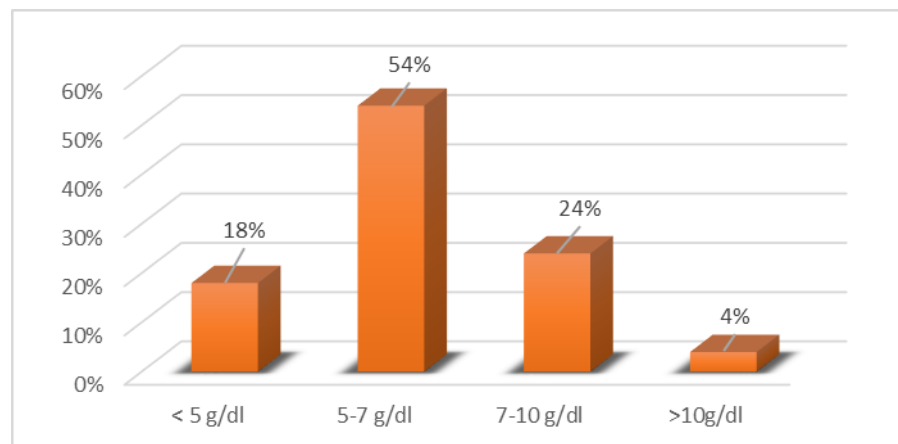
localisation	nombre	Pourcentage
Hypertrophie gingivale	32	91.4%
Atteinte des OGE	3	8.6%
TOTALE	35	100%

### 3. Etude biologique

#### 3.1 Hémogramme

##### a) Hémoglobine

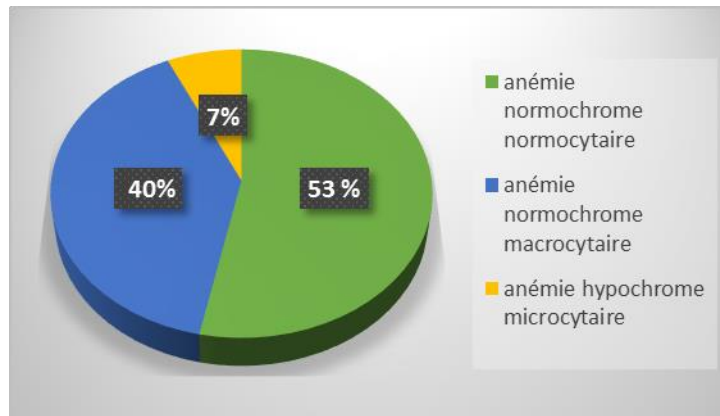
Les chiffres d'hémoglobine ont varié entre 2.2 g/dl et 12.2 g/dl avec une moyenne de 7.04 g/dl. (Voir la figure 7)



**Figure 7 : La répartition des patients selon les chiffres d'hémoglobine**

- L'anémie normochrome normocytaire est présente chez 147 patients, soit 53 % des cas.
- L'anémie normochrome macrocytaire est observée chez 110 patients, soit 40%.
- L'anémie hypochrome microcytaire est documentée chez 19 malades, soit 7% des cas.

(Voir la figure 8)



**Figure 8 : Le type d'anémie chez nos patients**

**b) Les globules blancs**

Les chiffres des GB ont varié entre 250 et 447110 éléments/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 54763.4 éléments/mm<sup>3</sup>. (Tableau V)

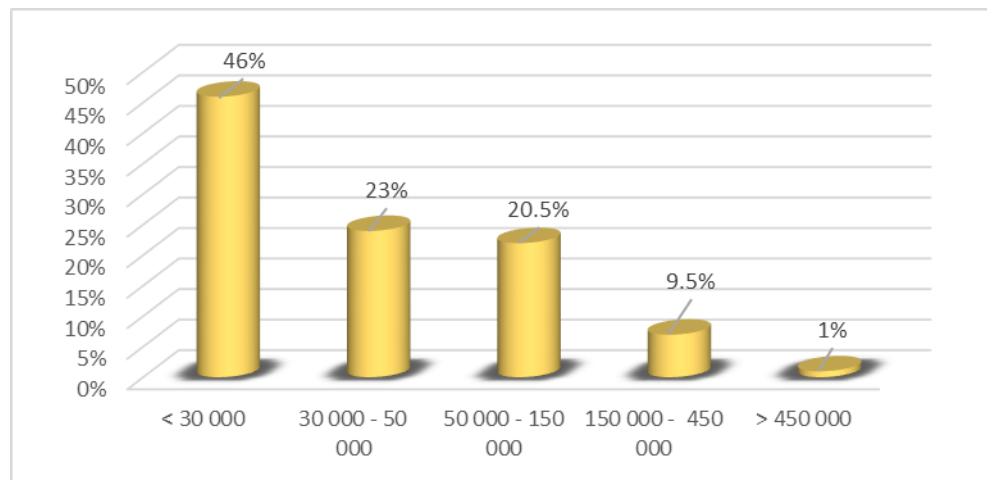
**Tableau V : Répartition selon le chiffre de GB**

	nombre	Pourcentage (%)
Leucopénie	71	25%
GB normal	45	16%
GB : 10.000 – 50.000	73	27%
GB : 50.000 – 100.000	46	17%
GB : > 100.000	41	15%

**c) Les plaquettes**

Dans notre série les chiffres des plaquettes ont varié entre 2000 et 805 000 éléments/mm<sup>3</sup>. Les résultats sont les suivants :

- La thrombopénie a été présente chez 247 patients, soit 89,5 %.
- La thrombocytose a été observée chez 3 malades, soit 1 %.
- 26 patients avaient un chiffre de plaquettes normal, soit 9,5 %. (Figure9)



**Figure 9 : Répartition des patients selon le taux plaquettes**

**d) Frottis sanguin**

Les chiffres des blastes circulant ont varié entre 0 % et 96 % avec une moyenne de 48.42 %

**3.2 Myélogramme**

Tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme avant l'instauration du traitement.

**a) Taux de blastes médullaires**

La blastose médullaire a oscillé entre 8 et 97 % avec une moyenne de 63.21 %. (Tableau VI)

**Tableau VI : Richesse et représentation des blastes dans la moelle**

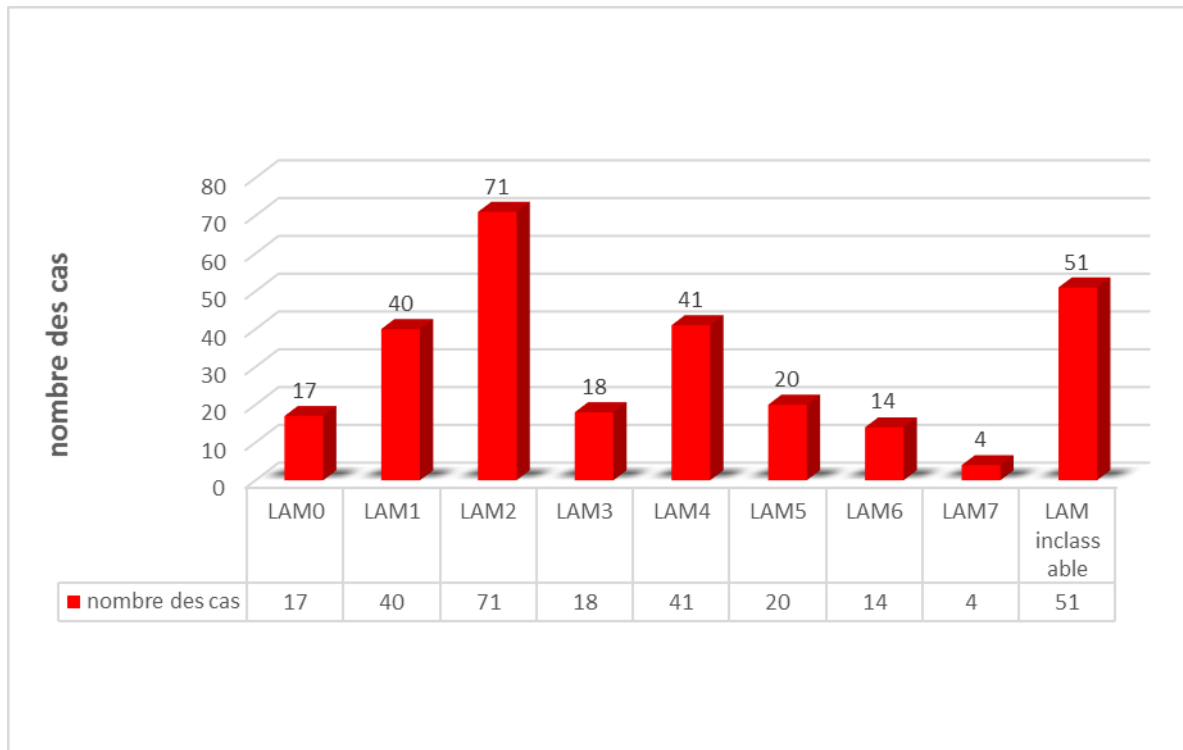
		nombre	Pourcentage (%)
Richesse	+++	135	48.9%
	++	118	42.8%
	pauvre	14	5.1%
Blastes	8% < Blastes ≤ 50%	80	29%
	Blastes > 50%	196	71%

**b) Cytochimie de la myéloperoxydase (MPO)**

Une coloration MPO a été réalisée sur tous les frottis médullaires de notre série :

- MPO (+) : chez 222 patients, soit 80.4 %.
- MPO (-) : chez 54 patients, soit 19.6 %

c) **Classification F A B**



**Figure10 : Répartition des patients selon la classification FAB**

**3.3 Immunonophénotpage**

L'immunophénotpage a été réalisé dans seulement 152 cas, soit 55.1 % des patients, du fait du non disponibilité de cette technique au début de l'exercice dans le CHU de Marrakech, et le niveau socio-économique de nos patients.

**3.4 Cytogénétique**

**a) Carvotype**

Le caryotype a été réalisé chez 172 patients (62.3 %) et les résultats sont les suivants :

- Caryotype normal chez 50 patients soit 29.1 %.
- Echech de culture chez 46 patients soit 26.7 %.
- Anomalie cytogénétique chez 76 patients soit 44.2 %. (Tableau VII)

**Tableau VII : Répartition selon les anomalies cytogénétique du caryotype**

Anomalie cytogénétique	Nombre	Pourcentage (%)
t(8,21)	30	32 %
t(9,6)	3	3 %
t(9,22)	8	9 %
del(5) + inv(3)	1	1 %
t(3,3)	1	1 %
t(16,16)	6	6.3 %
t(11,14)	1	1 %
t(15,17)	7	7.4 %
t(5,14)	1	1 %
t(2,14)	1	1 %
Caryotype complexe	15	16 %
Trisomie 4	2	2.1 %
Trisomie 8	4	4.2 %
Trisomie 10	1	1 %
Trisomie 9	1	1 %
Monosomie 7	4	4.2 %
Monosomie 8	1	1 %
Monosomie 11	1	1 %
Monosomie X	4	4.2 %
Perte Y	2	2.1 %
<b>TOTALE</b>	<b>94</b>	<b>100%</b>

**NB : la coexistence de plusieurs anomalies cytogénétique chez le même patient, explique le nombre total des anomalies retrouvées.**

**b) Biologie moléculaire**

La biologie moléculaire a été réalisée chez 15 patients (5.4 %) et les résultats sont les suivants :

(Tableau VIII)

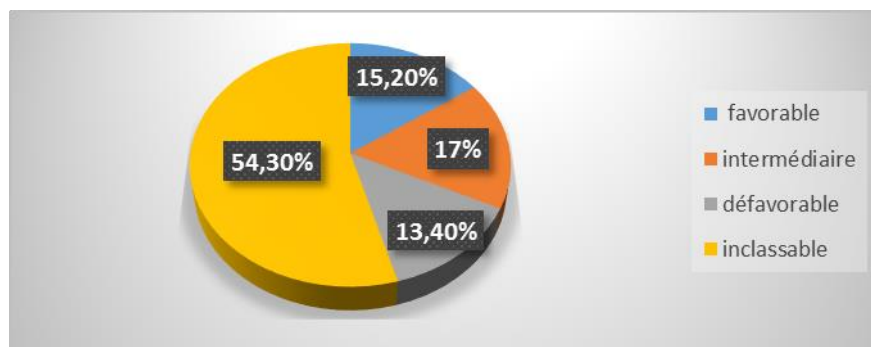


**Tableau VIII : Répartition selon les résultats de la biologie moléculaire**

Anomalie moléculaire	effectif	%
RUNX1-RUNX1	2	13.3 %
FLT-ITD NPM1	1	6.7 %
GATA2-MYCOM	1	6.7 %
NUP214/DEK	1	6.7 %
CBFB-MYH 11	1	6.7 %
Remaniement de locus EVI1	4	26.7 %
BCR/ABL	5	33.3 %
TOTALE	100	100 %

**c) Pronostic cytogénétique**

- 42 patients avaient un pronostic favorable soit 15.2% des cas.
- 47 patients avaient un pronostic intermédiaire soit 17% des cas.
- 37 patients avaient un pronostic défavorable soit 13.4 % de l'ensemble des patients.
- 150 patients étaient inclassables soit 54.3 % des cas. (Figure11)



**Figure 11 : Répartition de nos patients selon les groupes pronostiques cytogénétiques**

#### 4. Bilan d'extension

##### 4.1 Radiographie thoracique

Elle est réalisée chez 261 patients soit 94.2 % de l'ensemble des patients de notre série d'étude. (Tableau IX)

**Tableau IX : Résultats de la radiographie thoracique**

Résultats de la radiographie thoracique	Effectif	%
Syndrome interstitiel	27	10 %
Opacité alvéolaire	18	7 %
Epanchement pleurale	9	3.4 %
Syndrome interstitiel + épanchement pleural	4	1.8 %
Sans particularité	203	77.8 %
<b>TOTALE</b>	<b>261</b>	<b>100 %</b>

##### 4.2 Echographie abdominale

Elle est réalisée chez 267 patients soit 94.6 % de l'ensemble des patients de notre série d'étude. (Tableau X)

**Tableau X : Résultats de l'échographie abdominale**

Résultats de l'échographie abdominale	effectif	%
Splénomégalie	35	13 %
Hépatomégalie	16	6 %
Hépto-splénomégalie	60	22.4 %
Epanchement abdominale	10	4%
ADP profonde	3	1 %
Stéatose hépatique	2	0.7 %
Signes d'hypertension portale	2	0.7 %
Urétérohydronéphrose	4	1.2 %
Sans particularité	135	51 %
<b>TOTALE</b>	<b>267</b>	<b>100%</b>

#### 4.3 Ponction lombaire

La ponction lombaire exploratrice : faite seulement chez 1 patient mais sans aucune anomalie notée.

### 5. Bilan de retentissement

- Le syndrome de lyse tumorale a été retrouvé chez 40 patients (14.5 %) de notre série.
- Le syndrome de leucostase a été retrouvé chez 9 patients soit 3.3 % de l'ensemble des patients.
- Bilan d'hémostase est perturbé dans 23 cas (8.3 %), avec 13 cas de CIVD soit 4.7 % de l'ensemble.
- Bilan hépatique a révélé une Cytolyse hépatique dans 16 cas, soit 5.8 %.
- 7 cas d'insuffisance rénale fonctionnelle ont été retrouvés soit 2.5%.

### 6. Le bilan pré-chimiothérapie :

#### 6.1 Echographie cardiaque

Elle est réalisée chez 260 patients soit 94.2 % de l'ensemble des patients de notre série d'étude. (Tableau XI)

**Tableau XI : Résultats de l'échographie cardiaque**

Résultats de l'écho-cœur	Nombre	Pourcentage (%)
Epanchement péricardique	4	1.5 %
Insuffisance mitrale	5	1.9 %
Insuffisance tricuspide	6	2.3%
Insuffisance aortique	4	1.5 %
Insuffisance cardiaque	5	1.9 %
Sans anomalie	236	90.9 %
<b>Totale</b>	<b>260</b>	<b>100</b>

#### 6.2 Sérologie virale

Elle est réalisée chez 250 patients soit 90.6 % de l'ensemble des patients et les résultats sont les suivant : (Tableau XII)

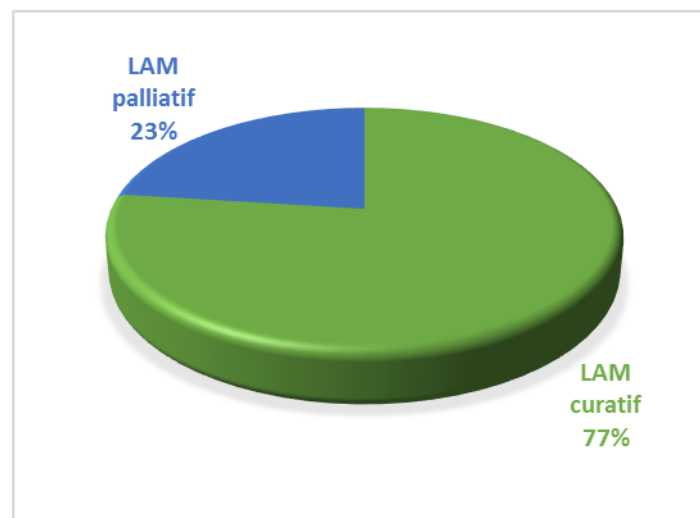
Tableau XII : Résultats de la sérologie virale

Résultats de la sérologie virale	effectif	Pourcentage (%)
Sérologies négatives	234	93.6 %
HBC totaux positive	13	5.2 %
VHC positive	2	0.8 %
VIH positive	1	0.4 %
TOTALE	250	100 %

## 7. Traitement

### 7.1 Décision thérapeutique

- Dans notre série d'étude, 212 patients soit 77 % de l'ensemble avait l'indication d'un traitement curatif, tandis que 64 patients ont bénéficié d'un traitement palliatif soit 23% des cas. (Figure 12)



**Figure 12 : répartition des patients selon la décision thérapeutique**

- pour les patients avec LAM palliatif, 3 patients ont reçu l'azacitidine (VIDAZA) 75mg/m<sup>2</sup> soit 4.6%.

## 7.2 Prise en charge initiale

Dès que le diagnostic a été établi ou suspecté, les patients de notre série ont reçu une prise en charge initiale à fin de les stabiliser et les mettre en condition, avant l'instauration de la chimiothérapie.

Cette prise en charge comprend en fonction des indications : l'hyperhydratation par voie veineuse, le traitement hypo-uricémiant, le support transfusionnel en culots globulaires et plaquettaire, et la gestion de la neutropénie fébrile.

## 7.3 Chimiothérapie

### ❖ Le traitement de pré-induction

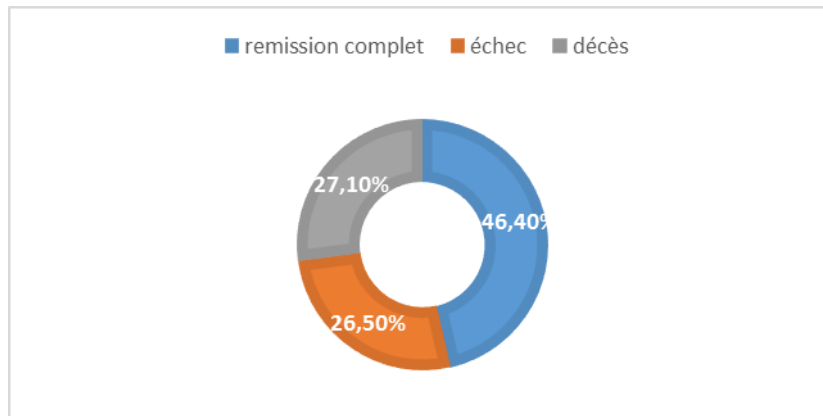
- Pour les formes hypérleucocytaires (GB > 50.000) est à base de l'hydroxyrée (Hydréa) à la dose de : 50mg/kg/j.
- Dans notre série d'étude, 46 patients soit 17 % de l'ensemble ont reçu l'hydroxyrée (Hydréa).
- 27 patients, soit 9.8 % des cas ont reçu un flash d'aracytine à dose de 100 mg/m<sup>2</sup> à j1 et j2.

### ❖ Première induction

- 151 patients – soit 71.2% de l'ensemble des patients qui ont l'indication a un traitement curatif – ont reçu une induction à base de Daunorubicine 60mg/m<sup>2</sup>/j J1-J3 et d'Aracytine 200mg/m<sup>2</sup>/j en continu J1-J7.
- Les 61 patients restants soit 28.8% des cas n'ayant pas pu être traités en raison de décès ou de perte de suivi médical ou refus de traitement.

Les résultats après la première induction sont les suivants : (Figure 13)

- Rémission complet : 70 cas soit 46.4%
- Echec : 40 cas soit 26.5%
- Décès : 41 cas soit 27.1%



**Figure 13 : Résultats de la première induction**

❖ **La deuxième induction**

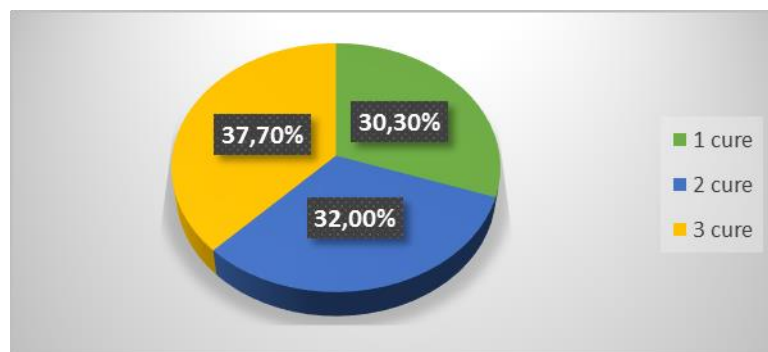
Elle est à base des mêmes molécules, Daunorubicine j1 – j3 et Aracytine de j1 à j7.

- 40 patients soit 14.5 % de l'ensemble des cas ont reçu une deuxième induction.

❖ **Consolidation**

69 patients soit 25 % de l'ensemble des cas de notre série ont reçu une consolidation à base d'aracytine 1.5g/m<sup>2</sup> 2 fois par jour sur 3h J1 –J3.

- 21 patients soit 33.3 % ont reçu une seul cure de consolidation.
- 22 patients soit 32 % ont reçu 2 cures.
- 26 patients soit 37.7 % ont reçu 3 cures. (Figure 14)



**Figure 14 : répartition des patients selon le nombre des cures de consolidation reçu**

❖ **La trétinoïne (Vesanoid)**

Est indiqué en cas de LAM3 à une dose de 45 mg/m<sup>2</sup>.

- Dans notre série d'étude 18 patients ont LAM3, seulement 13 cas ont reçu La trétinoïne (vesanoid) soit 72%.

❖ **Entretien**

Neuf patients soit 3.3% de l'ensemble des patients de notre série ont reçu un traitement d'entretien à base de méthotrexate 25 mg une injection par semaine en IM et Mercaptopurine (purinethol) 50mg 1 cp /j en continu.

**7.4 Grefe de la moelle**

Dans notre série d'étude 2 patients ont bénéficiés d'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques (en dehors de notre structure hospitalière) soit 0.7% de l'ensemble des cas.

**8. Evolution**

- 15 patients, soit 6 % de l'ensemble des cas en rémission complet au moment de l'étude.
- 116 patients, soit 42 % sont perdu de vue.
- 9 patients, soit 3 % de l'ensemble des patients de notre série ont rechuté après la fin de traitement.
- 136 patients, soit 49 % de l'ensemble des cas sont décédés.
- 15 % des patients de la population générale d'étude ont présenté une IFI.

## II. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATIONS COMPLIQUE D'INFECTION FONGIQUE INVASIVE

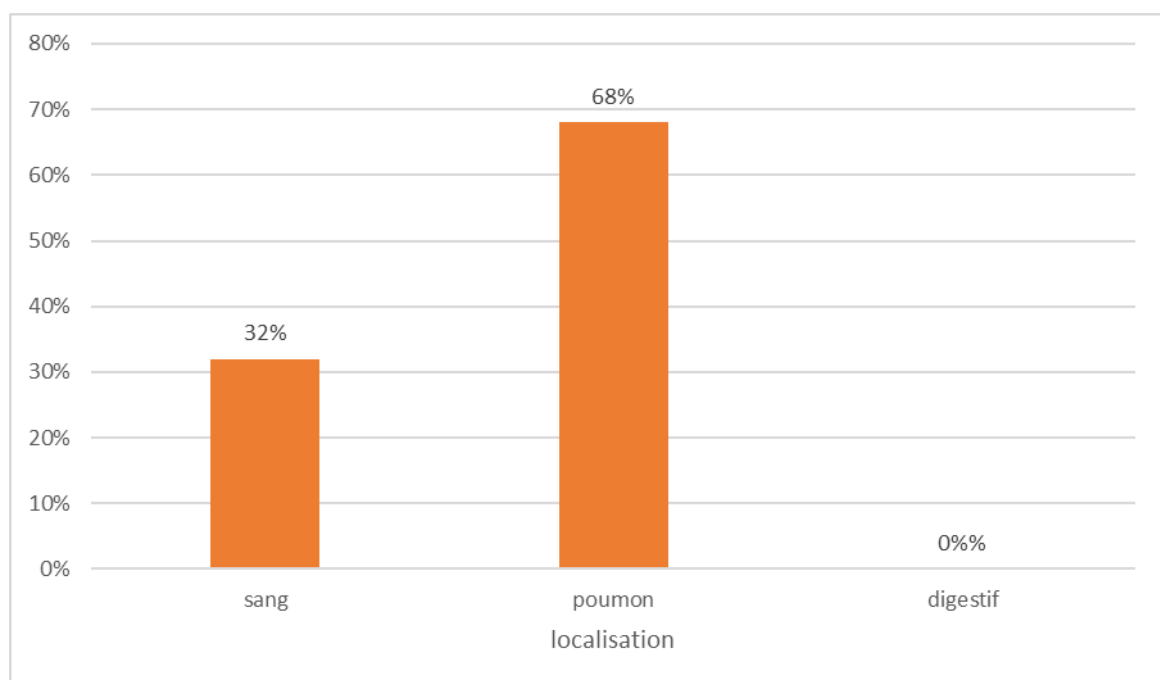
### 1. Données épidémiologiques :

#### 1.1 La fréquence des infections fongiques invasives :

Sur les 276 patients de notre série, 41 patients ont présenté au moins une infection fongique invasive au cours de leur suivi thérapeutique, soit 15% de l'ensemble. (Tableau XIII)

**Tableau XIII : Fréquence des infections fongiques invasives dans la population de notre série**

	<u>d'étude</u> effectif	Pourcentage
Patients non compliqué d'IFI	235	85%
Patients compliqué d'IFI	41	15%
Totale	276	100%

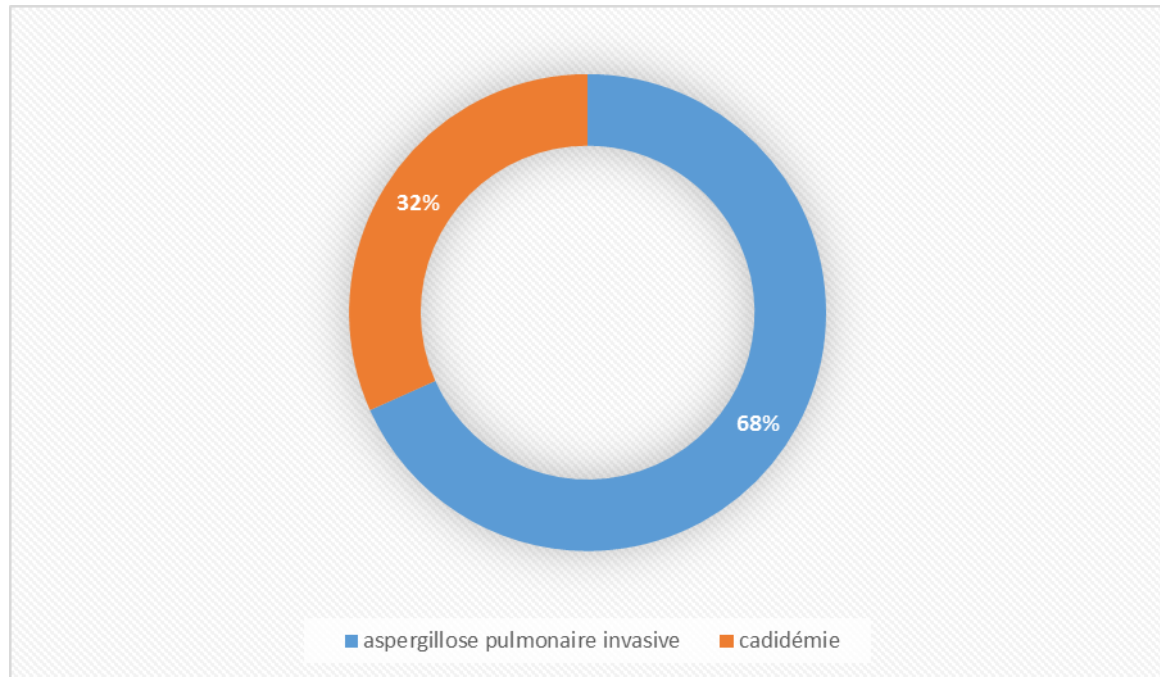


**Figure15 : Représentation graphique de la distribution des infections fongiques invasives selon leur Localisation.**



Les 41 cas d'IFI enregistrés sont répartie en 28 cas d'aspergillose pulmonaire invasive soit 68 % de l'ensemble des cas enregistrés, et 13 cas de candidémie représente 32 % de l'ensemble.

(Figure 16)



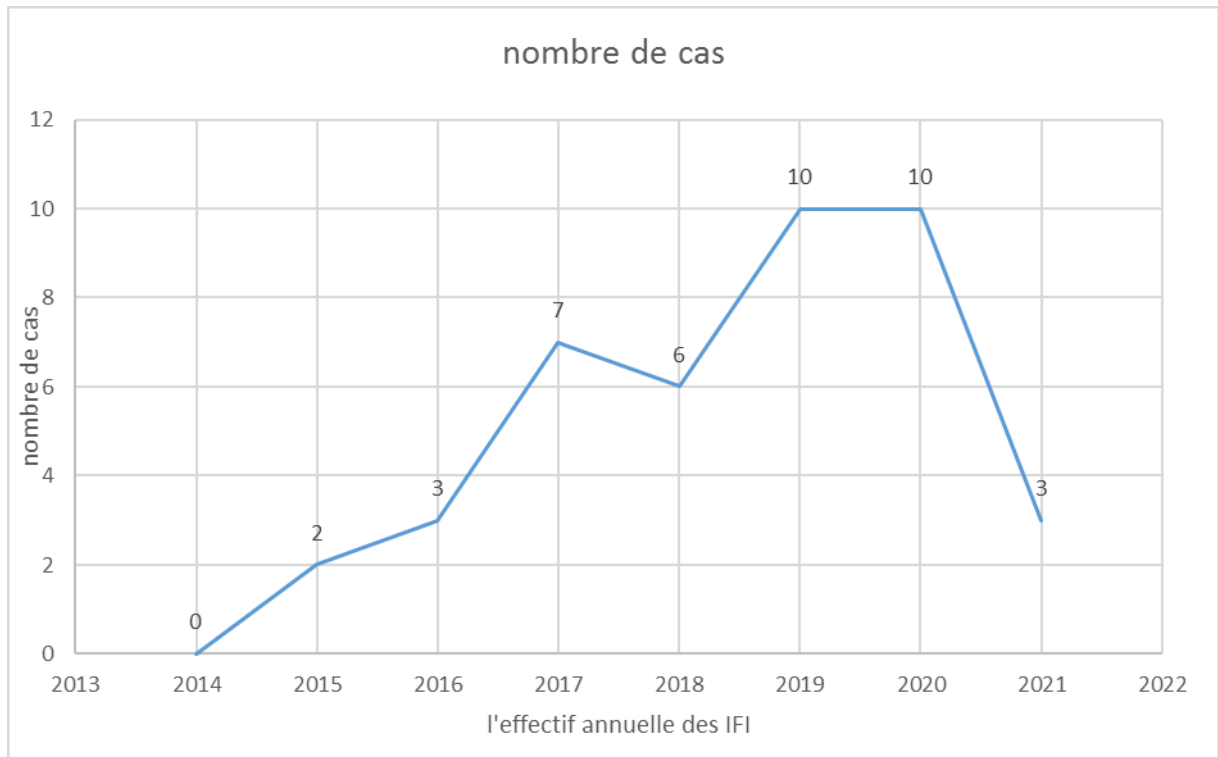
**Figure 16 : représentation graphique de la fréquence des IFI selon le diagnostic étiologique**

### 1.2 L'incidence annuelle

- Nous avons enregistré 41 cas d'infections fongique invasives hospitalisé au service d'hématologie adulte durant la période 2014–2021, dont l'évolution du nombre de cas annelle est présentés dans la figure 17 et tableau XIV.

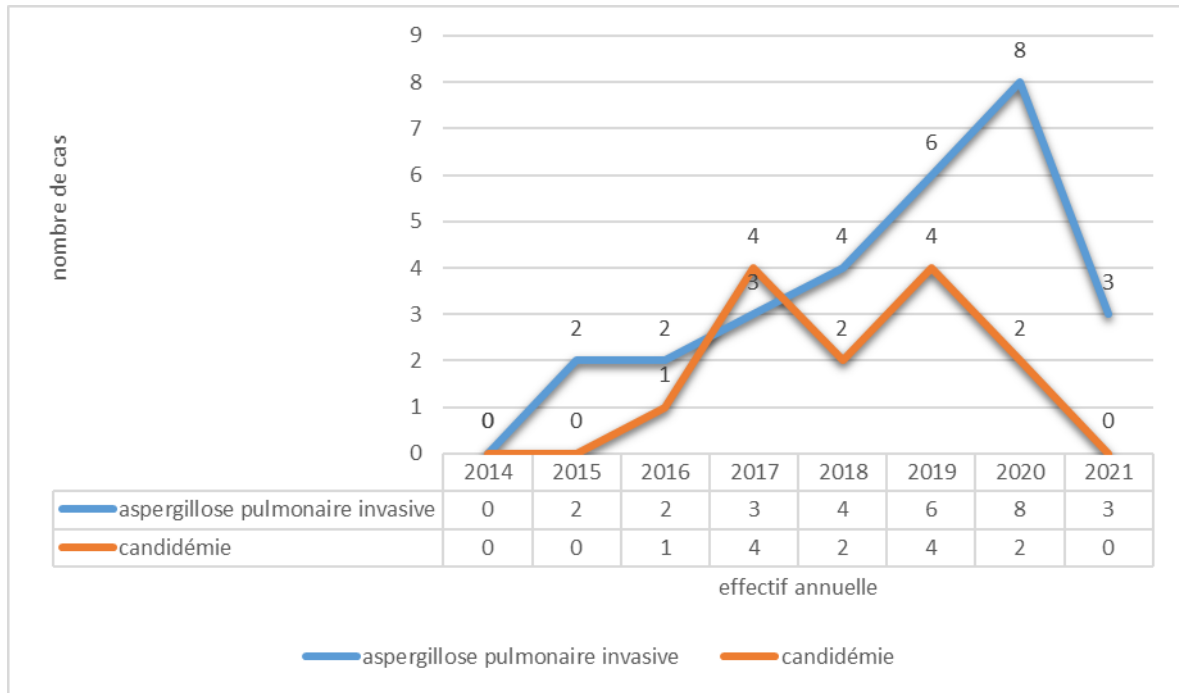
**Tableau XIV : distribution annelle du nombre de cas d'IFI hospitalisé dans le service durant la période 2014–2021**

totale	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014
41	3	10	10	6	7	3	2	0



**Figure 17 : représentation graphique de la distribution annuelle du nombre des cas d'IFI hospitalisés dans le service durant la période 2014–2021**

- L'évolution annuelle du nombre des cas enregistrés d'aspergillose pulmonaire invasive et de candidémie est présentée dans la figure 18.

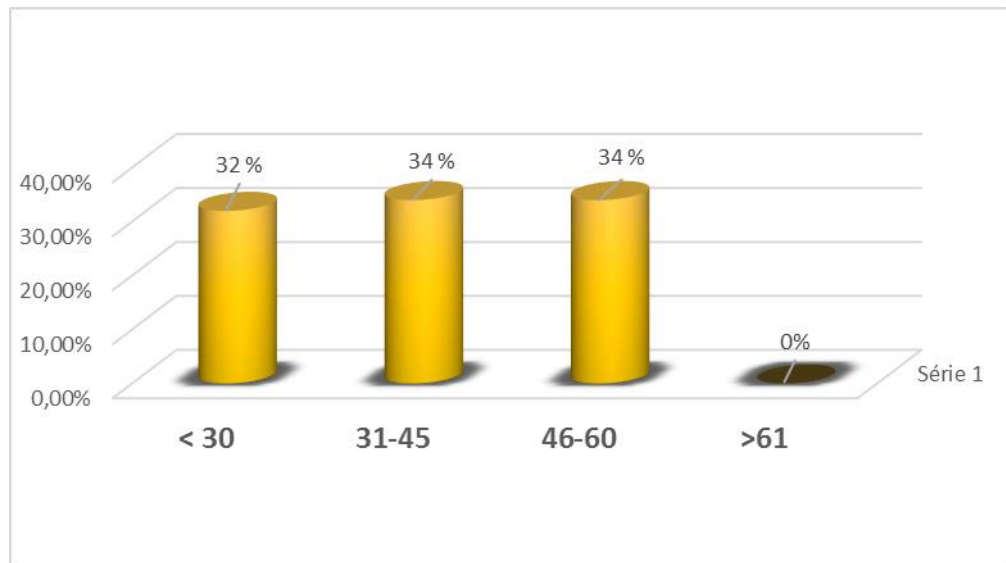


**Figure 18 : représentation graphique de la distribution annuelle du nombre des cas d'aspergillose pulmonaire invasive et de candidémie hospitalisés au service durant la période 2014-2021**

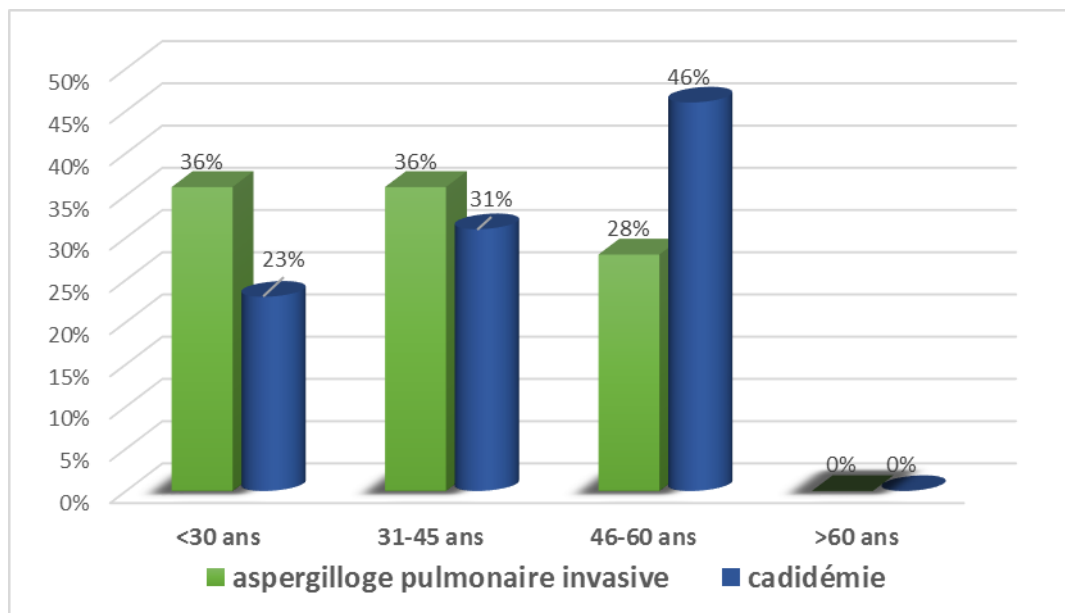
## 2. caractéristiques de la population compliquée d'IFI :

### 2.1 âge :

- La moyenne d'âge était 37.6 ans, avec des extrêmes de 18 ans et 60 ans.
- 13 patients avaient un âge inférieur à 30 ans soit 32% des cas.
- 14 patients avaient un âge compris entre 31 ans et 45 ans soit 34% des cas.
- 14 patients avaient un âge compris entre 46 ans et 60 ans soit 34% des cas.
- 0 patients avaient un âge supérieur à 60 ans soit 0 % des cas. (Figure 19)



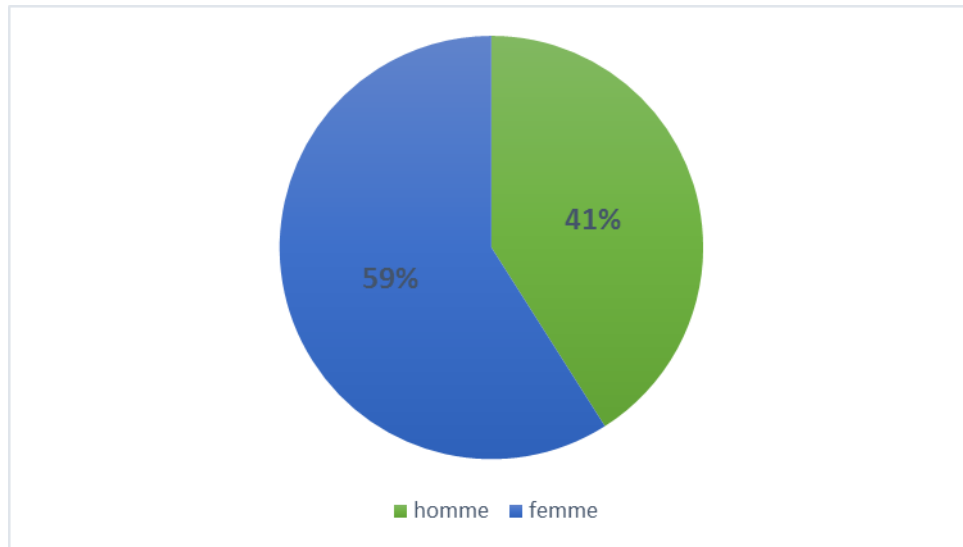
**Figure 19 : répartition des patients compliqués d'IFI selon les tranches d'âges.**



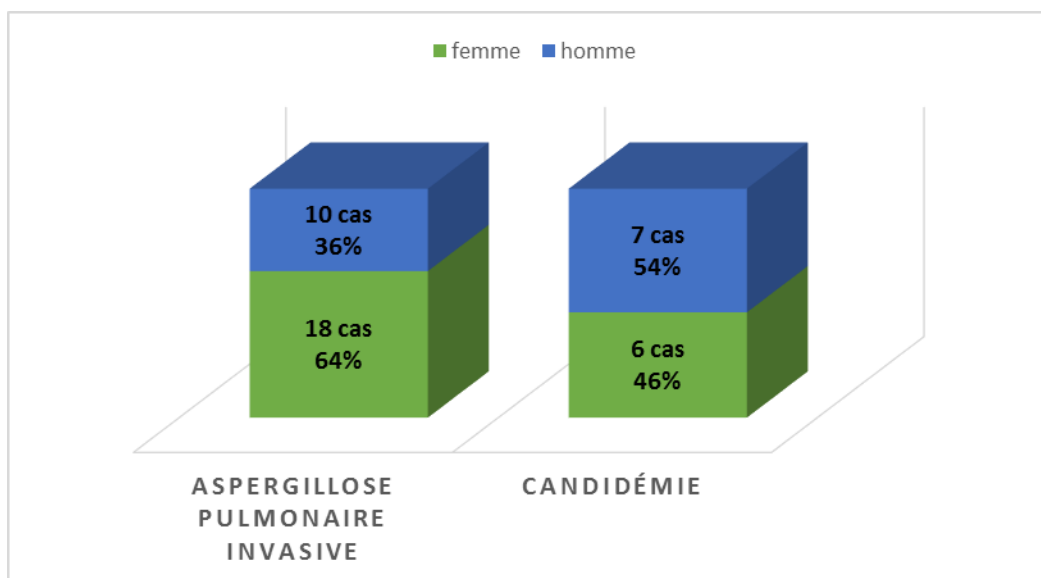
**Figure 20 : répartition selon les tranches d'âges et le type d'IFI.**

## 2.2 Sexe :

Parmi les 41 cas d'IFI, 17 (41%) étaient des hommes et 24 (59%) étaient des femmes, avec un sexe ratio de 0,71. (Figure 21)



**Figure 21 : répartition des patients compliqués d'IFI selon le sexe**

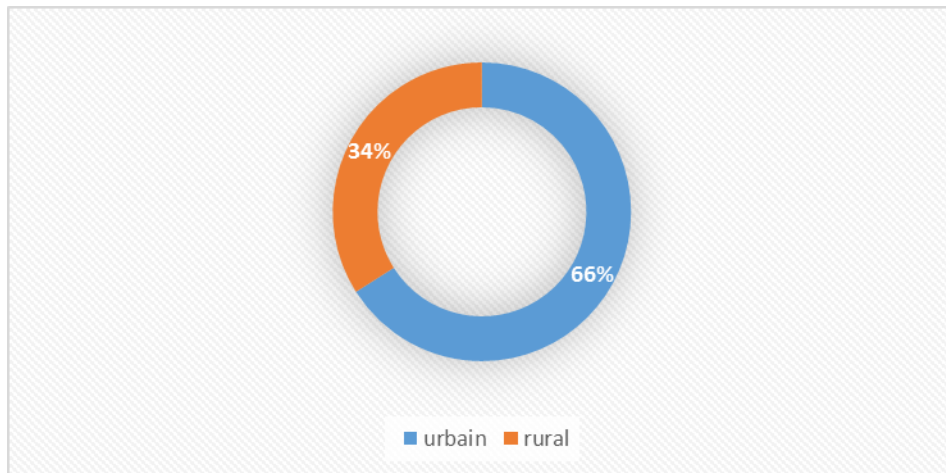


**Figure 22 : répartition selon le sexe et le type d'IFI.**

### **2.3 Origine géographique :**

Dans notre étude :

- 27 patients compliqués d'IFI issu du milieu urbain soit 66 % des cas.
- 14 patients issus du milieu rural soit 34%. (Figure23)

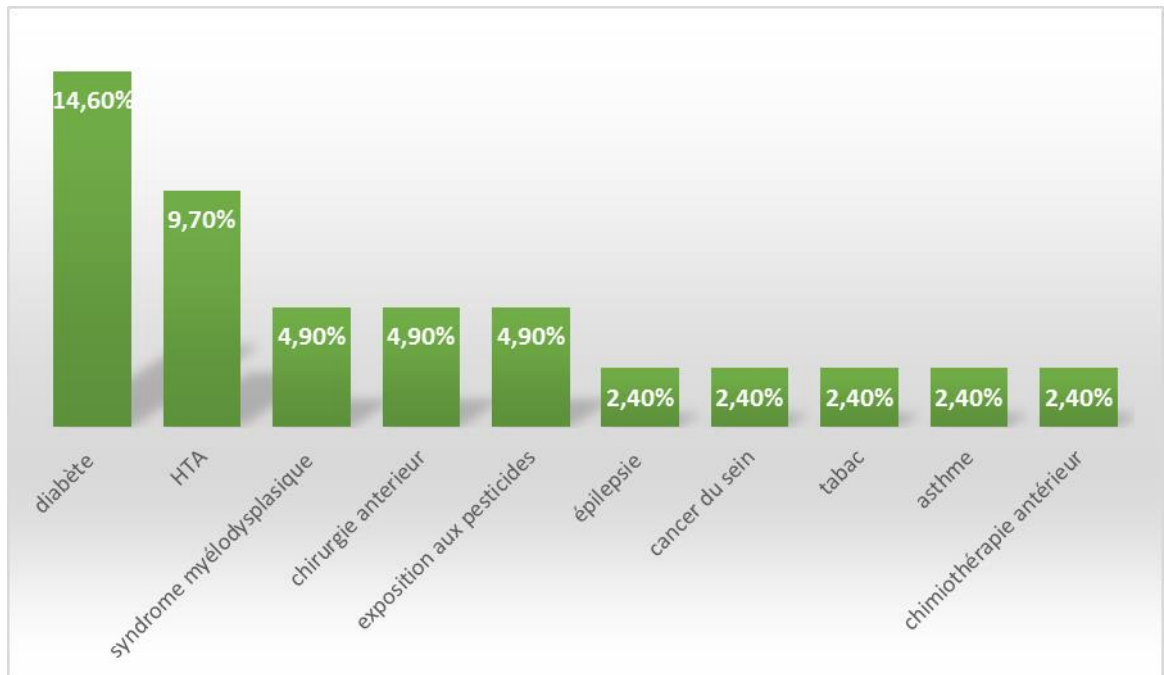


**Figure 23 : répartition des patients compliqués d'IFI selon l'origine géographique**

#### **2.4 antécédents pathologiques associés :**

Chez les 41 patients compliqués d'IFI, 21 (51.2% %) ont rapporté une notion d'antécédents pathologiques. Dont :

- 6 patients étaient diabétiques soit 14.6 % des cas.
- 4 patients avaient une hypertension artérielle soit 9.7des cas.
- 1 patient était épileptique soit 2.4 %.
- 2 patients ont été exposés aux pesticides soit 4.9 % de l'ensemble.
- 1 patiente avait un antécédent de cancer du sein soit 2.4%.
- 1 (2.4%) patiente a reçu une chimiothérapie antérieur.
- 1(2.4%) patient étaient asthmatiques.
- 1 patients étaient tabagiques soit 2.4% des cas.
- 2 patients étaient atteints du syndrome myélodysplasique soit 4.9 % de l'ensemble.
- 2 patients ont subi une chirurgie antérieure soit 4.9% des cas. (Figure24)



**Figure 24 : Répartition des patients compliqués d'IFI selon les antécédents**

### 2.5 Taux des blastes périphériques et médullaires

#### ❖ blaste périphérique :

Les chiffres des blastes circulant ont varié entre 12 % et 92 % avec une moyenne de 53.72 %

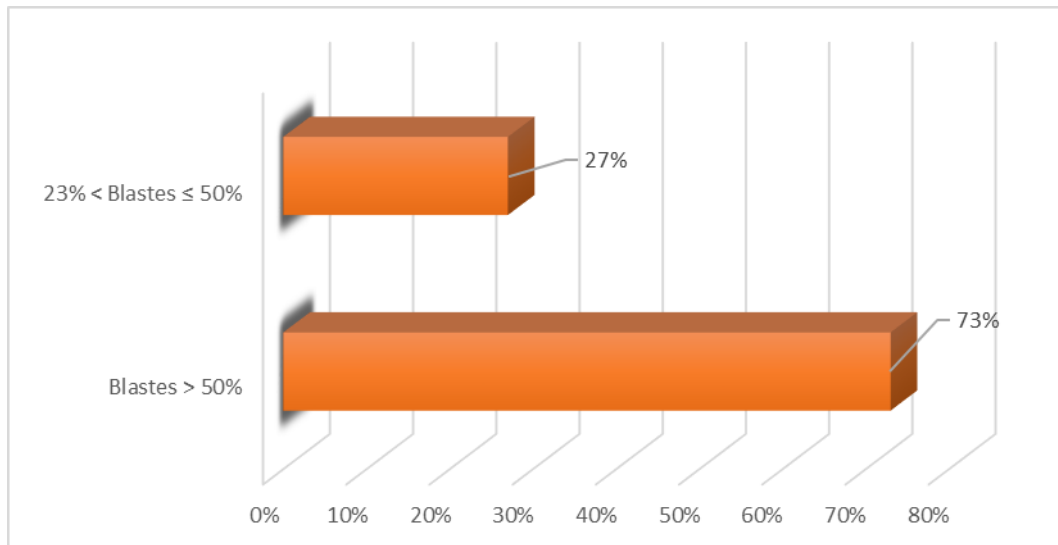
#### ❖ blaste médullaire :

La blastose médullaire a oscillé entre 23 et 97 % avec une moyenne de 65.37 %.

(Tableau XV et Figure25)

**Tableau XV : Richesse et représentation des blastes dans la moelle**

		nombre	Pourcentage (%)
Richesse	+++	24	60 %
	++	14	34.1%
	pauvre	1	2.4%
Blastes	23% < Blastos ≤ 50%	11	27%
	Blastos > 50%	30	73%



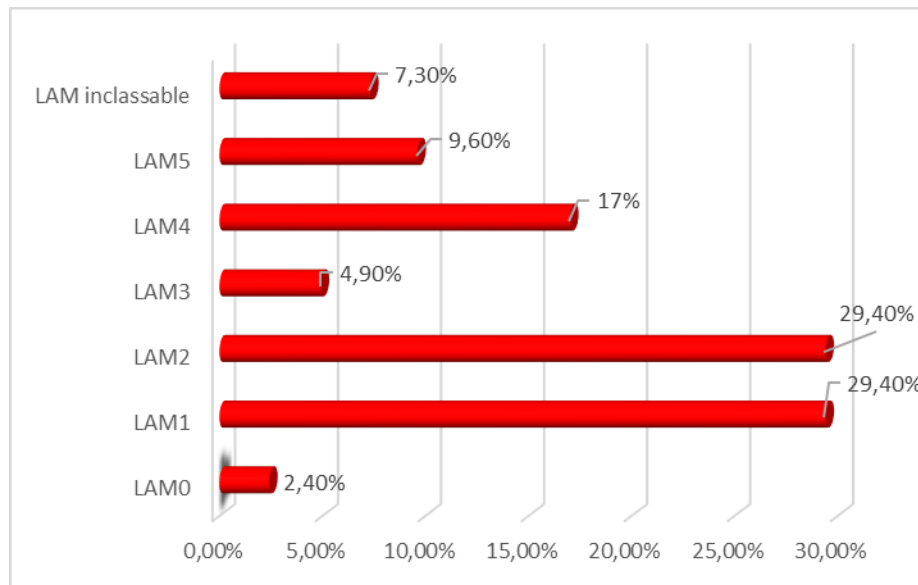
**Figure 25 : taux de blastes médullaire chez les patients compliqués d'IFI**

**2.6 Classification FAB (Voir le tableau XVI et la figure26)**

**Tableau XVI : Répartition des patients selon la classification F A B**

Classification FAB	effectif	%
LAM0	1	2.4 %
LAM1	12	29.4 %
LAM2	12	29.4 %
LAM3	2	4.9 %
LAM4	7	17 %
LAM5	4	9.6 %
LAM inclassable	3	7.3 %
<b>totale</b>	<b>41</b>	<b>100 %</b>

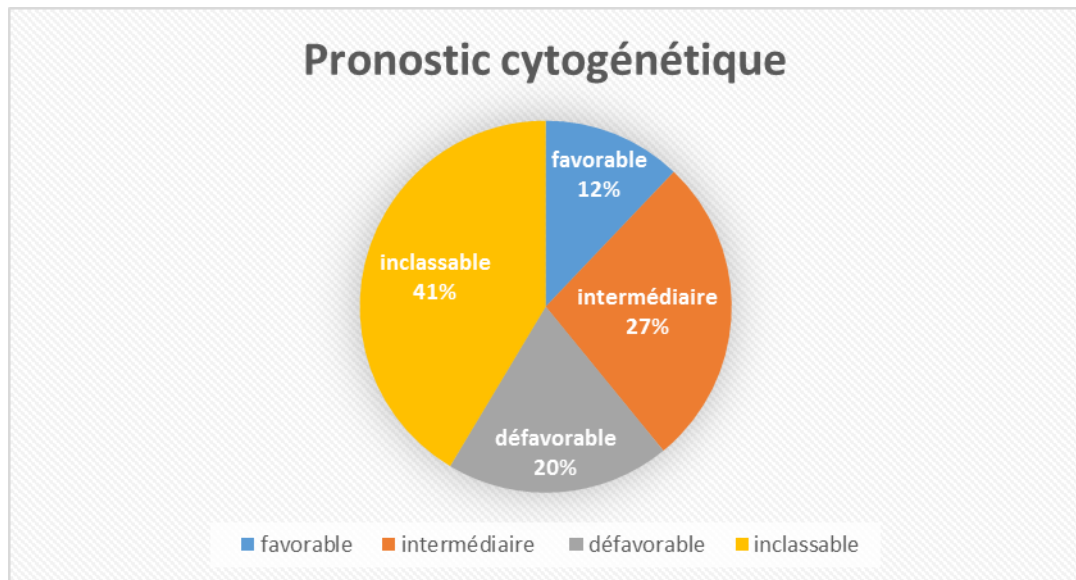




**Figure 26 : répartition des patients compliqués d'IFI selon la classification FAB**

### **2.7 Pronostic cytogénétique**

- 5 patients avaient un pronostic favorable soit 12.1% des cas.
- 11 patients avaient un pronostic intermédiaire soit 27% des cas.
- 8 patients avaient un pronostic défavorable soit 19.5 % de l'ensemble des patients compliqués d'IFI.
- 17 patients étaient inclassables soit 41.4 % des cas. (Figure 27)



**Figure 27 : Répartition des patients compliqués d'IFI selon les groupes pronostiques cytogénétiques**

### **2.8 Décision thérapeutique**

- Dans notre série d'étude, tous les patients compliqués d'infections fongiques invasives ont bénéficié d'une chimiothérapie curative, à base de :

- En phase d'induction : protocole 3+7

Daunorubicine 60mg/m<sup>2</sup>/j J1-J3 et Aracytine 200mg/m<sup>2</sup>/j en continu J1-J7.

- En phase de consolidation :

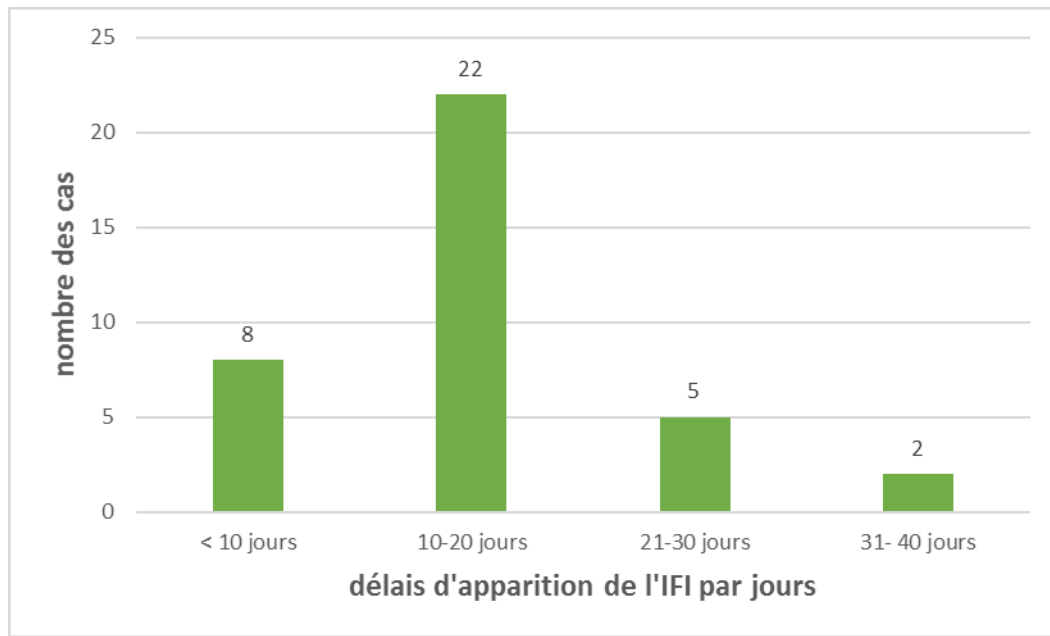
Aracytine 1.5g/m<sup>2</sup> 2 fois par jour sur 3h J1-J3.

- + La trétinoïne (vesanoid) si LAM3

### **3. La chronologie de l'IFI**

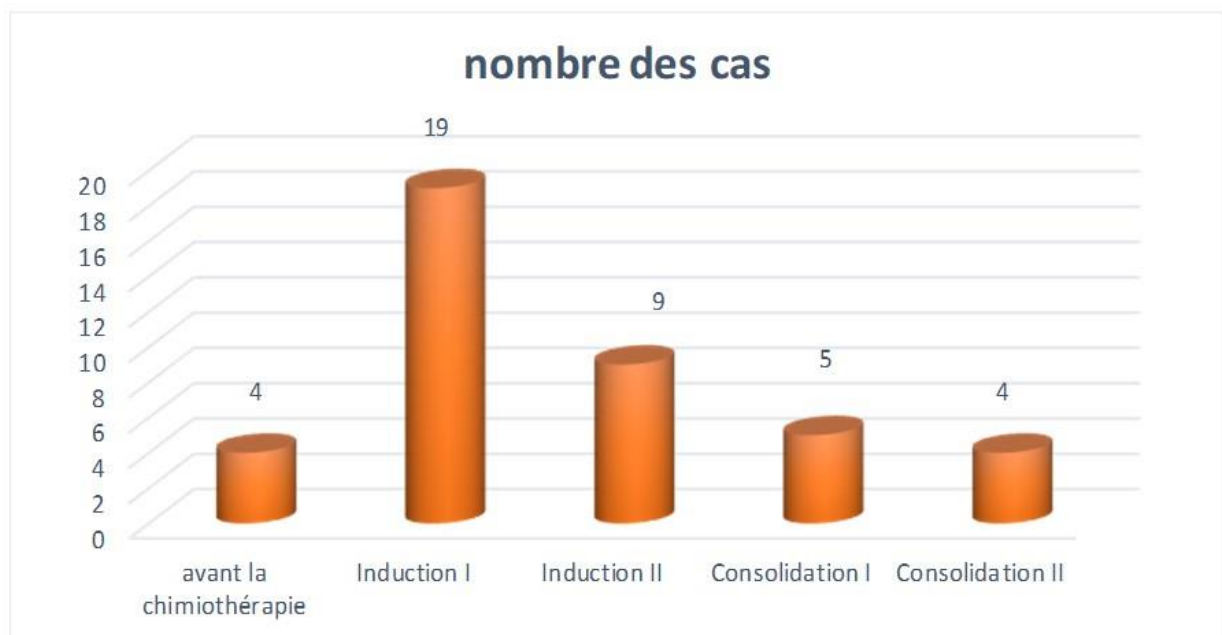
Le délai moyen entre le début de la chimiothérapie et la survenue de l'IFI est de 13.83jours.

(Figure28)

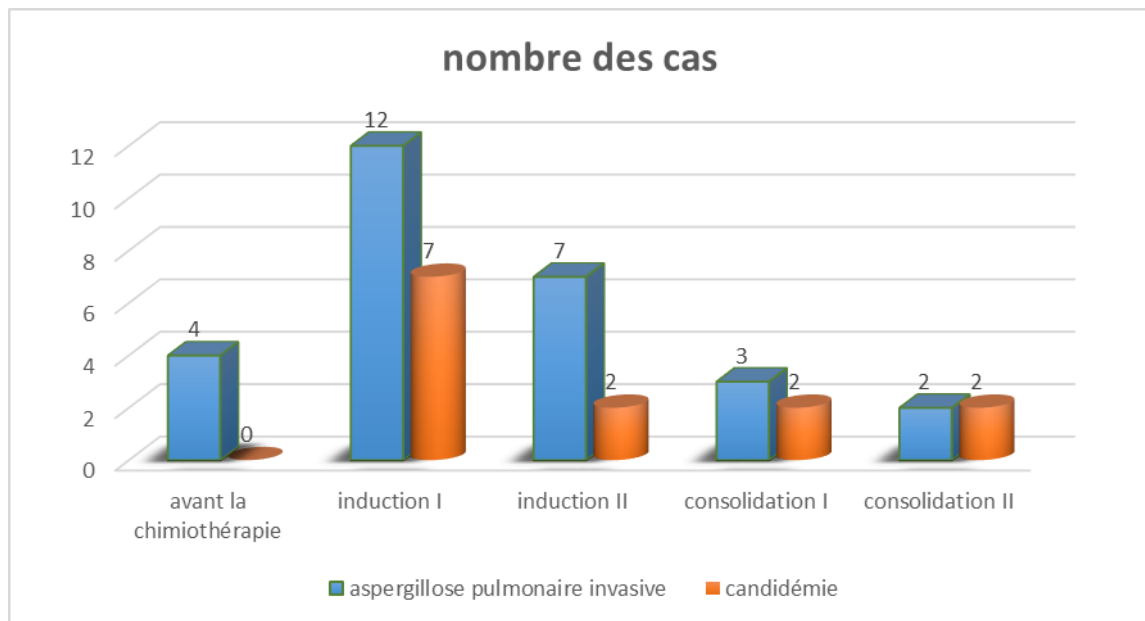


**Figure 28 : répartition selon le délai d'apparition de l'IFI par rapport au début la chimiothérapie par jours**

On note une incidence plus marquée durant la phase d'induction par une fréquence de 68% de l'ensemble des cas soit 28 patients. (Figures 29 et 30)



**Figure 29 : la distribution des infections fongiques invasives au cours de différentes phases de chimiothérapie**



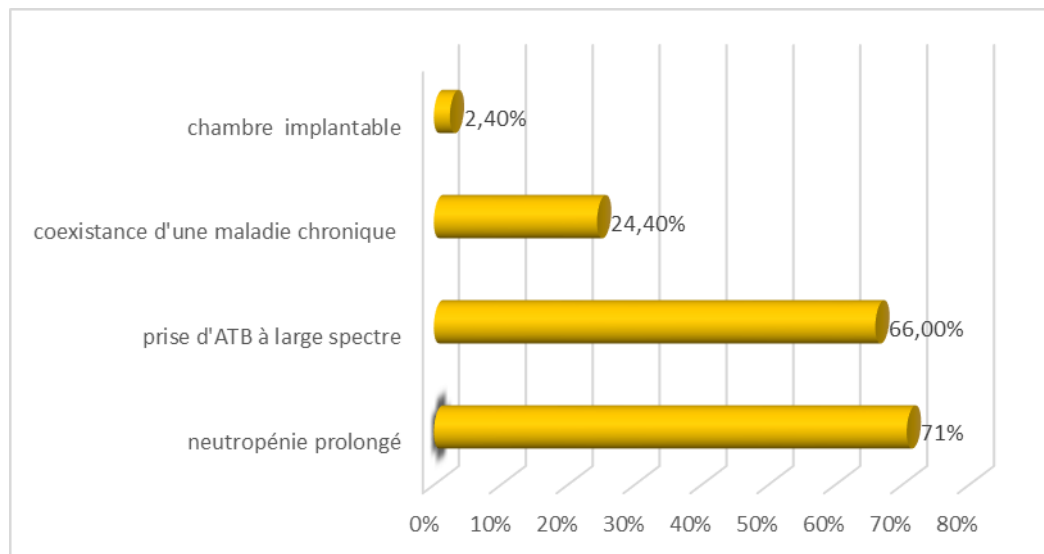
**Figure 30 : la distribution des cas d'aspergillose pulmonaire invasive et fongémie au cours de différentes phases de chimiothérapie**

#### 4. Les facteurs de risques

Différent facteur de risque sont incriminé dans l'apparition des infections invasives, en dehors de la chimiothérapie et l'immunodépression causé par la leucémie elle-même.

Les résultats de notre analyse sont les suivant :

- Neutropénie prolongé  $< 500\text{mm}^3 > 10\text{j}$  : présente chez 29 patients soit 71% des cas.
- Prise d'antibiothérapie à large spectre : observé chez 27 patients soit 66% des cas.
- Coexistence d'une maladie chronique : observé chez 10 patients soit 24.4 %.
- Chambre implantable : présente chez 1 patient soit 2.4 % des cas. (Figure 31)



**Figure 31 : répartition des patients compliqués d'IFI selon les facteurs de risques**

## 5. Prophylaxie antifongique

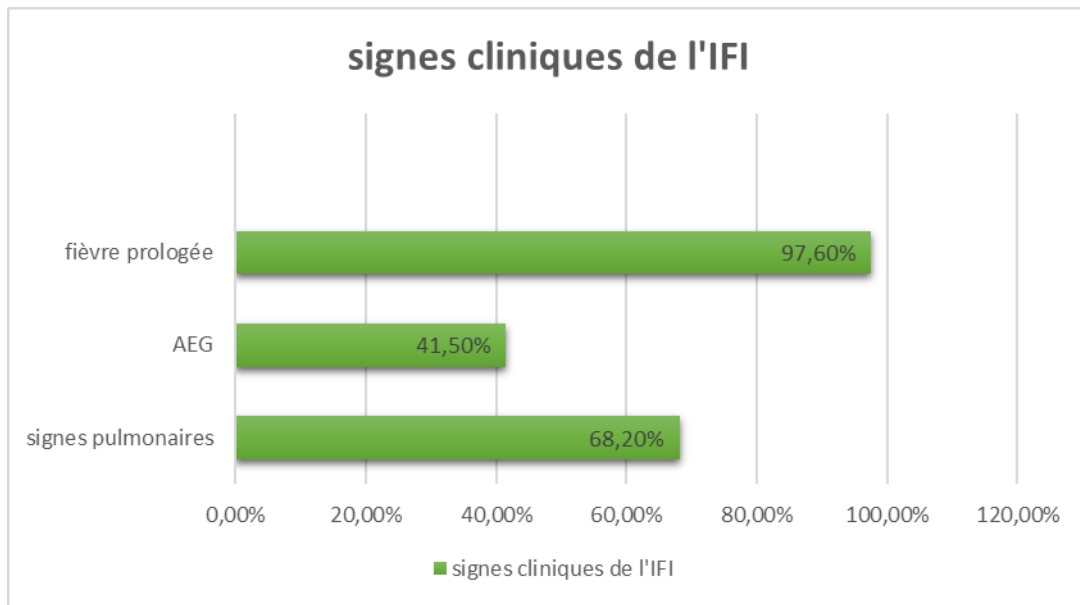
Aucun patient inclue dans notre étude n'a bénéficié d'une prophylaxie antifongique.

## 6. Etude clinique

La totalité de nos patients présente des manifestations cliniques d'infection fongique invasive, caractérisées par un tableau clinique comprenant de la fièvre prolongée résistante aux anti-biotiques, une altération de l'état général, ainsi que des signes d'appels pulmonaires.

Les résultats sont les suivant :

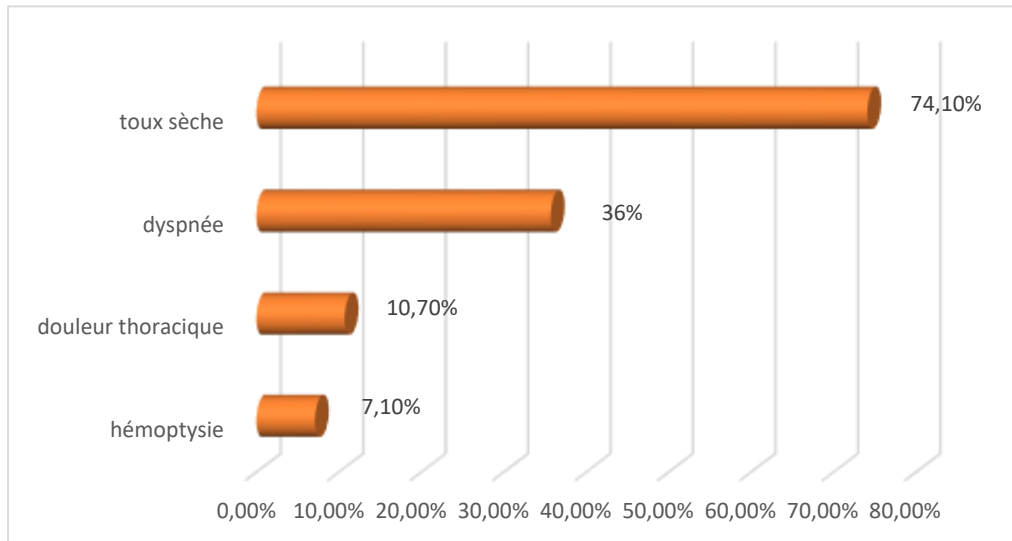
- La fièvre prolongée résistante aux ATB : présente chez 40 patients soit 97.6 % des cas.
- L'altération de l'état générale : observé chez 17 patients soit 41.5 % des cas.
- Les signes d'appels pulmonaires : observés chez 28 patients soit 68.2%. (Figure 32)



**Figure 32 : répartition des patients selon les signes d'IFI**

Les signes pulmonaires sont répartis en :

- La toux sèche : présente chez 20 patients soit 74.10% des patients d'aspergillose pulmonaire.
- La dyspnée : observée chez 10 patients soit 36 % des cas.
- La Douleur thoracique : présente chez 3 patients soit 10.7%.
- L'hémoptysie : observée chez 2 patients soit 7.1% des cas. (Figure 33)



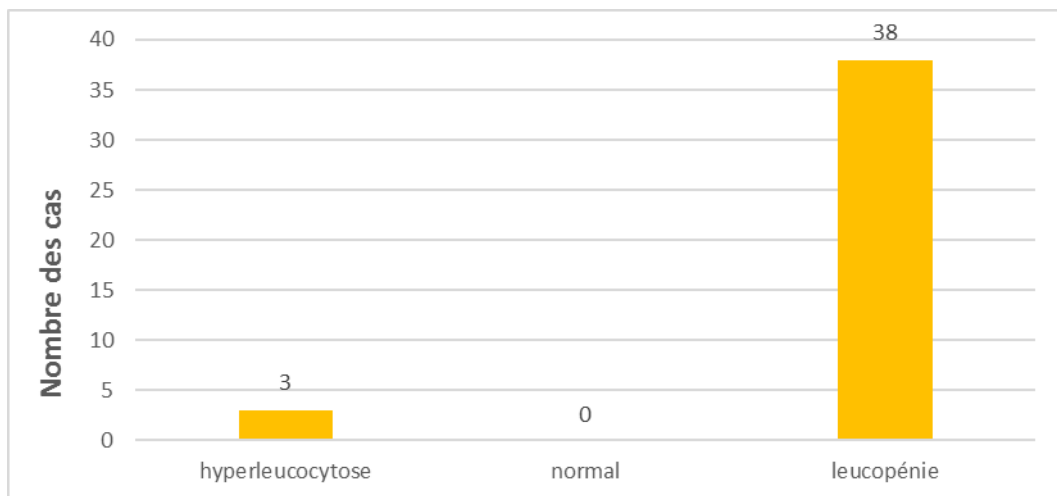
**Figure 33 : répartition des patients compliqués d'aspergillose pulmonaire invasive selon les signes pulmonaires.**

## 2. Etude biologique

### 6.1 Numération formule sanguine

#### a) Globule blanc

Les chiffres des GB ont varié entre 30 et 44000 éléments/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 4354.41 éléments/mm<sup>3</sup>. (Figure 34)



**Figure 34 : répartition des patients compliqués d'IFI selon l'interprétation de globule blanc**

b) Polynucléaire neutrophile

Les chiffres des PNN ont varié entre 0 et 6720 éléments/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 465.49 éléments/mm<sup>3</sup>. (Tableau XVII)

Tableau XVII : répartitions des patients compliqués d'IFI selon la valeur des PNN

Taux de PNN	effectif	Pourcentage (%)
< 100 PNN/mm <sup>3</sup>	25	60.9%
100 – 500 PNN/mm <sup>3</sup>	9	21.9%
500– 1000 PNN/ mm <sup>3</sup>	4	10%
1000– 1500 PNN/mm <sup>3</sup>	1	2.4%
1500– 2000 PNN/mm <sup>3</sup>	0	0%
>2000 PNN/mm <sup>3</sup>	2	4.8%
<b>TOTALE</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>

c) Hémoglobine

Les chiffres d'hémoglobine ont varié entre 4.9 g/dl et 11.2 g/dl avec une moyenne de 7.61 g/dl.

(Figure35)

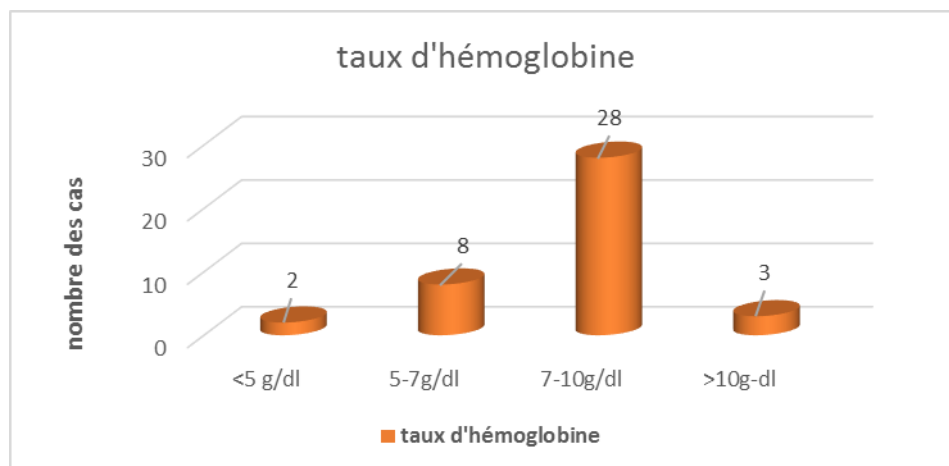
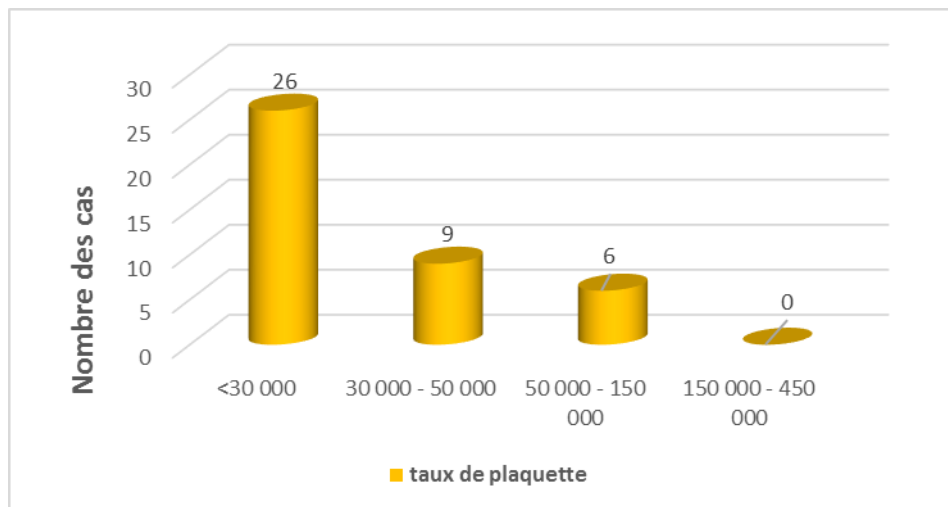


Figure 35 : répartitions des patients compliqués d'IFI selon le taux d'hémoglobine

d) Plaquette

Les chiffres des plaquettes ont varié entre 2000 et 120 000 éléments/mm<sup>3</sup>. La thrombopénie a été observée chez tous patients. (Figure 36)





**Figure 36 : répartitions des patients compliqués d'IFI selon le taux des plaquettes**

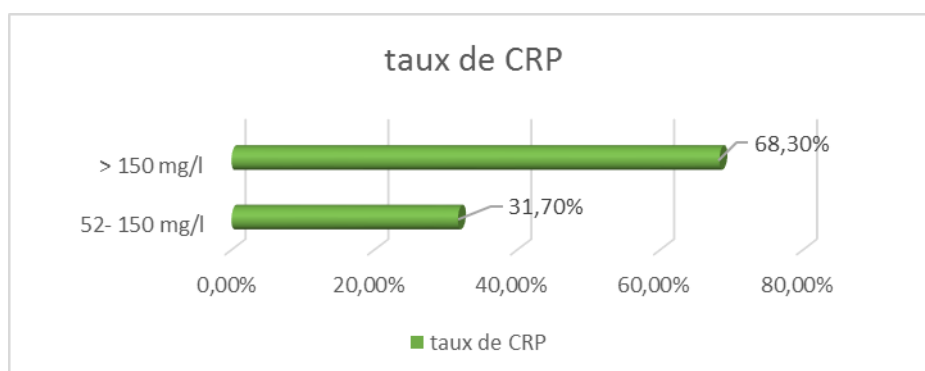
## 6.2 CRP

Les chiffres de CRP ont varié entre 52mg/l et 450mg/l avec une moyenne de 240,75mg/l.

(Tableau XVIII et figure 37)

**Tableau XVIII : répartition des patients compliqués d'IFI selon le taux de CRP**

Taux ce CRP	effectif	Pourcentage (%)
52- 150mg/l	13	31.7 %
>150mg/l	28	68.3%
<b>TOTALE</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>



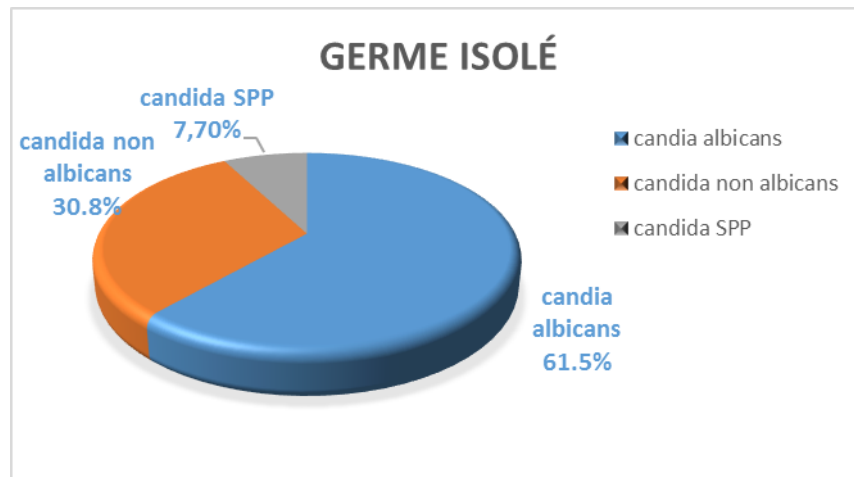
**Figure 37 : répartition de patients nos patients selon le taux de CRP**

**6.3 Hémoculture**

Parmi les 41 patients compliqués d'IFI de notre étude, 13 ont eu une hémoculture fongique positive avec des levures à l'examen direct.

Les résultats des cultures sont les suivants : (Figure 38)

- Candida albicans chez 8 patients soit 61.5% des cas.
- Candidan non albicans chez 4 patients soit 30.8% des cas.
- Candida SPP chez 1 patients soit 7.70% des cas.



**Figure 38 : répartition des patients avec fongémie selon le germe isolé**

**6.4 Antigénémie aspergillaire**

Parmi les 28 cas d'aspergillose pulmonaire invasive étudiés, l'antigénémie aspergillaire n'a été réalisée que chez 5 patients, soit 18 % des cas, de faite de la non disponibilité du test au CHU durant la période d'étude, et le niveau socio-économique de nos patients. Les résultats sont les suivants :

- positif chez 3 patients soit 11 %.
- négatif chez 2 patients soit 7 % des cas.

**Il est à noter que la sérologie aspergillaire et l'analyse mycologique du lavage broncho-alvéolaire n'ont pas été réalisées dans notre série d'étude.**

### 3. Etude radiologique

Tous les patients atteints d'aspergillose pulmonaire invasive ont réalisé une tomodensitométrie thoracique soit 100 % des cas. (Tableau XIX)

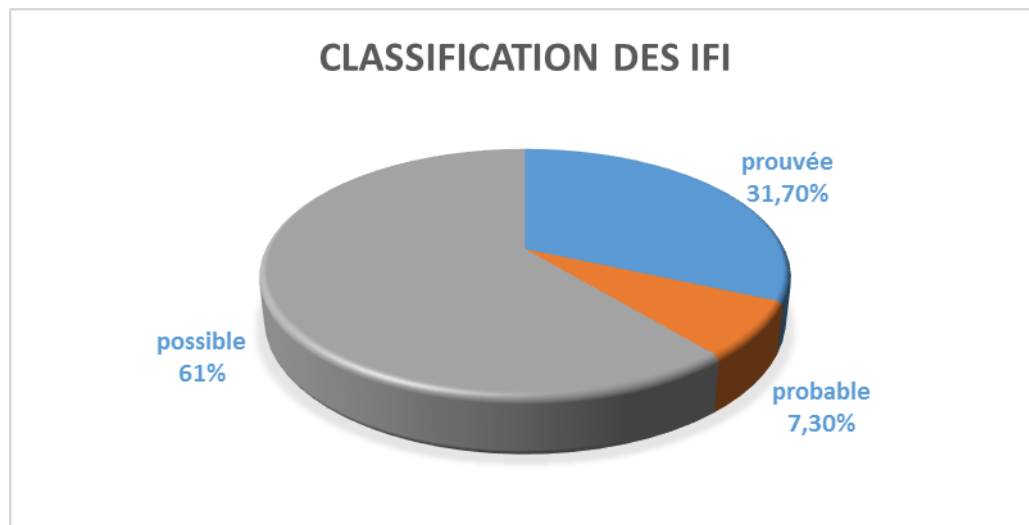
**Tableau XIX : répartition selon les résultats de TDM thoracique**

Résultats de TDM thoracique	effectifs	Pourcentage (%)
Foyer (ou foyers) de condensation parenchymateux associée à des nodules pulmonaires entourés d'un halo en verre dépoli évoquant une aspergillose invasive.	18	64.2%
Multiplés nodules et micronodules pulmonaire dont certains sont <b>excavés</b> entourés d'un halo en verre dépoli associés à un foyer de condensation parenchymateuse évoquant une aspergillose pulmonaire invasive.	5	17.8 %
Foyers de condensations parenchymateuses multifocaux associées à des nodules pulmonaires entourés d'un halo en verre dépoli associés à un <b>épanchement pleural</b> évoquant une pleuro-pneumopathie notamment une aspergillose pulmonaire invasive.	3	10.8 %
Foyers de condensations parenchymateuses associées à des nodules pulmonaires entourés d'un halo en verre dépoli évoquant une aspergillose invasive avec aspect en faveur <b>d'hémorragie alvéolaire.</b>	2	7.1 %
<b>TOTALE</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

### 4. Classification

Selon les critères EORTC/MSG :

Parmi les 41 cas d'IFI étudiés 13 ont été confirmés et prouvée par l'hémoculture, représentant 31,7% de l'échantillon. 3 cas ont été identifiés comme probables, soit 7.3%, tandis que 25 cas, soit 61%, ont été considérés comme possibles. (Figure 39)



**Figure 39 : répartition selon la classification des IFI**

## **5. Prise en charge thérapeutique**

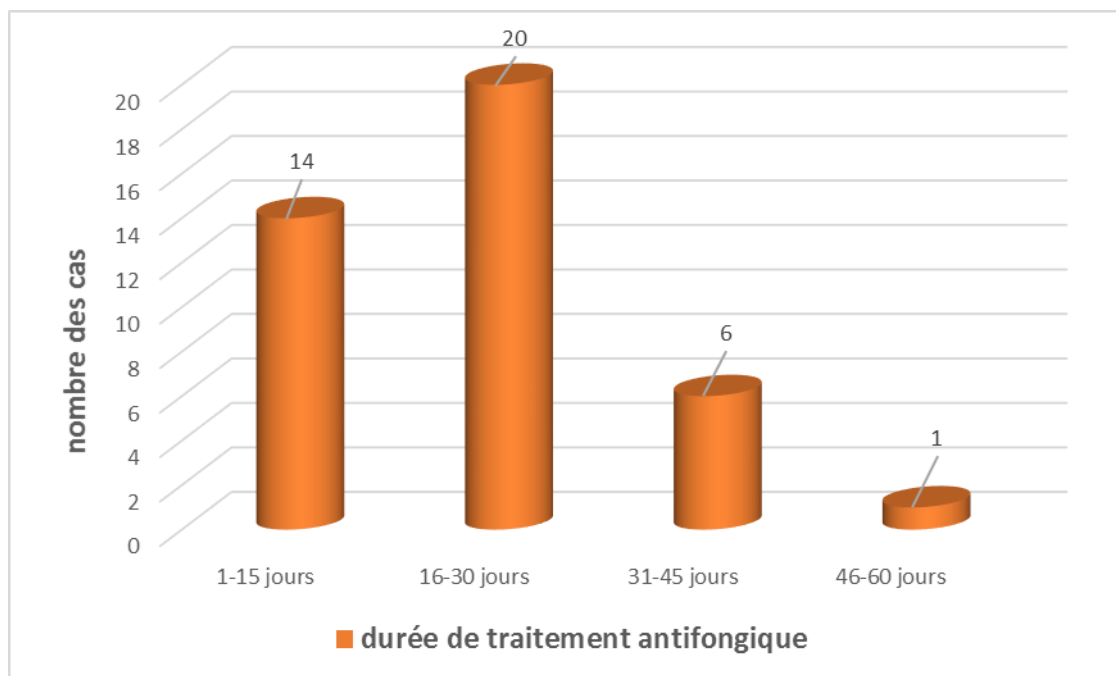
### **9.1 Prise en charge symptomatique**

Cette prise en charge impliquait l'administration aux patients d'un traitement antipyrétique, accompagné d'une oxygénothérapie et d'une position demi-assise, ainsi que d'un remplissage vasculaire si nécessaire. Afin de stabiliser et mettre en conditions les malades.

### **9.2 Traitement antifongique**

- Dans notre série d'étude, tous les patients ont reçu le traitement antifongique soit 100% des cas, par une dose de charge de 400 mg\*2 le 1<sup>er</sup> jour puis une dose d'entretien de 200 mg\*2 par jour.
- 40 patients ont bénéficié du traitement par voie intraveineuse exclusivement, soit 97,6 % des cas, tandis que 1 patient a été initialement traité par voie intraveineuse puis par voie orale, correspondant à 2.4% des cas.
- Deux molécules antifongiques ont été administrées : le voriconazole (Vfend) et le fluconazole (triflucan).
- Tous les patients atteints d'aspergillose pulmonaire invasive étaient traités par le voriconazole (Vfend) soit 100% des cas.

- Les 13 patients présentant une candidémie étaient traités comme suit :
  - Neuf patients (soit 69,2 %) ont été traités avec le fluconazole (Triflucan).
  - Quatre patients ont été traités initialement par le fluconazole (triflucan) avant de passer au voriconazole(Vfend), soit 30,8% des cas.
- La durée de traitement antifongique chez notre population varie entre 1 et 60 jours avec une moyenne de 21.61 jours. (Figure 40)



**Figure 40 : répartition des patients compliqués d'IFI selon la durée de traitement antifongique**

## **6. Evolution**

La moyenne des jours d'apyrexie chez notre population est de 1.89 jours.

- 26 patients ont eu une évolution favorable (64%), tandis que 15 sont décédés après complications soit 36 % des cas. (Figures 41-42 et tableau XX)

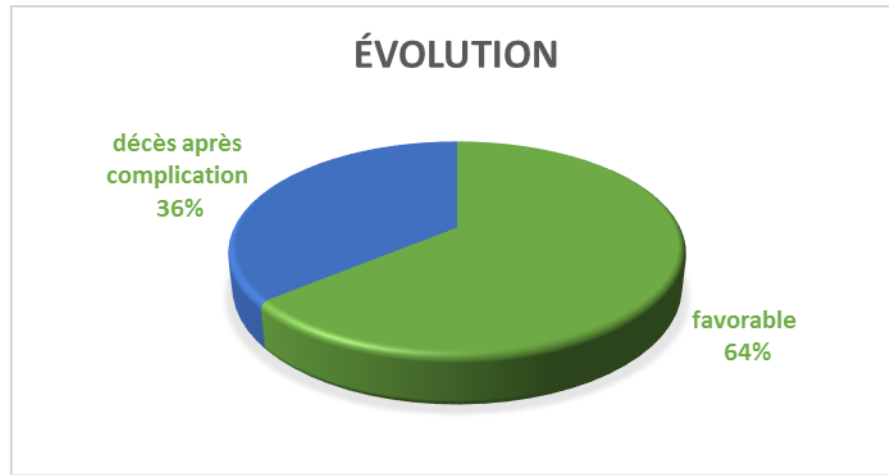


Figure 41 : répartition selon l'évolution des patients compliqués d'IFI

Tableau XX : évolutions de nos patients selon le type d'IFI

	Aspergillose pulmonaire invasive	Candidémie	TOTALE
Evolutions favorable	20	6	26
décès	8	7	15
TOTALE	28	13	41

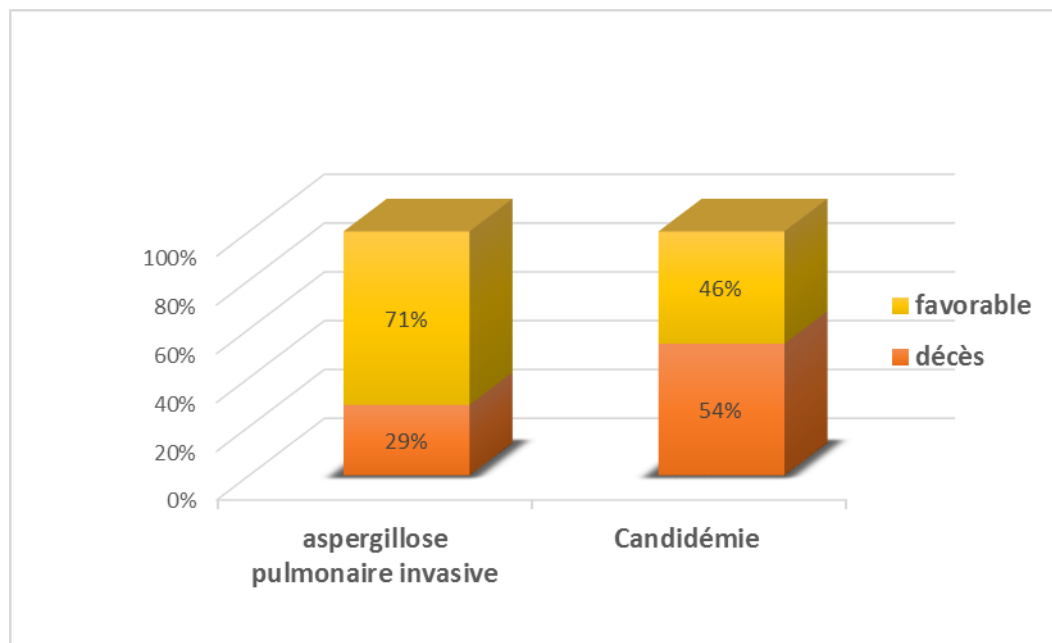
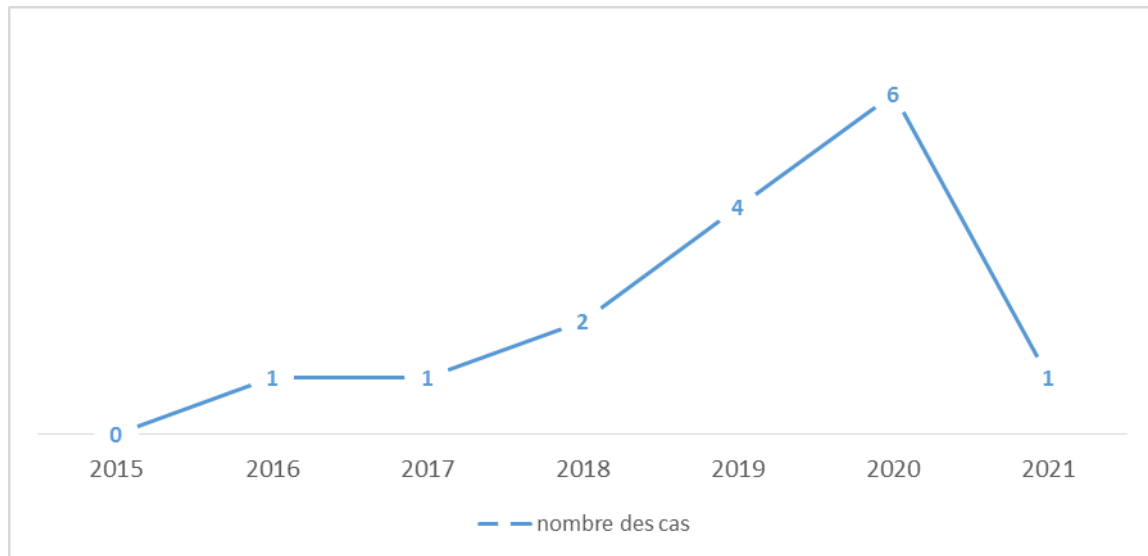


Figure 42 : évolution des patients selon le type d'IFI



**Figure 43 : Évolution du nombre de décès annuels par IFI**

- Neuf cas de décès sont directement liés à l'infection fongique invasive Parmi ces cas :
  - sept présentent un choc septique secondaire aux candidémie soit 47% des cas de décès.
  - deux autres ont été associés à une hémorragie alvéolaire soit 13.2% des cas.
- Pour les six cas de décès restants, il est noté que d'autres facteurs ont été ajoutés à l'infection fongique, contribuant au décès, est essentiellement lié à la leucémie aigue myéloblastique et ses complications. Plus spécifiquement :
  - un cas de choc hémorragique a été documenté soit 6.5%,
  - cinq cas de choc septique secondaire à une coinfection bactérienne soit 33.3%, incluant deux cas de bactériémie, un cas de cellulite faciale, un cas d'arthrite septique et un cas de méningite.
- Le délai moyen entre le diagnostic d'IFI et le décès est de 7 jours. (Figure 44)

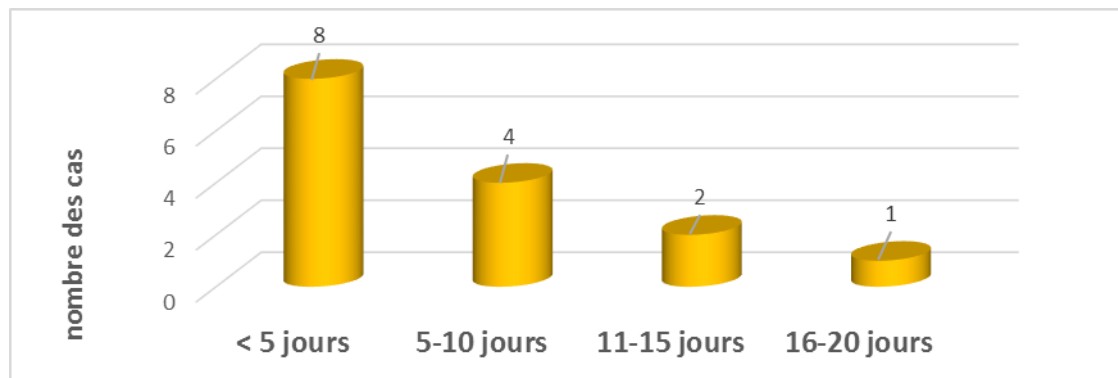


Figure 44 : répartition des patients selon le délai entre le diagnostic d'IFI et le décès

## 7. Impacte sur la chimiothérapie

- Dix-huit patients, soit 44 % de notre série d'étude, ont repris la chimiothérapie en moyenne 32,7 jours après le diagnostic de l'infection fongique invasive (Figure 45).

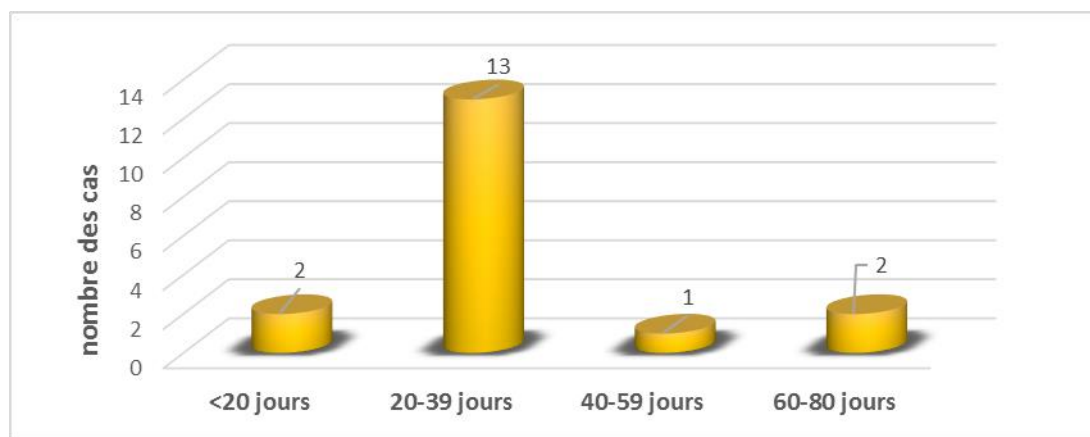


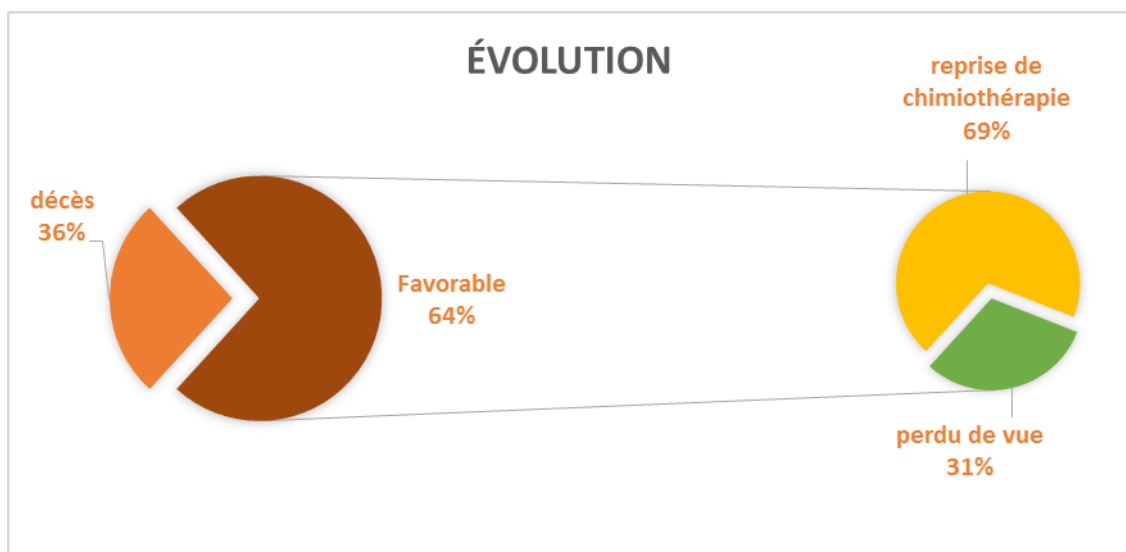
Figure 45 : répartitions des patients selon le délai entre le diagnostic d'IFI et la reprise de chimiothérapie

- Les huit patients restants, soit 20 % cas, ont été perdus de vue après leur guérison.  
Parmi ces patients :
  - ✓ 3 patients ont refusés la chimiothérapie.
  - ✓ 3 patients ont orientés à un traitement palliatif suite à l'échec de l'induction.



**Tableau XXII : évolution totale des patients compliqués d'IFI**

décès	favorable	
15 patients 36%	26 patients 64%	
	Reprise de la chimiothérapie	Perdu de vue
	18 patients 69%	8 patients 31%



**Figure 46 : évolution totale des patients compliqués d'infection fongique invasive**



# DISCUSSION



## **I. Rappel sur la leucémie aiguë myéloblastique**

### **1. Généralité**

La leucémie myéloïde aiguë (LAM) est une maladie hétérogène résultant d'une prolifération incontrôlée de cellules hématopoïétiques clonales. [15,16] Il s'agit de la forme la plus courante de leucémie aiguë chez les adultes, avec un âge médian au moment du diagnostic de 68 ans. [17] La SG estimée sur 5 ans est de 30 % [18] et diffère considérablement selon les différents groupes d'âge, atteignant 50 % chez les patients plus jeunes, mais inférieure à 10 % chez les patients de plus de 60 ans. [19]

La LAM est diagnostiquée lorsque les lignées clonales HSPC prolifèrent et que finalement les HSPC elles-mêmes ne parviennent pas à se différencier normalement, conduisant à l'accumulation de leucocytes immatures (myéloblastes) dans la moelle osseuse [20,21]. Les anomalies clonales préleucémiques peuvent précéder de plusieurs décennies la leucémie manifeste, ce qui suggère que les mutations motrices précoces de la vie ne modifient pas sensiblement l'homéostasie du système hématopoïétique plus tôt dans la vie. Cependant, des mutations coopérantes acquises plus tard peuvent fonctionner en synergie dans les cellules contenant les mutations précoces pour catalyser l'expansion clonale et/ou l'activité oncogène [22,23]. En effet, les mutations fondatrices acquises au cours de l'embryogenèse ne déclenchent généralement pas la carcinogenèse jusqu'à ce que des mutations ultérieures surviennent, conformément à l'hypothèse des deux succès de Knudson [24,25].

### **2. Hématopoïèse**

Les cellules souches hématopoïétiques sont produites dans le compartiment de la moelle osseuse, mais elles se trouvent également dans la circulation sanguine et circulent dans tous les organes et tissus. Les cellules souches hématopoïétiques donnent naissance à des cellules progénitrices multipotentes qui se différencient selon deux lignées de cellules sanguines, myéloïde et lymphoïde [26].

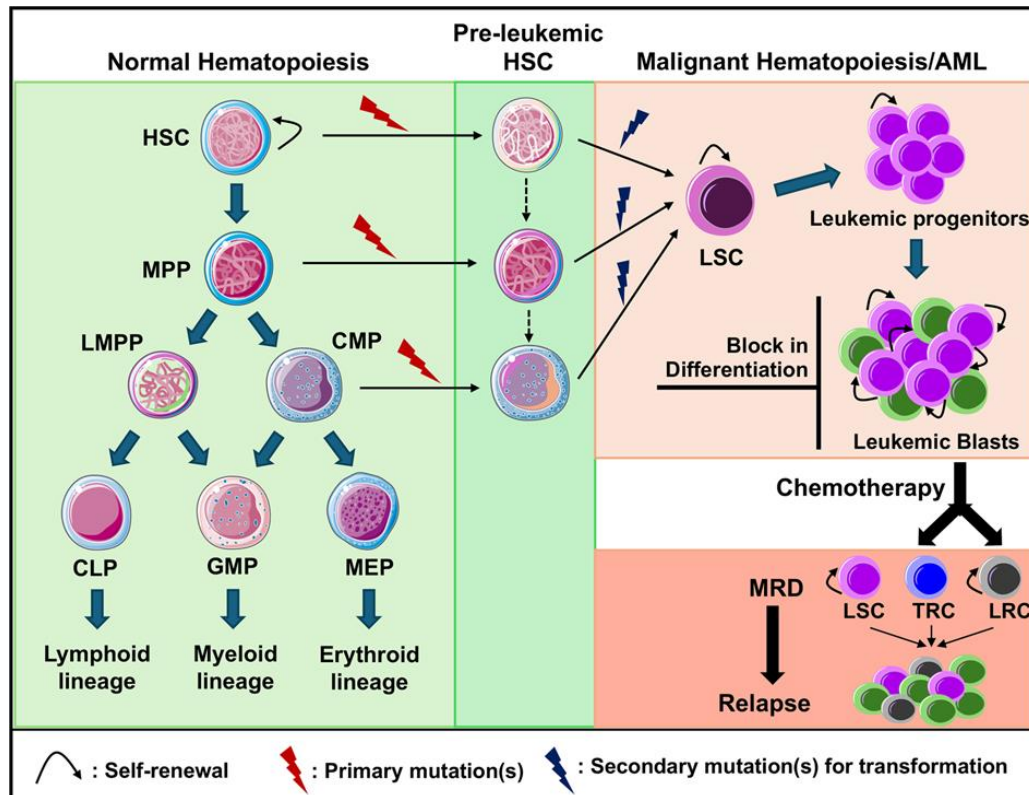
Les cellules progénitrices myéloïdes peuvent devenir des globules rouges, des plaquettes ou des cellules immunitaires innées telles que des macrophages/monocytes, des neutrophiles, des basophiles et des éosinophiles [27,28] Les progéniteurs lymphoïdes deviennent des cellules tueuses naturelles (NK), des lymphocytes T ou B [28].

Au fil du temps, les HSPC acquièrent de manière aléatoire des mutations somatiques qui agissent comme substrats pour la sélection naturelle, conduisant à une expansion clonale et parfois à un CHIP [29]. Il est important de noter que les mutations associées au CH dans les cellules myéloïdes et lymphoïdes ont tendance à être différentes les unes des autres, affichant des schémas de distribution distincts dans tout le génome. Chacun est hautement prédictif de la malignité spécifique à sa lignée respective [26].

### **3. Leucémogénèse**

Une vaste littérature suggère que LAM et ses cellules souches leucémiques (LSC) proviennent des cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou de progéniteurs myéloïdes engagés relativement tôt [33]. Comme expliqué en détail ci-dessous (Figure 47), les racines de la leucémogénèse varient considérablement d'un cas à l'autre et la cellule d'origine peut donc également varier. Les cellules leucémogènes, y compris les cellules clonales et transformées mais pas franchement leucémiques, résident et prolifèrent probablement dans la même niche stromale médullaire qui est occupée par les cellules souches hématopoïétiques et les premiers progéniteurs [34, 35]. Par l'acquisition progressive (dans la plupart des cas) de multiples mutations transformantes, les cellules souches leucémiques sont transformées en cellules agressives avec un blocage relatif ou absolu de la différenciation en cellules myéloïdes morphologiquement et fonctionnellement normales. Ceci est décrit de manière imagée dans la figure ci-dessous. Les événements transformateurs confèrent des avantages de survie et de prolifération aux cellules leucémiques par rapport aux cellules hématopoïétiques normales, entraînant la suppression et l'échec de l'hématopoïèse normale.

La nature clonale des néoplasmes hématopoïétiques, y compris la leucémie aiguë myéloïde, a été reconnue depuis les études de Fialkow et d'autres au début des années 1970 [36,37]. Alors que les cellules souches hématopoïétiques normales et malignes ont été testées dans des modèles murins congéniques depuis cette période, le test formel des cellules souches de leucémie myéloïde humaine et donc la définition fonctionnelle du LSC humain attendaient le développement de modèles de xénogreffe dans les années 1990 [33,38]. Depuis lors, d'énormes progrès ont été réalisés à la fois dans la caractérisation génétique des sous-types de LAM et également dans l'identification de détails concernant les progéniteurs de cellules souches responsables de l'établissement et de la propagation de cette leucémie chez les patients [39].



**Figure 47 [35] :** Dans l'hématopoïèse normale (encadré vert), les cellules souches hématopoïétiques (CSH) au repos dotées d'une capacité d'auto-renouvellement donnent naissance à des progéniteurs multipotents (MPP), qui peuvent se différencier en progéniteurs multipotents à amorçage lymphoïde (LMPP), en progéniteurs myéloïdes communs (CMP), en progéniteurs lymphoïdes communs, progéniteurs (CLP), progéniteurs granulocytes-macrophages (GMP) et progéniteurs érythroïdes mégacaryocytaires (MEP). Les mutations primaires/initiales dans les CSH et les cellules progénitrices donnent naissance à des cellules souches pré-leucémiques qui, au fil du temps, peuvent être transformées en cellules souches leucémiques (LSC). Dans de nombreux cas, ce processus n'implique pas de processus pré-leucémique cliniquement reconnu, mais généralement, plus d'une mutation semble nécessaire pour générer une leucémie aiguë franche. Un ancêtre restreint peut être transformé en LSC par des mutations secondaires qui confèrent un auto-renouvellement. La leucémie myéloïde aiguë (LMA) provient de la transformation de CSH normales, de MPP ou de progéniteurs plus engagés, se développant en cellules souches leucémiques (LSC) qui peuvent ensuite donner lieu à une leucémie à part entière. Alors que le traitement par chimiothérapie d'induction standard entraîne une rémission complète chez la majorité des patients atteints de LMA, une population de cellules résistantes à la (chimio) thérapie (TRC) constituant des cellules AML ayant un potentiel d'initiation de la leucémie survivent au traitement. Les LSC ayant un potentiel de déclenchement de la leucémie dans le cadre d'une maladie résiduelle minimale (MRD) pourraient déclencher une rechute. Au lieu d'une sélection (chimio) thérapeutique de sous-populations préexistantes de LSC, les cellules AML pourraient obtenir de manière adaptative un phénotype de cellule régénératrice de leucémie transitoire (LRC) lors de l'exposition à un traitement permettant la régénération de la leucémie et une rechute clinique.

#### **4. Aspect clinique :**

##### **4.1 Signes en rapport avec l'insuffisance médullaire [40]**

Le syndrome d'insuffisance médullaire globale ou dissociée inclut un :

- syndrome anémique.
- syndrome infectieux (toute fièvre même isolée doit retenir l'attention) : se localisant classiquement au niveau de la sphère ORL mais en réalité, souvent sans caractère clinique spécifique.
- syndrome hémorragique : Syndrome hémorragique cutané ou muqueux, ou hémorragies extériorisées, en rapport avec la thrombopénie, aggravée parfois par une Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée. Il est nécessaire de rechercher systématiquement des signes de gravité : purpura extensif ou muqueux (bulles buccales), s'il s'accompagne de saignements viscéraux, hémorragies au fond d'œil.

##### **4.2 Signes en rapport avec le syndrome tumoral**

Une hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies et splénomégalie) ou une hépatomégalie se voient surtout dans les LAL [41].

Il existe aussi des localisations particulières, d'emblée ou au cours de l'évolution, parfois sous forme de rechutes isolées [41] :

- localisations méningées responsables de céphalées, de paralysies des nerfs périphériques.
- localisations cutanées sous forme de leucémides (LA monoblastiques).
- gingivites hypertrophiques (LA monoblastiques).
- localisations osseuses, responsables de douleurs (LAL de l'enfant surtout) prédominant aux diaphyses proximales.
- atteinte testiculaire dans les LAL, essentiellement chez l'enfant.

L'hyperleucocytose n'a de traduction clinique que quand elle est majeure ( $> 100$  G/l), s'accompagnant d'un syndrome de leucostase dans les capillaires pulmonaires et cérébraux. Les signes sont représentés au niveau pulmonaire par une hypoxie réfractaire parfois sévère avec

détresse respiratoire et au niveau cérébral par des troubles de conscience voire un coma ou des convulsions [41]

## 5. Exploration biologique

### 5.1 Bilan à viser diagnostique [41]

#### - Hémogramme

Il est toujours anormal et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic :

- Anémie presque constante, parfois sévère, normocytaire ou modérément macrocytaire (LAM avec dysmyélopoïèse), non régénérative.
- Thrombopénie : très fréquente, parfois  $< 10$  G/l.
- Leucocytose très variable, allant de la leucopénie ( $< 3$  G/l) à l'hyperleucocytose majeure ( $> 100$  G/l).
- Neutropénie fréquente ( $< 1.5$  G/l).
- Les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques). Leur aspect morphologique varie d'une LA à l'autre, leur identification peut être difficile.

#### - Myélogramme

Examen clé du diagnostic, il est indispensable même s'il existe des blastes circulants. Il va permettre d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie.

#### - Étude morphologique des frottis médullaires

La moelle est le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes, et contient, par définition au moins 20 % de blastes (souvent plus, jusqu'à 100 %).

Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en 2 grands groupes :

- LA lymphoblastiques : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant.
- LA myéloïdes : blastes contenant souvent quelques granulations et parfois 1 ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés corps d'Auer.



- **Étude cytochimique**

Elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, et notamment la myéloperoxydase dont la positivité permet d'affirmer la nature myéloïde de la LA.

- **Immunophénotypage des blastes**

Cette technique recherche par cytométrie de flux l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intra-cytoplasmiques. Cet examen confirme l'appartenance à une lignée et apprécie le stade de différenciation. Il est indispensable pour le diagnostic et le classement des LAL, et dans les quelques cas de LAM très indifférenciées cytologiquement.

- **Cytogénétique (conventionnelle et hybridation in situ)**

On observe des anomalies dans 50-60 % des cas. Il s'agit d'anomalies de nombre, ou de structure (délétions, translocations). Ces anomalies permettent de classer plus précisément les divers types de LA et leur mise en évidence est capitale pour définir le pronostic.

- **Biologie moléculaire**

La mise en évidence par PCR de divers transcrits de fusion (correspondant à certaines anomalies cytogénétiques retrouvées avec le caryotype) ou d'anomalies moléculaires a un intérêt pronostique et pour le suivi de la maladie résiduelle après traitement.

- **Cryoconservation de blastes (tumorothèque)**

La cryoconservation de blastes dans une tumorothèque est systématique, pour pouvoir réétudier le matériel diagnostique en cas de besoin, et à titre scientifique.

## **5.2 Bilan d'extension [43]**

- ECG et échographie cardiaque ou scintigraphie cardiaque : pour évaluer la fonction cardiaque.
- Radiographie thoracique voire TDM thoracique en cas de signes d'appel pulmonaires.
- Echographie abdominale.
- Ponction lombaire : En cas d'atteinte méningée.

### 5.3 Bilan de retentissement [42]

Le diagnostic de leucémie aigue myéloblastique doit faire demander certains examens en urgence :

- **Bilan d'hémostase :**

On recherche une coagulopathie (coagulation intra-vasculaire disséminée) provoquée par la libération d'activateurs de la coagulation présents dans des granules des myéloblastes particulièrement fréquents dans le type M3 promyélocytaire.

- **Bilan métabolique :**

Un ionogramme sanguin, la créatinémie, et l'uricémie doivent être demandés systématiquement. L'hyperuricémie est pratiquement constante au diagnostic. Elle est liée à la lyse blastique entraînant un catabolisme protéique intense. Elle peut être responsable d'insuffisance rénale amplifiée par la possibilité de précipitation intra-tubulaire du lysozyme. Cette hyperuricémie justifie la mise en route précoce d'une hyperdiurese alcaline en particulier chez les patients hyperleucocytaires.

- **Prélèvements bactériologiques :**

On réalise des coprocultures et des prélèvements de gorge systématiquement afin d'analyser la flore endogène du patient avant de débiter une thérapeutique aplasante et, bien entendu, des prélèvements de tout foyer infectieux éventuel.

- **Groupage sanguin**

Avec recherche d'agglutinines irrégulières en vue, de transfusions qui seront nécessaires au cours du traitement.

- **Groupage HLA:**

- ✓ Classe I pour éventuellement transfusions de plaquettes.
- ✓ Classe II pour la stratégie d'allogreffe éventuelle.

- Sérologies virales.

## 6. Classification

### 6.1 Classification OMS [43]

Le diagnostic des catégories de leucémie aigüe myéloïde (LAM) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) nécessite l'intégration minutieuse des antécédents cliniques, de la morphologie et de l'analyse génétique cytogénétique/moléculaire, complétée par un immunophénotypage dans la catégorie résiduelle de LAM, non spécifiée ailleurs.

#### 6.1-1 LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes

##### ❖ Translocations équilibrées / inversions

- LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1–RUNX1T1
- LAM avec t(15;17) (q22;q12) ; PML–RARA
- LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; CBFβ–MYH11
- LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3–MLL
- LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; DEK–NUP214
- LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; RPN1–EVI1
- LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ; RBM15–MKL1

##### ❖ Mutations génétiques

- Favorables : NPM1 muté isolé sans FLT3, CEBP alpha
- Défavorables : FLT3, KIT

#### 6.1-2 LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies

- Faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/dysplasique
- Ou présentant des anomalies cytogénétiques identiques à celles des myélodysplasies
- Ou présentant une dysplasie sur > 50 % des cellules d'au moins 2 lignées myéloïdes
- Absence de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure
- Pas d'anomalies cytogénétiques récurrentes

**6.1-3 LAM post-chimio ou radiothérapie**

Une seule entité quel que soit le traitement

[L'entité devrait être notée avec l'anomalie cytogénétique associée, par exemple : LAM post-chimiothérapie avec t (9;11)(p22;q23)]

**6.1-4 LAM sans spécification particulière**

Reprend la classification FAB (M0 à M7 hors M3), en l'absence d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires pouvant les classer ailleurs.

- LAM basophile
- Panmyélose avec myélofibrose
- LAM avec différenciation minime
- LAM sans maturation
- LAM avec maturation
- LA myélomonocytaire
- LA monoblastique / monocytaire
- LA érythroïde : LA érythroïde pure
- Érythroleucémie (= érythroïde/myéloïde)
- LA mégacaryoblastique

**6.1-5 Sarcome granulocytaire**

**6.1-6 Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle**

- Réaction leucémoïde transitoire
- LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle

**6.1-7 Tumeur blastique plasmocytoïde dendritique**

**6.1-8 Leucémies aiguës de lignée ambiguë**

- LA indifférenciée
- LA de phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1
- - LA de phénotype mixte avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé
- LA de phénotype mixte B et myéloïde, sans autre spécification

- LA de phénotype mixte T et myéloïde, sans autre spécification

AML with recurrent genetic abnormalities	<p>AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>                      APL with t(15;17)(q24.1;q21.2); <i>PML-RARA</i>                      AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>                      AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A-MLLT3</i>                      AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>                      AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>                      Acute megakaryoblastic leukaemia with t(1;22)(p13.3;q13.1); <i>RBM15-MKL1</i>                      AML with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>                      AML with <i>NPM1</i> mutation                      AML with biallelic <i>CEBPA</i> mutation                      AML with <i>RUNX1</i> mutation</p>
AML with myelodysplasia-related changes	
Therapy-related myeloid neoplasms <sup>1</sup>	
AML, not otherwise specified	<p>AML with minimal differentiation                      AML without maturation                      AML with maturation                      Acute myelomonocytic leukaemia                      Acute monoblastic/monocytic leukaemia                      Acute erythroid leukaemia                      Acute megakaryoblastic leukaemia                      Acute basophilic leukaemia                      Acute panmyelosis with myelofibrosis</p>
Myeloid sarcoma	
Myeloid proliferations associated with Down syndrome <sup>2</sup>	<p>Transient abnormal myelopoiesis                      Myeloid leukaemia associated with Down syndrome<sup>1,2</sup></p>

<sup>1</sup> Encompasses myelodysplastic syndromes as well as AML.  
<sup>2</sup> WHO terminology.

**Figure 48 : Classification OMS 2008 des leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes [44]**

### 6.2 Classification FAB [42]

La classification FAB distingue 8 variétés définies selon leur différenciation et leur degré de maturation granuleuse.

- **MO** : LAM avec différenciation minime, inclassable sur des critères morphologiques ou cytochimiques, puisque MPO et noir Soudan sont négatifs (<3%). Son rattachement à la lignée myéloïde se fait par les immuno-marquages : un marqueur myéloïde, au moins est positif (CD13, CD14, CD33)
- **M1** : LAM sans maturation, blastes à noyau nucléolé, cytoplasme basophile contenant quelques granulations azurophiles et de rares corps d'Auer, Les blastes M 1 sont parfois seulement reconnus en cytochimie ; il n'y a pas d'éléments plus matures.

- **M2** : LAM avec maturation, présence d'une maturation jusqu'au stade promyélocyte, plus de 50 % de blastes sont des myéloblastes et promyélocytes avec corps d'Auer fréquents, unique dans les cellules où il est retrouvé.
- **M3** : LAM à promyélocytes, les cellules leucémiques sont en majorité des promyélocytes anormaux à noyau bilobé, granulation volumineuse, coalescente et corps "en fagot" (plusieurs corps d'Auer dans le cytoplasme). Une forme particulière dite M 3 variante, peu granuleuse, doit être reconnue car elle expose aux mêmes complications hémorragiques que la M3 et a souvent une cinétique tumorale rapide. La cytogénétique trouve une anomalie caractéristique : la translocation t (5;17)(q23;q32). Cette forme cytologique M 3 est en général associée à un syndrome hémorragique par CIVD à traiter d'urgence.
- **M4** : LAM myélomonocytaire: la moelle comporte un infiltrat blastique comme dans la M2, mais les éléments monocytaires représentent 20 % des cellules nucléées de la moelle.
- **M5** : LAM monocyttaire, elle peut être :
  - Peu différenciée, monoblastique : grands blastes à chromatine finement réticulée, nucléolée, cytoplasme abondant basophile avec pseudopodes.
  - Différenciée avec monoblastes, promonocytes et monocytes. La cytochimie rend ici de grands services, la lignée monocyttaire se caractérise par la positivité d'une réaction des estérases (NASDA par exemple) inhibée par le fluorure. La CIVD y est assez associée dans 25% des cas.
- **M6** : érythroleucémie: avec composante érythroblastique prépondérante (>50%) et dysérythropoïese majeure. Les blastes sont positifs pour la glycophorine A.
- **M7** : LAM mégacaryocytaire: se voit chez le jeune enfant et l'adulte. Le myélogramme est souvent pauvre du fait d'une myélofibrose. Les blastes portent des marqueurs mégacaryocytaires: CD41b, CD42b, CD6.

## **7. Protocole de chimiothérapie**

### **7.1 Protocole AML-03 [45]**

Le protocole AML03 est un protocole national de traitement des LAM. Ce protocole comporte une cure d'induction visant à obtenir une rémission complète (RC) puis un traitement de consolidation suivi par un traitement d'entretien pour les patients âgés de plus de 18ans. Les drogues utilisées sont la cytarabine (Aracytine), et la daunorubicine.

#### **7.1-1 Le traitement de pré-induction :**

- Pour les formes hyperleucocytaires (GB > 50.000) est à base de l'hydroxyrée (Hydréa) à la dose de : 50mg/kg/j, sans toutes fois dépasser 6 gélules par jour.

#### **7.1-2 Le traitement d'induction :**

##### **❖ Une première induction**

On distingue les drogues suivantes :

- La Daunorubicine (Cérubidine) à dose de : 50mg /m<sup>2</sup>/j, en perfusion de 2 heures à j1, j2 et j3.
- L'Ara-C (Aracytine) à dose de : 200mg/m<sup>2</sup>/j, en perfusion continue de j1 à j7.

Une évaluation de la réponse est prévue après la première cure d'induction : un myélogramme informatif sera réalisé à j15.

- ✓ Pour les patients ayant une moelle à j15 avec plus de 20% de blastes, il faut instaurer à partir de j16 une cure d'intensification.
- ✓ Pour les patients ayant une moelle à j15 avec moins de 20% de blastes, un deuxième contrôle médullaire devra être effectué entre j28 et j30 après sortie d'aplasie.

##### **❖ Une cure d'intensification**

- Elle commence à j16 avec les mêmes drogues, aux mêmes doses mais juste 2 jours de Daunorubicine et 5 jours d'Aracytine (AraC).

❖ **Une deuxième induction**

- Elle est entamée au trentième jour où on reprend la chimiothérapie de la première induction. Elle est à base des mêmes drogues ; Daunorubicine à j1, j2 et j3 et Ara\_C de j1 à j7.

Les patients qui ne sont pas mis en RC après les cures d'induction seront exclus du protocole.

**7.1-3 Traitement de consolidation :**

En ce qui concerne le traitement de consolidation, les patients en rémission complète recevront deux cures de consolidation identiques :

- La Daunorubicine (Cérubidine) à dose de : 50mg /m<sup>2</sup>/j, en perfusion de 2 heures à j1, j2 et j3.
- L'Ara-C : 2g /m<sup>2</sup> /12heures, pendant 4 jours en perfusion de 3 heures.

**7.1-4 Traitement d'entretien :**

Est mis en place durant 18 mois pour les patients âgés de plus de 18 ans qui ont survécu après le traitement de consolidation. Il combine 6-mercaptopurine et aracytine.

**7.2 Protocole AML-11 [45]**

Ce protocole a été adopté pour améliorer les résultats insuffisants du protocole AML03. Il comporte une cure d'induction visant à obtenir une rémission complète (RC) puis un traitement de consolidation sans traitement d'entretien.

**7.2-1 Le traitement de pré-induction :**

Pour les formes hyperleucocytaires (GB >50.000) est à base de l'hydroxyrée (Hydréa) à la dose de : 50 mg/kg/j.

**7.2-2 Le traitement d'induction :**

❖ **Une première induction**

On distingue les drogues suivantes :

- La Daunorubicine (Cérubidine) à dose de : 50mg /m<sup>2</sup>/j, en perfusion d'une heure à j2, j4 et j6.
- L'Ara-C (Aracytine) à dose de : 100mg/m<sup>2</sup>/j, en perfusion continue de j1 à J10.



Une évaluation de la réponse est prévue après la première cure d'induction : un myélogramme informatif sera réalisé à j29 :

- ✓ Pour les patients ayant une moelle avec plus de 15% de blastes, il faut instaurer une cure d'intensification rapidement sans attendre la récupération hématologique.
- ✓ Pour les patients ayant une moelle avec moins de 15% de blastes, une deuxième induction sera instaurée après récupération hématologique.

Le but est l'identification précoce des patients encore « blastiques ». Dans ce cas, la deuxième induction doit débiter dès que possible.

#### ❖ Une deuxième induction

On divise les patients en 2 groupes :

- Groupe I : tous les patients âgés de moins de 30 ans et les patients âgés entre 30 et 60 ans avec caryotype favorable. Ce groupe va bénéficier d'une ponction lombaire avant le traitement.
- Groupe II : les patients âgés entre 30 et 60 ans sans caryotype favorable. Le traitement est à base de :
  - La Daunorubicine (Cérubidine) à dose de : 50mg /m<sup>2</sup>/j, en perfusion d'une heure à j1, j3 et j5.
  - L'Ara-C (Aracytine) à dose de : 100mg/m<sup>2</sup>/j, en perfusion continue de j1 à J10.
  - Etoposide : 100 mg/m<sup>2</sup>/J de J1 à J5.

Une évaluation de la réponse est prévue après la deuxième cure d'induction : un myélogramme informatif sera réalisé à j29. Les patients ayant une moelle avec plus de 15% de blastes seront considérés en échec.

#### 7.2-3 Traitement de consolidation :

##### ❖ Première consolidation

- ARA-C : 3g/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3.
- Mitoxantrone : 10 mg/m<sup>2</sup>/j, J3 et J4. b.

❖ **Deuxième consolidation**

- ARA-C : 3g/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3.
- L-asparaginase : 6000u/m<sup>2</sup>/j après la sixième dose d'ARA-C.

❖ **Troisième consolidation**

Juste pour les patients du groupe I. Le traitement est à base de :

- ARA-C : 3g/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3.
- Mitoxantrone : 10 mg/m<sup>2</sup>/j, J3 et J4.

## **8. Les complications infectieuses de LAM**

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont montré que les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) courent un risque particulièrement élevé de complications infectieuses liées à une chimiothérapie très intensive, entraînant une neutropénie sévère et prolongée et une perturbation profonde des autres bras du système immunitaire. [46–48] Les infections contribuent non seulement à la mortalité, mais prolongent également l'hospitalisation, retardent l'administration de la chimiothérapie, diminuent la qualité de vie et nécessitent l'administration de composés antimicrobiens coûteux et souvent toxiques. En raison de la morbidité et de la mortalité élevée liées à l'infection chez les enfants atteints de LAM, diverses mesures de soins de soutien ont été proposées, mais font encore l'objet de controverses [49–55].

Il existe un large spectre de complications infectieuses, allant des infections du sang (BSI) potentiellement associées à une septicémie grave, aux infections fongiques qui se manifestent souvent sous la forme d'une pneumonie. La mortalité liée au traitement après une chimiothérapie d'induction par cytarabine en association avec la daunorubicine survient chez environ 5 % des patients atteints de LAM, tandis que la principale cause d'issue fatale est associée au BSI [56,57]. Il reste difficile d'estimer le risque de RTM avant traitement, ce qui rend l'évaluation clinique, en particulier chez les patients âgés atteints de LAM, encore plus importante [58]. Le taux de complications distinctes (par exemple, admission en unité de soins intensifs, ventilation mécanique ou dialyse) chez les patients atteints de LAM subissant une chimiothérapie intensive a été exami-

né de manière approfondie dans une large cohorte de patients atteints de LAM en considérant à la fois les caractéristiques de base et les paramètres dynamiques pendant le traitement de la LAM [59].

Le BSI peut régulièrement être détecté chez les patients atteints de LAM présentant une fièvre neutropénique et un sepsis sévère est associé à une mortalité plus élevée chez les patients neutropéniques [60,61]. Le BSI diffère entre les patients atteints de maladies hématologiques et ceux atteints de tumeurs solides [62,63]. Il a été démontré que la multirésistance des bactéries à Gram négatif est un facteur clé d'augmentation de la mortalité et d'hospitalisation prolongée [64]. La colonisation par des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes entraîne une augmentation significative des décès précoces chez les patients atteints de LMA subissant une chimiothérapie d'induction [65].

La pneumonie peut être diagnostiquée chez plus de 25 % des patients atteints de LMA lors d'une chimiothérapie d'induction [66,67]. Bien que les infiltrats pulmonaires doivent être détectés par tomодensitométrie à faible dose, le bilan diagnostique recommandé comprend également un lavage broncho-alvéolaire (LBA) pour préciser les agents pathogènes des infections opportunistes [68].

Les maladies fongiques invasives (IFI) sont classées selon les recommandations de l'EORTC/MSG et ont un impact élevé sur la morbidité et le pronostic des patients atteints de LAM subissant une chimiothérapie intensive [69,70]. Le risque d'IFI pulmonaire chez les patients atteints de LAM est associé à la gravité et à la durée de la neutropénie, tandis que des facteurs cliniques aussi importants que l'âge, un dysfonctionnement rénal ou hépatique affectent le risque de décès chez les patients atteints de LAM qui développent une IFI [71]. Dans un vaste registre prospectif multicentrique, une analyse multivariée a révélé l'impact de l'état de performance, du poids corporel et de la maladie pulmonaire obstructive chronique sur la survenue de l'IFI chez les patients atteints de LAM [72]. Les facteurs génétiques du système immunitaire inné pourraient contribuer à la susceptibilité aux complications infectieuses, notamment l'IFI pulmo-

naire chez les patients atteints de LAM subissant une chimiothérapie d'induction [73]. La prophylaxie antifongique avec le posaconazole a été établie dans la chimiothérapie d'induction de la LAM et chez les patients atteints d'une maladie aiguë du greffon contre l'hôte après une allo-greffe de cellules souches, améliorant la survie globale [74].

Bien que plusieurs facteurs contribuant au risque de complications infectieuses graves chez les patients atteints de LAM aient été identifiés, la gravité de la neutropénie (c'est-à-dire un nombre absolu de neutrophiles inférieur à  $500/\mu\text{L}$ ) au moment du diagnostic est associée de manière significative à la durée de la neutropénie, aux infections sanguines et, par conséquent, au décès précoce suivant chimiothérapie d'induction de la LAM [75]. De plus, la neutropénie non résolue représente un facteur de risque de développer une IFI chez les patients neutropéniques, tandis qu'une lymphopénie précoce entraîne un risque plus élevé de neutropénie fébrile [76,77]. Chez les patients atteints de LAM subissant une chimiothérapie d'induction intensive, la neutropénie à long terme est régulièrement associée à une toxicité liée au traitement contribuant à un risque prononcé d'infections sanguines [78].

## II. Rappel sur les infections fongiques invasives

### 1. Généralité

Les infections fongiques invasives (IFI) sont définies comme des infections systémiques résultant de l'implantation de levures ou de moisissures dans les tissus profonds. Contrairement aux infections fongiques superficielles, les IFI sont des affections mortelles avec des taux élevés de morbidité et de mortalité [79]. Les infections invasives les plus fréquemment identifiées sont celles provoquées par les espèces *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, etc. De plus, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides* et *Coccidioides* sont des souches fongiques endémiques qui ont également été impliquées dans l'apparition de graves infections systémiques chez les patients immunodéprimés [80]. La population à risque de contracter une infection fongique opportuniste comprend les receveurs de greffe d'organe, les patients hématologiques nécessitant une greffe de cellules souches, les patients atteints du SIDA, les diabétiques, les patients brûlés, les patients atteints de maladies néoplasiques, les patients sous traitement immunosuppresseur à long terme et ceux souffrant de maladies respiratoires chroniques [81].

### 2. Epidémiologie

Dans la littérature, environ 1,9 million de patients contractent chaque année une infection fongique invasive aiguë (IFI), tandis qu'environ 3 millions de personnes dans le monde souffrent d'infections fongiques chroniques graves. Beaucoup d'entre elles sont des infections potentiellement mortelles, avec environ 1,6 million de décès par an attribués à toutes les maladies fongiques [82]. Près de 70 % de toutes les IFI dans le monde sont causées par une candidose invasive (IC), suivie de la cryptococcose (20 %) et de l'aspergillose (10 %) [82,83].

Selon les données de surveillance du CDC, la mortalité (brute) toutes causes confondues à l'hôpital pour les patients souffrant de candidémie est supérieure à 25 % [84], tandis que l'aspergillose invasive (IA), détectée chez les personnes immunodéprimées, a un taux de mortalité extrêmement élevé compris entre 40 et 90% [85,86].

Un autre motif de préoccupation supplémentaire est l'émergence mondiale d'espèces fongiques multirésistantes, qui aggravent les résultats du traitement et augmentent les taux de mortalité. De nombreuses espèces fongiques ont développé une résistance aux quatre classes de médicaments antifongiques, à savoir les polyènes, les azoles, les échinocandines et l'analogue de la pyrimidine, la 5-flucytosine, et quelques souches fongiques sont intrinsèquement résistantes à ces agents antifongiques, montrant une tolérance antifongique élevée [87]. En raison du nombre limité de médicaments antifongiques pouvant être utilisés de manière systémique, le traitement des IFI constitue un défi clinique majeur.

### **3. Classification des infections fongiques invasives**

Les définitions consensuelles – de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et du Consortium d'éducation et de recherche du groupe d'étude sur les mycoses (EORTC/MSGERC) – sur les maladies fongiques invasives ont été mises à jour pour la dernière fois en 2020 par Le groupe de Donnelly et al [88].

Ces définitions ont atteint leur objectif initial en favorisant la communication et en permettant la comparaison des résultats des études entre ceux engagés dans la recherche sur l'IFI de patients atteints de cancer et de receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques ou de greffes d'organes solides [89,90]. De plus, ils ont été adoptés par les agences de réglementation pour l'évaluation des antifongiques et ont été utilisés pour évaluer les tests de diagnostic et mener des études épidémiologiques [91–93].

Ces définitions reposent sur l'association de critères cliniques et microbiologiques chez un patient avec des facteurs de risque. Trois niveaux de probabilité sont proposés : « prouvée », « probable » et « possible ».

Les IFI prouvées supposent la mise en évidence mycologique d'un pathogène selon des critères stricts. Les IFI probables doivent rassembler un critère d'hôte, un critère clinique et un critère mycologique, alors que les IFI possibles concernent les situations avec un critère d'hôte et un critère clinique sans critère mycologique.

<b>(A) IFI prouvées</b>				
	Analyse microscopique d'un site stérile	Culture d'un site stérile	Examen sanguin	PCR dans un tissu stérile
Levures	Examen histopathologique, cytopathologique ou direct d'un échantillon obtenu par aspiration à l'aiguille ou par biopsie dans lequel on observe des filaments accompagnés de signes de lésions tissulaires associées	Récupération d'une moisissure par culture d'un échantillon obtenu par une procédure stérile à partir d'un site cliniquement ou radiologiquement anormal (liquide bronchoalvéolaire (LBA), sinus paranasaux ou mastoïdiens et urine exclus)	Hémoculture positive à une levure	Amplification de l'ADN fongique par PCR combinée au séquençage de l'ADN lorsque des moisissures sont observées dans des échantillons fixés au formol et en paraffine
Filamenteux	Mêmes critères que pour les levures, mais avec observation de filaments accompagnés de signes de lésions tissulaires associées	Mêmes critères que pour les levures mais avec observation de filaments	Hémoculture positive à une moisissure (ex : <i>Fusarium</i> )	Mêmes critères que pour les levures, mais avec observation de filaments
<b>(B) IFI probables</b>				
	Critères d'hôte	Critères cliniques et radiologiques	Critères mycologiques	
Candidose invasive	Neutropénie (< 500 neutrophiles/mm <sup>3</sup> pendant > 10 jours) Hémopathie maligne Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Greffe d'organe solide Corticothérapie prolongée à une dose thérapeutique de ≥ 0,3 mg/kg pendant ≥ trois semaines au cours des 60 derniers jours Traitement par immunosuppresseurs des lymphocytes T ou des lymphocytes B au cours des 90 derniers jours Maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade III ou IV réfractaire au traitement par stéroïdes	Un des trois éléments suivants après un probable épisode de candidémie dans les deux semaines précédentes : micro-abcès hépatiques, spléniques (lésions en forme d'œil de bœuf) ou cérébraux ; rehaussement méningé à l'imagerie ; exsudats rétiens d'apparition progressive ou opacités vitréennes à l'examen ophtalmologique	B(1-3)D glucane ≥ 80 ng/L (pg/mL) détecté dans au moins deux échantillons de sérum consécutifs, à condition que d'autres étiologies de positivité aient été exclues T2 Candida (test de diagnostic moléculaire de dépistage des espèces de candida) positif	
IFI à filamenteux	Même critères que pour les candidoses invasives	<b>Aspergillose pulmonaire</b> Une des quatre anomalies au scanner : lésion(s) dense(s), bien circonscrite(s) avec ou sans signe du halo ; signe du croissant gazeux ; excavation/cavité ; condensation segmentaire ou lobaire Atteinte pulmonaire hors aspergillose : identique à l'aspergillose avec signe du halo inversé Atteinte trachéobronchique : ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque ou escarre à la fibroscopie Atteinte sinusienne : douleur aiguë localisée, ulcère nasal, extension à partir du sinus para-nasal vers les os de la base du crâne et/ou l'orbite Atteinte du système nerveux central : un des signes suivants à l'imagerie : lésions focales ; rehaussement méningé	Détection microscopique d'éléments fongiques ou moisissures récupérées par culture à partir d'expectorations, de LBA, de brosses ou d'aspiration bronchique Détection microscopique d'éléments fongiques ou moisissure récupérée par culture d'échantillons d'aspiration sinusale Aspergillose uniquement : antigène galactomannane détecté dans le plasma, le sérum, le LBA ou le LCS Un des éléments suivants : sérum ou plasma : ≥ 1,0 ; liquide de LBA : ≥ 1,0 ; sérum ou plasma : ≥ 0,7 et liquide de LBA : ≥ 0,8 LCS : ≥ 1,0 PCR aspergillaire dans plasma, sérum ou sang total, liquide de LBA : au moins deux tests PCR consécutifs positifs ou au moins un test positif dans le plasma, le sérum ou le sang total et un test positif dans le liquide de LBA Aspergillus récupéré par culture à partir d'expectorations, de LBA, de brosse ou d'aspiration bronchique	

Figure 49 : Critères diagnostiques d'IFI prouvées (A) et probables (B) selon la classification de Donnelly et al. De 2020[94]

## 4. Aspergillose pulmonaire invasive

### 4.1 Généralité

L'aspergillose pulmonaire invasive (IPA) est une infection fongique grave causée par *Aspergillus* spp., est généralement rencontrée chez les patients immunodéprimés. Elle provoque des lésions pulmonaires nécrotiques et une forte réponse inflammatoire.

### 4.2 Épidémiologie

L'aspergillose invasive (IA) a un taux de mortalité élevé, et *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* et *A. versicolor* sont les espèces les plus couramment impliquées. Le genre *Aspergillus* comprend plus de 250 espèces et est l'un des plus grands genres de champignons filamenteux causant des maladies humaines [95]. Dans le monde entier, *A. fumigatus* est l'agent le plus courant de l'aspergillose invasive et a été largement étudié et examiné.

### 4.3 Physiopathologie

La colonisation par *Aspergillus* spp. a également été décrite comme un facteur de risque, en particulier pour les patients présentant des lésions structurelles pulmonaires [97–99]. La colonisation des voies respiratoires par *Aspergillus fumigatus* chez les patients atteints de BPCO peut évoluer vers l'IPA dans certains cas. De plus, la colonisation fongique des voies respiratoires chez les patients est associée à une altération de la fonction pulmonaire. L'utilisation de corticostéroïdes dans ce groupe de patients a également été décrite comme un facteur de risque de développement de l'IPA [97–99].

De plus, *Aspergillus fumigatus* ajoute d'autres caractéristiques qui peuvent contribuer à sa pathogénicité, comme la très petite taille de ses spores (3 à 5 µm), qui leur permet de pénétrer profondément dans les poumons, plusieurs déterminants de virulence (protéases, ribotoxines et autres toxines) et des substances protectrices qui protègent *Aspergillus* spp. des dommages [98].

Les conidies d'*Aspergillus* spp. sont correctement éliminées des voies respiratoires chez un hôte en bonne santé. Cependant, en cas de défaut de l'immunité pulmonaire primaire ou des



défenses secondaires, une germination des conidies en morphotypes d'hyphes peut se produire. Cela permet une augmentation des réponses inflammatoires dans les voies respiratoires et une invasion potentielle des poumons [100]. Par la suite, une variété mixte de maladies inflammatoires et invasives des voies respiratoires peut se produire, et l'aspergillose pulmonaire invasive peut entraîner différentes présentations en fonction des facteurs de risque impliqués, telles que la trachéobronchite et la pneumonie post-obstructive, ainsi que des complications de la pneumonie fongique invasive elle-même (nodules, nécrose, cavités, envahissement pleural). La prolifération d'*Aspergillus* spp. dans les voies respiratoires provoque une inflammation pathologique des voies respiratoires et une production excessive de mucus. En conséquence, la trachéobronchite aspergillaire invasive peut conduire à une pneumonie bactérienne post-obstructive, tandis qu'au niveau alvéolaire, la croissance des hyphes provoque une pneumonie invasive [98,100].

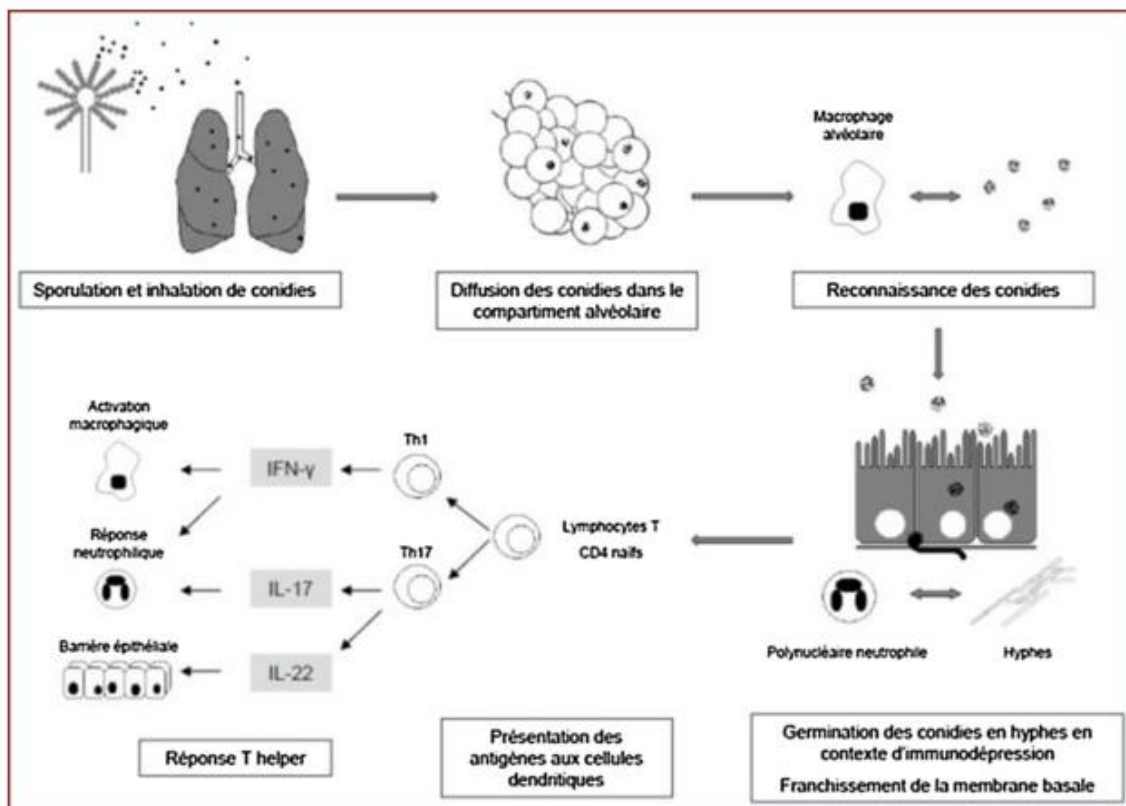


Figure 49 [96] : Physiopathologie et réponse immunitaire au cours de l'infection aspergillaire pulmonaire.

Classiquement, deux schémas radiologiques et pathologiques ont été décrits. Le premier, principalement associé à une neutropénie sévère et/ou à une suppression sévère de la moelle osseuse, consiste en le développement de nodules discrets dus à une nécrose de coagulation bien délimitée et de forme ronde, où de nombreux hyphes sont alignés selon un motif radial. Généralement, une bande circulaire d'hémorragie entoure la zone de nécrose de coagulation. Tout type d'infiltrat inflammatoire dans ce schéma est moins apparent. Le deuxième modèle, lié à la réponse importante des neutrophiles comme première ligne de défense contre l'infection par *Aspergillus spp.*, est une consolidation lobulaire fusionnée (FLC), correspondant à une bronchopneumonie caractérisée histologiquement par le remplissage d'exsudats inflammatoires aigus avec une prolifération fongique dans les alvéoles. La nécrose présente dans le FLC est généralement colliquative et peut être induite par une infiltration de neutrophiles. Cela peut produire une cavité au centre d'une région lorsque les bronches impliquées dans la nécrose jouent un rôle dans le drainage [100].

#### **4.4 Facteur de risque**

Il est bien connu que les groupes de patients à risque de développer une IPA comprennent les patients immunodéprimés, neutropéniques, ceux recevant une greffe d'organe solide, les personnes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), de l'insuffisance hépatique, les patients sous traitement aux corticostéroïdes, ainsi que ceux présentant des infections virales graves [97,98].

#### **4.5 Démarche diagnostic**

En l'absence d'infection prouvée, qui nécessite une preuve histologique ou une détection fongique à partir de fluides ou de matériaux corporels normalement stériles, le diagnostic d'aspergillose invasive repose sur des signes et symptômes compatibles d'infection chez un hôte approprié avec des résultats radiologiques et mycologiques favorables. [102–105]

#### 4.5-1 Aspect clinique

La présentation clinique de l'AI diffère entre les patients neutropéniques et non neutropéniques. Ces différences s'expliquent par des mécanismes immunologiques différents.

Dans les modèles murins d'AI, l'immunopathologie de souris non neutropéniques sous glucocorticoïdes montre une inflammation étendue avec une angio-invasion minimale et une faible charge fongique, contrairement à une angio-invasion étendue et une nécrose avec une inflammation minimale chez les souris neutropéniques. [106] Ces résultats sont étayés par des études d'autopsie chez l'homme. [107]

Chez les patients non neutropéniques présentant une IA plus invasive des voies respiratoires, la fièvre est présente chez environ 70 % des patients, contre plus de 95 % des patients neutropéniques. La toux et les douleurs thoraciques sont également moins fréquentes chez les patients non neutropéniques (respectivement 28 % et 11 %, contre 67 % et 33 % chez les patients neutropéniques). [108] Il est intéressant de noter que, même si l'angio-invasion est plus fréquente chez les patients neutropéniques, l'hémoptysie peut ne pas survenir plus fréquemment chez les patients neutropéniques que chez les patients non neutropéniques. [108] Les résultats cliniques de l'AI (c'est-à-dire fièvre, essoufflement, toux) recourent fortement ceux observés dans les cas de grippe grave et de COVID-19. [109] L'AI des sinus paranasaux, qui peut évoluer rapidement pour provoquer une AI du SNC, est rarement observée chez les patients non neutropéniques, à l'exception de ceux présentant une immunosuppression profonde ou un diabète incontrôlé.

#### 4.5-2 Imagerie thoracique

Les résultats radiologiques de l'AI sont variables et diffèrent considérablement en fonction des facteurs de l'hôte. La radiographie pulmonaire permet rarement de différencier l'IA des autres étiologies de la maladie. Par conséquent, la tomodensitométrie (TDM) précoce du thorax est la modalité d'imagerie de choix pour diagnostiquer l'AI. Classiquement, chez les patients neutropéniques, l'AI se présente sous la forme de nodules pulmonaires entourés d'infiltrats en

verre dépoli (appelés « signe de halo »), qui reflètent une angio-invasion et une hémorragie dans la zone entourant l'infection fongique. Ces nodules peuvent caviter et produire le « signe du croissant d'air ». Ces deux signes typiques de l'AI neutropénique à l'imagerie sont rarement observés chez les patients non neutropéniques [105, 108], tandis que d'autres signes radiologiques typiques de l'API, tels que des nodules solitaires près de la plèvre, ne surviennent que chez environ 30 % des patients non neutropéniques, où des infiltrats non spécifiques et les consolidations sont le constat le plus fréquemment observé. [105] Les résultats radiologiques de l'IA, tels que les infiltrats non spécifiques et le signe du halo, peuvent également chevaucher ceux d'un COVID-19 grave [110,111].



**Figure 50 [96] : Image tomodensitométrique (TDM) sans injection en coupe axiale : macronodule avec halo de verre dépoli chez un patient neutropénique présentant une aspergillose pulmonaire invasive (API).**



**Figure 51 [96] : Image tomodensitométrique (TDM) sans injection en coupe axiale : nodule unique chez un patient neutropénique pré-sentant une aspergillose pulmonaire invasive (API).**



**Figure 52 [96] : Image tomodensitométrique (TDM) sans injection en coupe axiale : nodule avec croissant gazeux chez un patient sortant d'aplasie présentant une aspergillose pulmonaire invasive (API).**

#### 4.5-3 Diagnostic microbiologique

##### ❖ Examen mycologique

#### Mode d'obtention d'un échantillon clinique pour le diagnostic

- **Le sang** : est un échantillon clinique facilement disponible chez les patients en soins intensifs et est souvent utilisé pour le dépistage de l'AI dans les populations à haut risque. Chez les patients non neutropéniques tels que ceux en soins intensifs, la sensibilité du sérum GM est d'environ 30 %, ce qui reflète le fait que ces patients développent généralement une maladie tissulaire invasive plutôt qu'angio-invasive au début de l'évolution de la maladie. Dans une revue de patients atteints de CAPA, la sensibilité groupée du GM du sérum n'était que de 21 % à un indice de densité optique de 0,5 [112].
- **Expectorations** : Bien que les crachats soient un échantillon clinique facilement disponible, la découverte d'*Aspergillus* spp. dans un échantillon d'expectorations n'indique pas nécessairement une infection et peut simplement représenter une colonisation par *Aspergillus*. La culture d'*Aspergillus* à partir d'expectorations a une faible sensibilité, d'environ 35 % chez les patients présentant une infection active. [113] Ainsi, un test positif à partir d'expectorations doit être interprété dans le contexte clinique global, y compris des résultats d'imagerie compatibles ou d'autres tests de diagnostic qui soutiennent l'IA. Dans une étude sur des patients non hématologiques admis à l'hôpital ou en soins intensifs, les GM provenant des crachats avaient une sensibilité et une spécificité de 100 % et 62 %, respectivement, à un indice de densité optique de 1,2. [114] Le rôle des tests GM à partir des crachats des patients en soins intensifs est moins clair.
- **Aspiration trachéale** : L'aspiration trachéale (TA) est la collecte de sécrétions endotrachéales chez les patients intubés et peut être utilisée pour diagnostiquer l'AI par PCR, GM ou à partir d'une culture [115–117]. Un test de diagnostic positif doit être interprété dans le contexte d'autres signes et symptômes cliniques de l'AI, car un test positif peut également refléter une trachéite ou une colonisation à *Aspergillus*. Néanmoins, l'AT peut être

une bonne option comme modalité de dépistage chez les patients à haut risque en soins intensifs ou chez les patients trop instables cliniquement pour subir une bronchoscopie. Pour le diagnostic de CAPA, une culture positive de GM ou d'Aspergillus à partir de TA seul peut être utilisée pour poser un diagnostic d'AI « possible » [111].

- **Lavage broncho-alvéolaire (LBAF)** : Les tests de diagnostic sur le liquide BALF doivent inclure la coloration et la culture fongique, la GM et éventuellement la PCR lorsque ce test est disponible. La sensibilité globale de la culture du BALF est comprise entre 30 % et 60 % et la spécificité de 50 % chez les patients intubés [118]. Comme pour les tests d'autres échantillons cliniques, les résultats doivent être interprétés dans le contexte clinique étant donné une éventuelle colonisation de fond par *Aspergillus* spp. De même, une PCR *Aspergillus* positive du BALF peut représenter une colonisation, en particulier chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire structurelle ou fonctionnelle, ou peut représenter une contamination.

❖ **Histologie**

- **Histologie et culture** : Le diagnostic histopathologique de l'AI repose sur l'identification des formes d'hyphes dans les tissus biopsiés à partir d'un site normalement stérile. À l'examen microscopique direct, *Aspergillus* est étroit (3 à 12  $\mu$ m de large) avec des hyphes septés, hyalins, ramifiés à angle aigu avec une ramification à 45 degrés. [119] Bien que rare, la présence de têtes conidiennes est pathognomonique pour le diagnostic de l'aspergillose. [120] En microscopie, *Aspergillus* peut être confondu avec plusieurs autres champignons filamenteux, notamment *Scedosporium* spp. et *Fusarium* spp. une identification définitive de l'agent pathogène par culture est donc souhaitable [121]. Une fois récupéré, *Aspergillus* commence à se développer dans les 24 à 48 heures sur des milieux fongiques et sur gélose au sang de mouton, avec des colonies apparaissant comme des colonies veloutées, gris-bleu-vert [121].

- **Biopsie** : Le tissu pulmonaire peut être obtenu par bronchoscopie avec biopsie trans-bronchique, biopsie chirurgicale ou biopsie trans-thoracique à l'aiguille et envoyé pour coloration fongique, culture et histopathologie [122]. La biopsie des tissus reste le moyen le plus définitif de diagnostiquer l'AI, en particulier lorsqu'une aspergillose pulmonaire invasive est suspectée [123,124].

❖ **Bio marqueurs** :

- **Galactomannane (GM)** : Les tests basés sur l'antigène, comme le test GM conventionnel, sont désormais devenus le test de référence pour le diagnostic de l'AI, en particulier chez les patients gravement malades. GM est un polysaccharide présent dans la paroi cellulaire d'*Aspergillus* spp. et est libéré par la croissance des hyphes et des spores ou conidies en germination. Chez les patients immunodéprimés présentant une croissance angio-invasive, le GM peut être détectable dans le sérum, bien que le GM ne soit souvent pas présent dans le sérum des patients non neutropéniques, chez lesquels la croissance invasive des voies respiratoires est plus typique [125]. Ainsi, les tests GM de BALF sont préférés dans ce contexte. Pour les tests GM conventionnels, un résultat positif est basé sur un indice GM seuil de densité optique (DO)  $\geq 0,5$  pour le sérum et  $> 1,0$  pour le BALF. Néanmoins, les tests génétiquement modifiés présentent certaines limites, notamment le risque de résultats faussement positifs, par exemple dans le cadre de médicaments concomitants. Des résultats sériques et BALF faussement positifs ont été trouvés chez des patients ayant reçu de l'amoxicilline-clavulanate, de la pipéracilline-tazobactam et du céfépime, ainsi que des résultats faussement positifs du BALF chez des patients recevant des carbapénèmes et de la ceftriaxone [126-128]. Les résultats faussement négatifs sont particulièrement fréquents chez les patients sous prophylaxie active contre les moisissures [129] et peuvent être trouvés dans des contextes où les délais d'exécution sont retardés.



- **Rôle des tests bêta-D-glucane** : Le (1-3)-bêta-D-glucane (BDG) est un composant de la paroi cellulaire fongique qui est actuellement utilisé comme marqueur sérique pour le diagnostic présomptif et la surveillance du traitement des infections fongiques invasives (IFI) en soins intensifs et a été proposé comme marqueur de l'IA. [130-133]. En revanche, les taux de BALF BDG ne sont pas spécifiques et représentent souvent une colonisation par *Candida* des voies respiratoires, bien qu'ils aient un potentiel pronostique en USI [134,135]. Cependant, en l'absence d'IFI, les taux sanguins de BDG sont également apparus comme biomarqueur candidat de la translocation fongique intestinale [136-142]. La translocation peut inclure uniquement des composants fongiques ou, beaucoup plus rarement, des agents pathogènes fongiques susceptibles de provoquer une infection et une septicémie, comme l'a récemment souligné un rapport faisant état de deux patients atteints d'une forme grave de COVID-19 développant une fongémie due à *Saccharomyces cerevisiae* après avoir reçu des probiotiques contenant les mêmes souches. [143]

Des taux sériques élevés de BDG ont été fréquemment rapportés chez des patients atteints de maladies et d'affections associées à des fuites intestinales qui ne présentent pas d'autres signes d'infection fongique systémique. [144-148] En fait, il a été démontré que les taux sériques de BDG sont fortement corrélés aux scores de l'évaluation séquentielle des défaillances organiques (SOFA) chez les patients atteints de sepsis. [148] Bien que la valeur du BDG sérique pour le diagnostic et la stratification du traitement des infections systémiques à *Candida* en soins intensifs se soit révélée prometteuse.[149] le rôle du BDG pour le diagnostic de l'IA reste flou, car des niveaux élevés peuvent simplement représenter une translocation fongique des composants de *Candida* depuis l'infection à *Aspergillus* intestinale et pas nécessairement pulmonaire avec invasion des voies respiratoires.

- **Serologie** : Les tests LFA et LFD sont des tests de diagnostic POC pour le diagnostic de l'AI. Ces tests sont simples à utiliser, ne nécessitent pas d'équipement de laboratoire avancé et les résultats sont disponibles en moins d'une heure. Ainsi, ils évitent le besoin d'équipement de laboratoire complexe requis par la PCR et évitent les délais d'exécution variables qui limitent parfois les tests GM conventionnels. En soins intensifs, le LFD de BALF a une sensibilité et une spécificité groupées de 64 % et une spécificité de 85 %, ce qui est légèrement inférieur à ses performances chez les patients atteints d'hémopathies malignes, où sa sensibilité et sa spécificité groupées sont respectivement de 70 % et 88 %. [150] Dans une étude multicentrique récente, le LFA de BALF avait une sensibilité et une spécificité de 74 % et 83 %, respectivement, à un indice de densité optique seuil de 1,5, avec des performances comparables à celles du test GM conventionnel. [151] Les performances des tests LFA et LFD n'ont pas été spécifiquement évaluées à partir du sang des patients en soins intensifs. Des recherches plus approfondies sont donc nécessaires pour déterminer le rôle des tests sanguins chez les patients en soins intensifs.

❖ **Biologie moléculaire** :

**PCR aspergillus** : Les méthodes moléculaires telles que la PCR et le test immuno-enzymatique par réaction en chaîne par polymérase (PCR-ELISA) sont disponibles depuis plus de deux décennies. Dans l'ensemble, la sensibilité et la spécificité combinées de la PCR à partir du sang sont de 79 % et 80 % pour un seul résultat de test positif et de 60 % et 95 % pour deux résultats de test positifs consécutifs. [152] Néanmoins, la PCR présente plusieurs limites. Premièrement, les tests PCR varient en termes de méthodologie, de standardisation et de performances selon les contextes. De plus, comme le test GM à partir du sang, la PCR à partir du sang a une utilité réduite chez les patients sous prophylaxie active contre les moisissures. [153] Enfin et peut-être le plus important, la PCR à partir du sérum a une sensibilité aussi faible que 11 % chez les patients en soins intensifs, [154] bien que la sensibilité se soit améliorée à 56 % dans les échantillons BALF. [154]

## 5. Candidose

### 5.1 Généralité

Avec l'augmentation du nombre d'individus sensibles aux infections fongiques invasives, les moisissures et les levures ont commencé à être signalées plus fréquemment comme agents pathogènes. Lorsque tous les groupes à risque sont considérés dans leur ensemble, on constate que le principal agent pathogène est l'espèce *Candida*. [155] Aux États-Unis, il fait partie des cinq principaux agents pathogènes responsables d'infections nosocomiales du sang (BSI) et les espèces de *Candida* sont responsables de 8 à 10 % des BSI nosocomiales. [155–158] Des études de surveillance basées sur la population rapportent une incidence annuelle d'infections à *Candida* de huit pour 100 000 habitants. [155]

La portée de la candidose couvre un large éventail de maladies depuis les manifestations cliniques plus superficielles et plus légères telles que la candidose œsophagienne ou oropharyngée jusqu'aux infections graves, notamment les BSI et les candidoses disséminées, tandis que la description de la candidose invasive (CI) englobe des maladies graves telles que la candidémie, l'endocardite, infections disséminées, infections du système nerveux central, endophtalmie et ostéomyélite. [156] Les tumeurs malignes sous-jacentes, les maladies immunosuppressives, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organes solides, l'utilisation d'antibiotiques ou de corticostéroïdes à large spectre, les interventions invasives, la chimiothérapie agressive, l'alimentation parentérale et les prothèses internes augmentent le risque de candidose. [156] Malgré les progrès réalisés dans le diagnostic et le traitement de la candidose, l'infection entraîne toujours des taux de mortalité élevés. [156,159]

### 5.2 Epidémiologie

Il existe actuellement plus de 150 espèces connues de *Candida*. Cependant, seules 15 de ces espèces sont isolées des patients comme agents infectieux. Il s'agit de *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis*, *Candida pelliculosa*, *Candida kefyr*,

*Candida lipolytica* , *Candida famata* , *Candida inconspicua* , *Candida rugosa* , et *Candida norvegensis* . Bien que les fréquences d'isolement puissent varier, au cours des 20 à 30 dernières années, il a été déterminé que dans 95 % des infections, les agents pathogènes impliqués sont *C. albicans* , *C. glabrata* , *C. parapsilosis* , *C. tropicalis* et *C. krusei*. [160,161] Parmi ces espèces, *C. albicans* reste l'agent pathogène le plus courant malgré sa part en diminution.

Chez l'homme, il colonise généralement certaines régions, notamment la peau, l'oropharynx, les voies respiratoires inférieures, le tractus gastro-intestinal et le système génito-urinaire. [155,156] Les taux d'isolement des espèces autres que *C. albicans* varient en fonction des caractéristiques (âge, maladies sous-jacentes, service d'hospitalisation, etc.) de la population de patients. À titre d'exemple, *C. parapsilosis* est à l'origine de 30 % des cas de candidémie chez les nouveau-nés, alors que le taux est de 10 à 15 % chez les adultes. *C. glabrata* est un agent infectieux plus courant chez les patients âgés et néoplasiques. *C. tropicalis* , en revanche, est plus fréquemment observée chez les patients atteints de leucémie et les patients neutropéniques. Étant donné que *C. parapsilosis* colonise la peau, il s'agit d'un agent pathogène courant dans les infections liées aux cathéters et peut provoquer des épidémies. *C. krusei* , en revanche, est plus fréquente chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients atteints de leucémie neutropénique recevant une prophylaxie au fluconazole. [155,156].

### 5.3 Physiopathologie

*Candida* spp. sont des organismes commensaux présents dans l'intestin et la peau de 50 à 70 % des individus en bonne santé, en faible nombre en raison de la compétition au sein du microbiome (c'est-à-dire que le mycobiome intestinal ne représente qu'environ 0,1 % du total des microbes intestinaux [162]).

Plusieurs facteurs peuvent conduire à une prolifération de *Candida* spp., notamment l'exposition à un traitement antibiotique, à l'immunosuppression et à un traitement aux corticoïdes. [163] De plus, la translocation de *Candida* de l'intestin vers la circulation sanguine peut être facilitée par une perméabilité accrue des épithéliums intestinaux (par exemple, en raison

d'une mucite chez les patients onco-hématologiques ou chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin), [164-167] ou par des brèches dans la barrière intestinale après une chirurgie abdominale [168], qui augmentent toutes considérablement le risque de candidémie. De plus, la capacité de *Candida* spp. La formation de biofilms sur des surfaces inertes fait de la présence de matériel prothétique un facteur de risque de développement de CI. [169] Une fois développée, la candidémie peut se propager et générer des infections secondaires profondément enracinées dans des organes tels que les poumons, le foie, le cœur, les yeux, le cerveau et les os. [170]

#### 5.4 Facteur de risque

Les facteurs de risque de CI peuvent être répartis en deux groupes : les facteurs liés à l'hôte et les facteurs associés aux soins de santé, notamment l'utilisation d'un cathéter, la nutrition parentérale totale, les interventions chirurgicales et l'utilisation de médicaments antimicrobiens. Les principaux facteurs liés à l'hôte sont les maladies immunosuppressives, la neutropénie, l'âge et la détérioration de l'état clinique due à des maladies sous-jacentes. [171-172]

Les risques les plus courants associés aux soins de santé comprennent les longs séjours à l'hôpital ou en soins intensifs. Les facteurs de risque liés à un long séjour en soins intensifs incluent les interventions invasives et la colonisation. La colonisation par *Candida* est un facteur de risque récemment reconnu. Selon diverses études, ce facteur de risque de développement de CI semble être davantage lié à la présence ou à l'absence de colonisation qu'à l'étendue de la colonisation [175,176]. Cependant, détecter une colonisation dans n'importe quelle partie du corps est seulement un facteur de risque, et non une maladie en soi, ne nécessitant pas de traitement. Néanmoins, l'absence de colonisation par *Candida* est un indicateur fort pour exclure le diagnostic de CI [175,176].

Il existe de nombreuses études dans la littérature incluant des patients hospitalisés en USI et visant à déterminer les facteurs de risque de candidémie. Une étude de Leroy et al, portant sur 180 unités de soins intensifs en France, a rapporté les facteurs de risque suivants comme fac-

teurs de risque de candidémie due à la CI : interventions chirurgicales, ventilation mécanique, traitement antibiotique préalablement reçu, neutropénie et tumeurs solides et hémopathies malignes. [177]

Dans une autre étude examinant les facteurs de risque significatifs chez les patients atteints de candidémie, la durée totale du séjour à l'hôpital, la présence de cathéters veineux centraux, les crises de candidémie antérieures, la nutrition parentérale et l'insuffisance rénale chronique ont été identifiés comme facteurs de risque significatifs grâce à des analyses de régression logistique multivariée. [178]

L'augmentation du nombre de cas de CI causés par des espèces de *Candida* non albicans a nécessité une inspection plus approfondie des facteurs de risque. Une étude menée entre 2001 et 2005 en Grèce a identifié l'utilisation de glucocorticoïdes, la présence de cathéters veineux centraux et la candidurie comme facteurs de risque indépendants d'infections dues à des espèces non albicans [179]. Une étude similaire menée aux États-Unis entre 1995 et 2005 a rapporté que la durée du traitement au fluconazole et du cathétérisme veineux central sont des facteurs de risque importants pour le développement d'une candidémie. Une étude prospective nationale australienne, menée entre 2001 et 2005 et incluant 50 unités de soins intensifs, a identifié les facteurs de risque suivants comme facteurs de risque significatifs d'infections à *Candida* non albicans : un traitement antifongique systématique antérieur, une chirurgie gastro-intestinale, la vieillesse et la consommation de drogues intraveineuses. [180]

## **5.5 Démarche diagnostic**

### **5.5-1 Aspect clinique**

Les manifestations cliniques de la candidose invasive sont généralement non spécifiques [181,182]. Les rares exceptions sont les lésions spécifiques de la candidose chronique disséminée (CDC) et de la candidose oculaire. Le CDC est une forme d'infection fongique invasive affectant le foie, la rate et, rarement, d'autres organes. Elle survient le plus souvent chez les patients atteints de leucémie aiguë traités par chimiothérapie. Les petits abcès typiques en forme de cible

dans le foie ou la rate, décrits comme des « yeux de bœuf » et détectables par échographie, tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique, accompagnés de taux élevés de phosphatase alcaline sérique, confortent le diagnostic sans données mycologiques supplémentaires. Les lésions oculaires sont visibles sous forme d'exsudats rétinien progressifs ou d'opacités vitréennes lors de l'examen ophtalmologique. Leur valeur diagnostique augmente si un épisode de candidémie est présent dans les 2 semaines précédentes. La chorioretinite ou l'endophtalmie à *Candida* surviennent dans jusqu'à 45 % des cas de candidose invasive associée à une candidémie [183–190].

Les autres symptômes et signes de candidose invasive ne diffèrent généralement pas des infections d'une autre origine [191]. Ce fait, associé à des données de laboratoire souvent insuffisantes, contribue à la complexité du diagnostic différentiel et conduit à l'introduction des termes de candidose invasive possible, probable et prouvée [192–194]. Ces définitions sont destinées aux études épidémiologiques et à l'évaluation des tests de diagnostic et des antifongiques, mais pas pour guider les soins des patients individuels [191,194].

Selon la dernière mise à jour du consensus régulièrement révisé sur le diagnostic des infections fongiques invasives, la définition de la candidose invasive probable est basée sur l'évaluation des facteurs de l'hôte, des manifestations cliniques et des preuves mycologiques non culturelles, tandis que le terme infection possible en relation avec la candidose invasive n'est plus défini [190,192]. Une candidose invasive avérée nécessite généralement une confirmation avec des méthodes de référence.

#### **5.5-2 Imagerie**

L'imagerie n'a pas sa place dans le diagnostic d'une candidose invasive

#### **5.5-3 Examen mycologique**

Le « gold standard » pour le diagnostic de candidose invasive a longtemps été les cultures positives ou, alternativement, l'histopathologie à partir de sites normalement stériles [195,196]. La culture positive à partir d'un échantillon obtenu par une procédure stérile prove-

nant d'un site normalement stérile présentant une anomalie clinique ou radiologique compatible avec une infection. Ce point inclut les échantillons provenant de drains fraîchement posés (dans les 24 h). Troisièmement, la détection des espèces de *Candida* par réaction en chaîne par polymérase (PCR) avec séquençage ultérieur de l'ADN si des levures sont trouvées au microscope dans des tissus inclus en paraffine. Quatrièmement, hémoculture positive pour les espèces de *Candida* [197].

La candidémie, en tant qu'infection invasive la plus fréquemment diagnostiquée, conduit à une candidose profonde dans environ 50 % des cas en raison de sa dissémination hématogène [198]. Les cultures de *Candida* spp. deviennent positives avec une concentration de 1 UFC/ml, démontrant une grande efficacité dans la détection des cellules de *Candida* viables [199]. Bien que l'hémoculture soit le test le plus simple pour diagnostiquer une candidose invasive, son efficacité est limitée, avec l'isolement de *Candida* spp. dans seulement 21 à 71 % des cas de candidose invasive confirmée par autopsie [200]. La sensibilité peut être améliorée en augmentant le volume d'échantillon de sang et en augmentant la fréquence des analyses sanguines. Malgré leur importance continue pour l'isolement, l'identification et les tests de sensibilité des agents infectieux [200–202], les méthodes de culture présentent plusieurs inconvénients. Elles sont notamment caractérisées par une durée d'exécution longue de 72 à 96 heures, ce qui entraîne des retards dans l'instauration d'un traitement approprié et augmente ainsi la mortalité [203,204]. De plus, elles montrent une faible performance chez les nouveau-nés atteints de candidémie et de méningite concomitante à *Candida*, où les cultures sanguines et de liquide céphalo-rachidien sont souvent stériles [205]. Face à ces défis, il a été exploré l'utilisation de cultures d'urine positives similaires à celles du sang, ainsi que des tests de substitution tels que la thrombocytopénie et une élévation de la protéine C-réactive, comme prédicteurs de candidémie chez les nourrissons [206,207].



#### 5.5-4 Examen sérologique

La faible sensibilité des méthodes de référence a conduit au développement de techniques de laboratoire non culturelles et non histopathologiques pour le diagnostic des candidoses invasives.

Les premiers outils de diagnostic non culturels de la candidose invasive étaient des tests basés sur la détection des antigènes de *Candida* et de la détection des anticorps anti-*Candida* dans le sérum des patients [208]. La plupart des antigènes de *Candida* présentaient de faibles concentrations et étaient rapidement éliminés du sang des patients. Les antigènes de la paroi cellulaire, le mannane et le  $\beta$ -D-glucane, semblaient être des cibles prometteuses [208-210]. Les premiers tests mis en pratique ont été des tests immunitaires capables de détecter les anticorps mannane et anti-mannane. La sensibilité et la spécificité estimées des deux méthodes utilisées simultanément ne dépassaient pas respectivement 55 % et 65 % [211].

La détection du bêta-D-glucane, un composé de la paroi cellulaire de *Candida* spp., est utilisée comme biomarqueur d'une infection fongique invasive avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 81 % pour le diagnostic de candidose invasive [ 213 -218 ]. Le principal inconvénient de cette méthode est la présence de bêta-D-glucane dans d'autres champignons, notamment *Aspergillus* spp. et *Pneumocystis jirovecii*. Néanmoins, la valeur prédictive négative élevée de ce test permet d'exclure le diagnostic de candidose invasive. Le test est approuvé par la FDA pour le diagnostic des infections fongiques invasives et est recommandé comme preuve mycologique pour le diagnostic d'une candidose invasive probable [218].

Le test d'anticorps contre le tube germinal de *Candida albicans* (CAGTA), destiné à faire la distinction entre infection et colonisation, détecte les anticorps dirigés contre les antigènes du mycélium du champignon dans le sérum ou le plasma humain. Il démontre une sensibilité (53 à 74 %) et une spécificité (57 à 92 %) variables, avec une sensibilité plus faible pour les *Candida* spp. non *albicans* [219,220].

La combinaison de divers tests non culturels, par exemple les tests CAGTA, bêta-D-glucane ou antigène mannane, a une valeur prédictive négative plus élevée que les tests uniques et s'est avérée utile pour la prise de décision d'arrêter un traitement inutile en cas de suspicion d'infection invasive à candidose [217].

#### **5.5-5 Histologie**

La détection histopathologique, cytopathologique ou microscopique directe des pseudo- ou vrais hyphes de *Candida* dans des échantillons provenant de sites normalement stériles obtenus par aspiration à l'aiguille ou biopsie.

Des colorations spéciales, telles que la coloration périodique à l'acide-Schiff, sont capables de détecter les polysaccharides et les glycoprotéines de la paroi cellulaire fongique ; la coloration à l'argent à la méthénamine Grocott - Gomori qui cible les glucides est également utilisée en histopathologie [221-225]. L'utilisation de taches avec des azurants fluorescents peut augmenter la sensibilité [201].

#### **5.5-6 Biologie moléculaire**

Il n'existe pas de tests PCR pour *Candida* approuvés par la FDA, mais des tests commerciaux et internes sont largement disponibles.

De nombreux tests commerciaux et internes, y compris des formats multiplex capables de détecter d'autres champignons et/ou bactéries, ont été étudiés. Une méta-analyse regroupant 54 études portant sur près de 5 000 patients testés par PCR sanguine a montré une sensibilité regroupée de 95 % (IC à 95 %, 82 à 98 %) et une spécificité regroupée de 92 % (IC à 95 %, 87 à 98 %) pour les cas avérés ou probables de candidoses invasives par rapport aux témoins à risque [226].

Une sensibilité plus élevée a été observée avec le sang total par rapport au sérum, à l'ARNr panfongique ou aux gènes P450 comme cibles, ainsi qu'avec des tests spécifiques pour *Candida* ou les champignons plutôt qu'avec des tests multiplex plus larges, avec des limites de détection in vitro de  $\leq 10$  UFC/ml. Il y avait une tendance à une spécificité plus faible parmi les contrôles colonisés par *Candida*.

Les tests PCR multiplex commerciaux ciblent généralement les cinq espèces pathogènes de *Candida* les plus courantes (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei*), qui représentent > 95 % des candidoses invasives dans la plupart des hôpitaux [227]. Étant donné que la microbiologie peut différer selon le centre, les cliniciens et les laboratoires doivent connaître les données locales [228]. Aucun test PCR n'a été validé pour diagnostiquer la candidose invasive dans des études multicentriques, et il n'existe aucune preuve concluante qu'un test commercial soit supérieur. La PCR offre des avantages potentiels par rapport aux tests décrits ci-dessus en permettant l'identification des espèces.

### III. Comparaison des principaux résultats avec les données de la littérature

#### 1. Incidence

La maladie fongique invasive (IFI) est une complication hautement morbide chez les patients atteints d'hémopathies malignes, y compris la leucémie aiguë myéloïde (LAM) [229].

Les patients atteints de neutropénie de longue durée, tels que les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (SMD), continuent de représenter la population la plus à risque de développer une fièvre neutropénique (NF) et des IFI [229]. Les agents pathogènes fongiques les plus fréquemment identifiés sont *Aspergillus* spp. et *Candida* spp., qui contribuent de manière significative à la mortalité chez ces patients [230–234]; par conséquent, la prophylaxie antifongique active contre les moisissures (MAP) a été établie comme norme de soins [235–240].

#### 2. La fréquence des IFI

- Dans l'étude de Wasylshyn AI et al. [241], parmi les 251 patients, 17 patients (7 %) avaient une IFI prouvée (n = 4) ou probable (n = 13).
- Dans l'étude de Yang E et al. [242], parmi les 247 patients, 8 patients (5%) ont présenté une IFI.

- Dans l'étude de Mishra P et al. [243], parmi les 183 patients, 20 patients (11%) ont présenté une IFI.
- Dans l'étude de Gu-lungLin et al. [244], parmi 78 patients, Vingt-deux épisodes d'IFI ont été identifiés chez 16 patients. L'incidence des IFI était de 20,5% (16/78).
- Dans l'étude d'Aldoss et al. [245], Parmi 119 patients, 15 patients (12.6%) ont présenté une IFI.
- Dans l'étude de GUERBOUZ F. [249], parmi les 90 patients, 39 patients (43.3%) ont présenté une IFI.
- Sur les 276 patients de notre série, 41 patients ont présenté au moins une infection fongique invasive au cours de leur suivi thérapeutique, soit 15% de l'ensemble.

**Tableau XXIII : Fréquence des infections fongiques invasives en comparaison avec la littérature**

Etude	Notre étude	Wasylyshyn AI et al [241]	Yang E et al [242]	Mishra P et al [243]	Gu-lungLin et al [244]	Aldoss et al [245]	GUERBOUZ F [249]
Pays	Maroc	Etats Unis	Corée du Sud	Inde	Taiwan	Allemagne	Alger
Patients compliqué d'IFI	15%	7%	5%	11%	20.5%	12.6%	43.3%

Pour ce qui est de l'agent responsable des IFI, il différait selon les études :

- Dans l'étude de Wasylyshyn AI et al. [241], Parmi les 17 cas d'IFI prouvée et probables, 12 (71 %) étaient dus à des moisissures. L'IFI la plus courante était l'aspergillose pulmonaire invasive (n = 6), suivie de la mucormycose (n = 3), de la fusariose (n = 3), de la pneumonie à Pneumocystis (n = 3) et de la candidose invasive (n = 2).
- Dans notre étude, les 41 cas d'IFI enregistrés sont répartie en 28 cas d'aspergillose pulmonaire invasive soit 68 % de l'ensemble des cas enregistrés, et 13 cas de fongémie représente 32 % de l'ensemble.

**Tableau XXIV : Type des infections fongiques invasives en comparaison avec la littérature**

Etude	Notre étude	Wasylyshyn Al et al [241]	Gu-lungLin et al [244]
	Maroc	Étas Unis	Taiwan
Aspergillose pulmonaire	68%	35%	43%
Candidose	32%	12%	50%
Autres	0%	53%	7%

### 3. Caractéristique de la population compliquée d'IFI

#### 3.1 âge

- Dans l'étude de **Wasylyshyn Al et al.** [241], l'âge moyen était de  $62 \pm 14$  ans. De même, dans l'étude de **Aldoss et al** [245], l'âge moyen des patients atteints d'infections fongiques invasives était de 69 ans.
- Un âge inférieur a été retrouvé dans l'étude de **Yang et al.** [242], avec une moyenne d'âge de 53ans.
- Un âge encore plus bas retrouvé dans l'étude de **Mishra P et al.** [243], avec une moyenne d'âge de 39ans.
- Un âge encore plus bas a été observé dans **notre série** : la moyenne d'âge était de 37,6 ans, avec des extrêmes de 18 et 60 ans.

**Tableau XXV : Age moyen des patients atteint d'infections fongiques invasives en comparaison avec la littérature**

Etude	Notre étude	Mishra P et al. [243]	Wasylyshyn al et al [241]	Yang et al [242]	Aldoss et al [245]
Pays	Maroc	Inde	Etats Unis	Corée du Sud	Allemagne
Age moyen	37.6 ans	39 ans	62 ans	53 ans	69 ans

### 3.2 Sexe

Dans la littérature, on semble noter une prédominance masculine.

- Dans l'étude de Mishra P et al. [243], une prédominance masculine de 61% est observée. De même, dans l'étude de Wasylshyn Al et al. [241], une prédominance masculine de 55% est notée. Un résultat similaire est rapporté dans l'étude de Yang E et al. [242], avec une prédominance masculine de 55%
- A contrario, dans notre étude, Parmi les 41 cas d'IFI, (59%) étaient des femmes, avec un sexe ratio de 0,71.

**Tableau XXVI : Sexe des patients atteint d'infections fongiques invasives en comparaison avec la littérature**

Etude	Notre étude	Wasylshyn Al et al [241]	Yang E et al [242]	Mishra P et al [243]
Pays	Maroc	Etats Unis	Corée du Sud	Inde
Sexe prédominant	Féminin 59%	Masculin 55%	Masculin 54%	Masculin 61%

### 3.3 Antécédents

Dans l'étude de Wasylshyn Al et al. [241], 54 % des patients ont rapporté une notion d'antécédents pathologiques. Dont :

- Diabète sucré (15 %).
- Maladie de l'artère coronaire (12%).
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (10%).
- Insuffisance cardiaque congestive (9%).
- Maladie rhumatologique (4%).
- Maladie pulmonaire interstitielle (3%).
- Transplantation cardiaque (1%)

Dans notre étude, une proportion similaire des patients ont rapporté une notion d'antécédents pathologiques (51.2% %). Le seul antécédent similaire était le diabète sucré avec 6 patients soit 14.6 % des cas.

D'autres antécédents ont été retrouvés tels que :

- l'hypertension artérielle dans 9.7% des cas.
- un antécédent de cancer du sein dans 2.4%.
- le tabagisme dans 2.4% des cas.
- L'Asthme dans 2.4% des cas.
- le syndrome myélodysplasique dans 4.9 % de l'ensemble.
- une chirurgie antérieure dans 4.9% des cas.

**Tableau XXVII : antécédents des patients atteint d'infections fongiques en comparaison avec la littérature**

Etude	Notre étude	Wasylyshyn AI et al [241]	Sheng-Hsuan et al [246]
	Maroc	Etats Unis	Taiwan
Diabète sucré	14.6%	15%	6%
HTA	9.7 %	NP	NP
Kc du sein	2.4%	NP	NP
Tabac	2.4%	NP	8%
Asthme	2.4%	NP	NP
Syndrome myélodysplasique	4.9%	NP	NP
Coronaropathie	NP	12%	NP
BPCO	NP	10%	NP
Insuffisance cardiaque congestive	NP	9%	NP
Maladie rhumatologique	NP	4%	NP
Maladie pulmonaire interstitielle	NP	3%	NP
Transplantation cardiaque	NP	1%	NP

### **3.4 origine géographique**

Dans la littérature, l'origine géographique n'a pas été étudiée chez les patients présentant une IFD avec une LAM.

Dans notre étude :

- 27 patients compliqués d'IFI issu du milieu urbain soit 66 % des cas.
- 14 patients issus du milieu rural soit 34%.

### **3.5 taux de blaste périphérique**

Dans la littérature, le taux de blastes périphériques n'a pas été étudié chez les patients présentant une IFI avec une LAM.

Dans notre étude, les chiffres des blastes circulant ont varié entre 12 % et 92 % avec une moyenne de 53.72 %.

### **3.6 taux de blaste médullaire**

Dans la littérature, le taux de blastes médullaires n'a pas été étudié chez les patients présentant une IFI avec une LAM.

Dans notre étude, la blastose médullaire a oscillé entre 23 et 97 % avec une moyenne de 65.37 %.

### **3.7 classification FAB**

Dans la littérature, la classification FAB chez les patients présentant une IFI avec une LAM a été exposée dans l'étude de **Gu-LungLin et al.** [244].

Nous l'avons comparé aux résultats retrouvés dans notre étude dans le tableau ci-dessous :



**Tableau XXVIII : Répartition des patients selon la classification F A B en comparaison avec la littérature**

Classification FAB	Notre étude	Gu-LungLin et al [244]
	Maroc	Taiwan
LAM 0	2.4 %	1.2 %
LAM 1	29.4 %	5.1 %
LAM 2	29.4 %	33.3 %
LAM 3	4.9 %	7.6 %
LAM 4	17 %	14.1 %
LAM 5	9.6 %	18 %
LAM 6	0 %	4 %
LAM 7	0 %	9 %
LAM inclassable	7.3 %	5.1 %

### 3.8 pronostic cytogénétique

Dans la littérature, le pronostic cytogénétique chez les patients présentant une IFI avec une LAM a été exposé dans l'étude de Mishra P et al. [243]

Nous l'avons comparé aux résultats retrouvés dans notre étude dans le tableau ci-dessous :

**Tableau XXIX : Répartition des patients selon le pronostic cytogénétique en comparaison avec la littérature**

Pronostic cytogénétique	Notre étude	Mishra et al [243]
	Maroc	Inde
Favorable	12.1 %	17 %
Intermédiaire	27 %	39 %
Défavorable	19.5 %	39 %
Pa disponible	41.4 %	4 %

### 3.9 décision thérapeutique

- **Dans l'étude d'Aldoss et al. [245]**, (n=15) la majorité des patients ont reçu de la décitabine comme agent hypométhylant (HMA) (87 %) et les autres ont été traités par de la 5-azacitidine (VIDAZA). Parmi les patients ayant reçu de la décitabine, environ la moitié ont été traités avec une cure de 5 jours ou une cure de 10 jours (48 % contre 52 %)
- **Dans l'étude de Mishra P et al. [243]**, tous les patients compliqués d'IFI (n=20) ont reçu une chimiothérapie à base de différents protocoles :
  - Protocole 3+7 (86,9 %) : Daunorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours et Cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 7 jours.
  - Protocole HAM (Haute dose de Cytarabine et Mitoxantrone) (8,6 %) : Cytarabine 3 g/m<sup>2</sup> deux fois par jour, un jour sur deux pendant 3 jours et Mitoxantrone 8-10 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours.
  - Protocole ARAC FD (Haute dose de Cytarabine) (4,3 %) à base de Cytarabine 1,5 à 3 g/m<sup>2</sup> deux fois par jour, un jour sur deux pendant 3 jours).
- **Dans l'étude de GUERBOUZ F [249]**, Les 39 patients ayant développés des infections fongiques durant la phase d'induction ont été sous protocole 3+7 dans 28 cas (71,8%) , 8 patients sous ARAC FD (20,5%) et 3 cas sous VIDAZA soit 7,7%.
- **A contrario, dans notre série d'étude**, tous les patients compliqués d'infections fongiques invasives ont bénéficié du même protocole de traitement (3+7) soit une chimiothérapie curative, à base de Daunorubicine 60mg/m<sup>2</sup>/j J1-J3 et Aracytine 200mg/m<sup>2</sup>/j en continu J1-J7 en phase d'induction. et d'Aracytine 1.5g/m<sup>2</sup> 2 fois par jour sur 3h J1-J3 en phase de consolidation. À ce traitement s'ajoute la trétinoïne (Vesanoid) en cas de LAM3.

**Tableau XXX : protocole de chimiothérapie reçu chez les patients compliqués d'IFI en comparaison avec la littérature**

	Notre étude	GUERBOUZ F [249]	Mishra P et al. [243]	Aldoss et al. [245]
	Maroc	Alger	Inde	Allemagne
<b>Protocole de chimiothérapie</b>	3+7 (Daunorubicine 3j + Aracytine 7j)	-3+7 (71,8 %) -ARAC FD (20.5%) -5-azacitidine (VIDAZA) (7.7%)	-3+7(86.9%) -HAM (8.6%) -ARAC FD (4.3%)	-Décitabine -5-azacitidine (VIDAZA)
<b>Incidence des IFI</b>	41/276 (15%)	39/90 (43.3%)	20/183 (11%)	15/119 (12.6%)

#### **4. Facteurs de risques**

Dans l'étude de Wasylshyn AI et al. [241], les facteurs de risque de développer une IFI était comme suit :

- Age, années (moyenne ± écart-type) p= 0,04
- Statut AML (rechute/réfractaire) p=0,0002
- Jours cumulés de neutropénie (moyenne ± écart-type) p=0,0001

Dans l'étude de Rivaud D et al. [250] (n=26), les facteurs de risque de développer une IFI était comme suit :

- Neutropénie prolongée < 500mm<sup>3</sup> > 10j : présente chez 23 patients soit 88.5% des cas.
- Tous les patients ont reçu avant le diagnostic d'IFI une antibiothérapie à large spectre. La durée médiane d'antibiothérapie préalable était de 25,5 jours (8 à 61) avec un nombre de molécules administrées consécutivement ou concomitamment variant de 2 à 6 (médiane 4).
- Tous les patients étaient porteurs d'un cathéter central.

Dans notre série, les facteurs de risques ont été incriminés dans l'apparition des infections invasives sont les suivant :

- Neutropénie prolongé < 500mm<sup>3</sup> >10j : présente chez 29 patients soit 71% des cas.
- Prise d'antibiothérapie à large spectre : observé chez 27 patients soit 66% des cas.
- Coexistence d'une maladie chronique : observé chez 10 patients soit 24.4 %.
- Chambre implantable : présente chez 1 patient soit 2.4 % des cas.

**Tableau XXXI : Facteurs de risques en comparaison avec la littérature**

	Notre étude	Rivaud D et al [250]	Wasylyshyn AI et al [241]
	Maroc	France	Etats Unis
Neutropénie prolongé	71%	88.5%	34%
Prise d'antibiothérapie à large spectre	66%	100%	NP
Chambre implantable	2.4 %	100%	NP
Coexistence d'une maladie chronique	24.4%	NP	NP

## 5. prophylaxie antifongique

- o Aucun patient inclus dans notre étude n'a bénéficié d'une prophylaxie antifongique.
- o Dans la littérature, on retrouve une prophylaxie antifongique indiquée chez certains patients :
- o **Dans l'étude de Wasylyshyn AI et al. [241]**, une prophylaxie antifongique a été prescrite : Huit des 17 (47 %) d'IFI prouvées et probables étaient des infections fongiques invasives de percée (IFD-B), y compris l'aspergillose (n = 2), la fusariose (n = 3), la mucormycose (n = 2) et la pneumonie à Pneumocystis (n = 1). Trois patients recevant une prophylaxie au fluconazole ont développé une aspergillose invasive (n = 1) et une fusariose (n = 2), deux patients ayant développé une mucormycose prenaient du voriconazole.

- **Dans l'étude d'Aldoss et al. [245]**, la prophylaxie antifongique prescrite au moment du début du traitement par VEN-HMA était absente dans 21 % (n = 25), à base de micafungine dans 38 % (n = 45) et d'azoles dans 41 % des cas (n=41). 15/119 patient ont développés une IFI soit 15% des patients.
- **Dans l'étude de Mishra P et al. [243]**, 46 patients atteints de LAM ont reçu une prophylaxie antifongique comprenant du posaconazole pour 41 patients, du voriconazole pour 1 patient, et de l'amphotéricine B pour 4 patients. Pendant la chimiothérapie d'induction, une percée d'infections fongiques invasives a été observée chez 20 patients, dont 19 étaient sous posaconazole et 1 patient sous prophylaxie à l'amphotéricine B.
- **Dans l'étude de GUERBOUZ F [249]**, Les 39/90 patients infectés ont été sous des schémas prophylactiques différents, 26 patients sous posaconazole (NOXAFIL) dont 3 ont présenté une infection fongique invasive soit 11.5% 64 patients sous fluconazole dont 36 ont développé une infection fongique soit 56.3%.
- **Dans l'étude de Cornely et al. [251]**, 304 patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ou de syndrome myélodysplasique ont reçu une prophylaxie antifongique à base de posaconazole, tandis que 298 patients ont reçu une prophylaxie antifongique à base de fluconazole). Parmi eux, des infections fongiques invasives avérées ou probables ont été observées chez 7 patients (2 %) dans le groupe posaconazole et chez 25 patients (8 %) dans le groupe fluconazole.
- **Dans l'étude de Wingard et al. [252]**, chez les patients subissant une CSH allogénique myéloblastique, 295 patients ont reçu une prophylaxie antifongique à base de fluconazole et 305 patients ont reçu une prophylaxie antifongique à base de voriconazole. Parmi eux, des infections fongiques invasives avérées ou probables ont été observées chez 17 patients (6%) dans le groupe fluconazole et chez 9 patients (3%) dans le groupe voriconazole.
- **Dans étude de Van Burik J-AH et al. [253]** chez Les patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique, 457 patients ont reçu une prophylaxie antifongique à base de fluconazole et 425 patients ont reçu une prophylaxie antifongique à base de Micafun-

gine. Parmi eux, des infections fongiques invasives avérées ou probables ont été observées chez 11 patients (2.4%) dans le groupe fluconazole et chez 7 patients (1.6%) dans le groupe Micafungine.

**Tableau XXXII : la prophylaxie antifongique en comparaison avec la littérature**

	fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Micafun- gine	amphotéricine B
<b>Notre étude</b>	<b>Pas de prophylaxie anti fongique + incidence de 41 /276 (15%)</b>				
<b>Mishra P et al [243]</b>	-	1 patient IFI : 0 cas 0%	41 patients IFI : 19 cas 46.3%	-	4 patients IFI : 1 cas 33.3%
<b>GUERBOUZ F [249]</b>	64 patients IFI : 36 cas 56.3%	-	26 patients IFI : 3 cas 11.5%	-	-
<b>Cornely et al [250]</b>	298 patients IFI : 25 cas 8%	-	304 patients IFI : 7 2 %	-	-
<b>Wingard et al [252]</b>	295 patients IFI : 17 cas 6%	305 patients IFI : 9 3%	-	-	-
<b>Van Burik J-AH et al [253]</b>	457 patients IFI : 11 cas 2.4%	-	-	425 pa- tients IFI : 7 1.6%	-

## 6. Chronologie de l'IFI

Dans **notre étude**, On a noté une incidence plus marquée durant la phase d'induction par une fréquence de 68% de l'ensemble des cas soit 28 patients. Un résultat similaire est rapporté dans l'étude de l'étude de **Rivaud D et al.** [250], avec une fréquence de 65%. De même dans l'étude de **Yang et al.** [242], on a noté une incidence plus marquée durant la phase d'induction avec une fréquence de 80%.

Dans l'étude de **Mishra P et al.** [243], tous les patients compliqués d'IFI (n=20) ont développé leurs infections pendant la phase d'induction, ce qui représente 100% des cas. La durée moyenne d'apparition des IFI était de 13 jours (plage : 4–24 jours).

Dans l'étude **d'Aldoss et al.** [245], 15 /119(12,6%) patients ayant développé des IFI probables ou avérées, avec un début médian à 72 jours (plage, 35–281) après le début du traitement par VEN–HMA.

Dans l'étude de **Gu–Lung Lin al.** [244], la durée moyenne de survenue des IFI par rapport à la chimiothérapie est de 30.5 jours.

Dans notre étude, le délai moyen entre le début de la chimiothérapie et la survenue de l'IFI est de 13.83jours.

**Tableau XXXIII : Chronologie de l'IFI en comparaison avec la littérature**

	<b>Notre étude</b>	<b>Rivaud D et al [250]</b>	<b>Yang et al [242]</b>	<b>Mishra P et al [243]</b>
	<b>Maroc</b>	<b>France</b>	<b>Corée du Sud</b>	<b>Inde</b>
<b>Induction/réinduction</b>	68%	65%	80%	100%
<b>Consolidation</b>	22%	35%	20%	0%

On a noté que 4 patients de notre étude soit 10%, ont développé une IFI en dehors de la chimiothérapie, étaient tous des cas d'aspergillose pulmonaire invasive.

**Tableau XXXIV : la durée moyenne de survenue des IFI par rapport à la chimiothérapie en comparaison avec la littérature**

	Notre étude	Mishra P et al [243]	Gu-Lung Lin et al [244]	d'Aldoss et al. [245]
	Maroc	Inde	Taiwan	Allemagne
la durée moyenne de survenue des IFI par rapport à la chimiothérapie	13.83 jours	13 jours	30.5 jours	72 jours
Protocole	3+7	-3+7 -ARAC FD (Haute dose de Cytarabine) -HAM (Haute dose de Cytarabine et Mitoxantrone)	NP	-décitabine -5-azacitidine (VIDAZA)

## 7. Biologie

### 7.1 Globule blanc

Dans **notre étude**, les chiffres des GB ont varié entre 30 et 44000 éléments/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 4354.41 éléments/mm<sup>3</sup>. Une leucopénie a été retrouvée dans 92% des cas.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de **Yang et al.** [242] avec une moyenne de GB de 4700 éléments/mm<sup>3</sup>.

**Tableau XXXV : globule blanc en comparaison avec la littérature**

GB	Notre étude	Yang et al [242]
La moyenne	4354.41 éléments/mm <sup>3</sup>	4700 éléments/mm <sup>3</sup>



### 7.2 PNN

Dans **notre étude**, les chiffres des PNN ont varié entre 0 et 6720 éléments/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 465.49 éléments/mm<sup>3</sup>. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de **Yang et al.** [242] avec une moyenne de PNN de 600 éléments/mm<sup>3</sup>

Dans l'étude de **Gu-Lung et al.** [244], la moyenne du taux de PNN est de 137.5 éléments/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes de 0 et 9090.

**Tableau XXXVI : PNN en comparaison avec la littérature**

PNN	Notre étude	Yang et al [242]	Gu-Lung et al [244]
La moyenne	465.49 éléments/mm <sup>3</sup>	600 éléments/mm <sup>3</sup>	137.5 éléments/mm <sup>3</sup>

### 7.3 CRP

Dans l'étude de **Rivaud D et al.** [250], le **syndrome** inflammatoire était présent chez tous les patients avec un taux médian de C-réactive protéine (CRP) de 150 mg/L (30 à 289).

Dans **notre étude**, Les chiffres de CRP ont varié **entre** 52mg/l et 450mg/l avec une moyenne de 240,75mg/l.

### 7.4 Antigénémie aspergillaire

Dans l'étude de **Jabri et al.** [147] (n=15) : L'antigénémie aspergillaire était positive dans 9 cas (60 %), négative dans 3 cas (20 %) et non faite dans 3 cas (20 %). Le LBA a objectivé des filaments mycéliens dans 13,3 %. La sérologie aspergillaire était positive dans un seul cas (6,7 %), négative dans 6 cas (40 %) et non faite dans 8 cas (53,3 %).

Dans **notre étude**, parmi les 28 cas d'aspergillose pulmonaire invasive étudiés, l'antigénémie aspergillaire n'a été réalisée que chez 5 patients, soit 18 % des cas, avec des résultats positifs chez 3 patients soit 11 %, et négatifs chez 2 patients soit 7 % des cas. La sérologie aspergillaire et l'analyse mycologique du lavage broncho-alvéolaire n'ont pas été réalisées.

**Tableau XXXVII : Antigénimie aspergillaire en comparaison avec la littérature**

Antigénimie aspergillaire	Notre étude (Marrakech)	Jabri et al (Casablanca)
Positif	11 %	60%
Négatif	7 %	20%
Non réalisé	82 %	20%

### 7.5 Hémoculture fongique

Dans la littérature, l'hémoculture fongique chez les patients présentant une IFI avec une LAM a objectivé :

Dans l'étude de KETTOU.A [148], (n=60), la culture a été positive à Candida Spp dans 38 cas (63%) et Candida albicans dans 22 cas (37%).

Dans notre étude, 13 patients ont eu une hémoculture fongique positive avec des levures à l'examen direct. Et Les résultats des cultures sont les suivants :

- Candida albicans dans 8 cas (61.5%).
- Candidan non albicans dans 4 cas (30.8%).
- Candida SPP chez 1 patient (7.70%).

**Tableau XXXVIII : hémoculture fongique en comparaison avec la littérature**

Hémoculture fongique	Notre étude	KETTOU.A [148]
	Maroc	Alger
Candida SPP	7.7 %	63 %
Candida albicans	61.5 %	37 %
Candidan non albicans	30.8%	0 %

## 8. Radiologie

Dans l'étude de Wasylyshyn AI et al. [241], 3 patients présentant une consolidation pulmonaire ou une cavitation, les patients avec une possible IFI n'avaient que des nodules pulmonaires au scanner.

Dans l'étude de Gu-Lung et al. [244], la tomodensitométrie et/ou l'imagerie par résonance magnétique ont été utilisées chez les neuf patients et le taux de détection était de 100 %.

Dans l'étude de Jabri et al [147], La TDM thoracique a objectivé des nodules pulmonaires diffus bilatéraux dans 3 cas, foyers de condensations pulmonaires dans 5 cas, des excavations avec du verre dépoli dans 3 cas.

Dans l'étude de GUERBOUZ F. [249], le diagnostic d'atteinte Aspergillaire chez les patients infectés est porté essentiellement sur la présence des images radiologiques (infection fongique probable) : en verre dépoli (signe de halo) qui était identifiable chez 41%, l'image nodulaire était en 2eme rang présente chez 26% suivi par les autres types radiologiques non spécifiques dans 33% alors que le signe de croissant gazeux qui est un signe tardif est absent.

Dans notre étude, tous les patients présentent des images radiologiques compatibles avec l'aspergillose pulmonaire invasive, caractérisées par des condensations parenchymateuses multifocales avec des nodules entourés d'un halo en verre dépoli. Chez 5 patients, certains nodules étaient excavés. De plus, chez 2 patients, des signes d'hémorragie alvéolaire étaient observés, tandis que chez 3 patients, un épanchement pleural était également présent.

**Tableau XXXIX : TDM thoracique en comparaison avec la littérature**

Étude	Pays	Type d'imagerie	Résultats principaux
Wasylyshyn Al et al. [241]	Inde	TDM thoracique	Consolidation pulmonaire ou cavitation chez 3 patients. Nodules pulmonaires chez les patients avec possible IFI.
Jabri et al. [147]	Maroc	TDM thoracique	Nodules pulmonaires diffus bilatéraux dans 3 cas. Foyers de condensations pulmonaires dans 5 Cas. Excavations avec verre dépoli dans 3 cas.
GUERBOUZ F. [249]	Alger	TDM thoracique	Verre dépoli (signe de halo) chez 41 %. Image nodulaire chez 26 %. Autres types non spécifiques dans 33 %.
Notre étude	Maroc	TDM thoracique	Condensations parenchymateuses multifocales + Nodules avec halo en verre dépoli chez tous les patients. Nodules excavés chez 5 patients ; Signes d'hémorragie alvéolaire chez 2 patients ; Épanchement pleural chez 3 patients

Ce tableau met en évidence les différentes observations radiologiques des études comparées, soulignant les types d'images caractéristiques de l'aspergillose pulmonaire invasive.

## 9. Classification

Dans l'étude de Wasylyshyn Al et al. [241], parmi les 251 patients, 17 patients avaient une IFI prouvée (n = 4) ou probable (n = 13). Seize épisodes d'IFI possible sont survenus chez 14 patients pour lesquels les critères mycologiques d'IFI prouvée ou probable n'étaient pas remplis.

Dans l'étude de Mishra P et al [243], Sur les 20 patients atteints d'IFI, 16 présentaient une possible infection fongique, tandis que 4 présentaient une IFI probable, avec zéro infection prouvée.

Dans notre étude, parmi les 41 cas d'IFI étudiés 13 ont été confirmés et prouvée par l'hémoculture, représentant 31,7% de l'échantillon. 3 cas ont été identifiés comme probables, soit 7.3%, tandis que 25 cas, soit 61%, ont été considérés comme possibles.

**Tableau XXXX : Classification EORTC–MSG en comparaison avec la littérature**

Classification EORTC–MSG	Notre étude	Wasylyshyn AI et al [241]	Mishra P et al [243]
	Maroc	Etats Unis	Inde
Incidence d'IFI	41/276	33/251	20/183
IFI prouvée	13 cas (31.7%)	4 cas (12%)	0 (0%)
IFI probable	3 cas (7.3%)	13 cas (39%)	4 cas (20%)
IFI possible	25 cas (61%)	16 épisodes chez 14 patients (49%)	16 cas (80%)

## 10. Traitement antifongique

Dans la série de Gu–LingLin et al. [244], le désoxycholate d'amphotéricine B (47,1 %) était l'agent antifongique le plus couramment utilisé initialement pour traiter les IFI, suivi du fluconazole (23,5 %). L'agent antifongique de continuation ou de sauvetage le plus fréquent était le voriconazole (41,7 %), suivi de l'amphotéricine B liposomale (16,7 %), du désoxycholate d'amphotéricine B (8,3 %), du fluconazole (8,3 %), du posaconazole (8,3 %) et de la caspofungine (8,3 %) et micafungine (8,3 %).

Les agents d'entretien oraux étaient le fluconazole (58,3 %) et le voriconazole (41,7 %). En excluant ceux qui n'ont pas terminé le traitement antifongique avant leur décès, la durée médiane du traitement antifongique était de 281 jours (intervalle de 9 à 430 jours).

Dans l'étude de Rivaud D et al. [250] (n=26), Le traitement d'attaque de 1ère ligne comportait dans 11 cas une monothérapie (Ambisome® (n = 9), voriconazole (n = 2)), dans 14 cas une bithérapie (caspofungine + Ambisome® (n = 8), caspofungine + voriconazole (n = 3), voriconazole + Ambisome® (n = 2), Ambisome® + posaconazole (n = 1)) et dans 1 cas une trithérapie (voriconazole + caspofungine + Ambisome®). La prescription d'associations d'antifongiques en 1re ligne concernait donc 58 % des cas (15/26).

En 1<sup>re</sup> ligne de traitement, l'Ambisome® a été utilisé dans 11/15 cas d'aspergillose, le voriconazole dans sept cas, la caspofongine dans six cas. Toutes les infections à Candida ont reçu de l'Ambisome® (associé à la caspofongine dans cinq cas). Les deux mucormycoses ont été traitées par voriconazole + caspofongine ou Ambisome® + posaconazole.

La durée médiane de traitement antifongique a été de 7,2 mois (0,7 à 33 mois). Le traitement d'entretien comportait pour la majorité des cas un traitement per os (voriconazole per os pour les aspergilloses (n = 13) et fluconazole per os pour les candidoses (n = 8).

**Dans l'étude de Mishra P et al [243]**, Les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques invasives dans cette étude incluent le voriconazole (n=14), l'amphotéricine B (n=4) et la caspofongine (n=4). 8 patients ont reçu une double thérapie antifongique. La durée du traitement antifongique était de 12 jours avec une plage de [6–84j].

**Dans notre série d'étude**, tous les patients ont reçu le traitement antifongique en monothérapie soit 100% des cas, par une dose de charge de 400 mg\*2 le 1<sup>er</sup> jour puis une dose d'entretien de 200 mg\*2 par jour.

- Deux molécules antifongiques ont été administrées : le voriconazole (Vfend) et le fluconazole (triflucan). Tous les patients atteints d'aspergillose pulmonaire invasive étaient traités par le voriconazole (Vfend) soit 100% des cas. Les 13 patients présentant une candidémie étaient traités comme suit : neuf patients (soit 69,2 %) ont été traités avec le fluconazole (Triflucan). Et quatre patients ont été traités initialement par le fluconazole (triflucan) avant de passer au voriconazole(Vfend), soit 30,8% des cas.
- La durée de traitement antifongique chez notre population varie entre 1 et 60 jours avec une moyenne de 21.61 jours.

**Tableau XXXXI : traitement antifongique en comparaison avec la littérature**

Etude	Notre étude	Gu–lingLin et al [244]	Rivaud D et al [243]	Mishra P et al
Pays	Maroc	Taiwan	France	Inde
<b>Antifongique initiale</b>	<p><b>monothérapie</b> avec une dose de charge de 400 mg*2 le 1<sup>er</sup> jour puis une dose d'entretien de 200 mg*2 par jour</p> <p><b>API : 28 cas</b> –voriconazole 100% <b>candidémie : 13 cas</b> –fluconazole 9 cas 69.2% –fluconazole puis voriconazole 4cas 30.8%</p>	<p><b>Désoxycholate d'amphotéricine B</b> (47.1%)</p> <p><b>Fluconazole</b> (23.5%)</p>	<p>–<b>monothérapie</b> dans 11/26 cas –<b>bithérapie</b> dans 14/26 cas –<b>Trithérapie</b> dans 1/26 cas</p> <p>–Aspergillose : <b>Amphotéricine B liposomale / Voriconazole</b></p> <p>–candidose : <b>Amphotéricine B liposomale / caspofungine</b></p> <p>–mucormycoses <b>voriconazole / caspofungine / Amphotéricine B liposomale / Posaconazole /</b></p>	<p><b>Voriconazole</b> (14)</p> <p><b>Amphotéricine B</b> (4)</p> <p><b>Caspofungine</b> (4)</p> <p><b>8 patients</b> ont reçu une <b>bithérapie</b> antifongique</p>
<b>Antifongique de continuation/sauvetage</b> Si infection fongique persistante ou réfractaire.		<p><b>Voriconazole</b> (41.7%) <b>Amphotéricine B liposomale</b> (16.7%) <b>Désoxycholate d'amphotéricine B</b> (8.3%) <b>Fluconazole</b> (8.3%) <b>Posaconazole</b> (8.3%) <b>Caspofungine</b> (8.3%) <b>Micafungine</b> (8.3%)</p>	<b>NP</b>	
<b>Antifongique d'entretien</b>		<p><b>Fluconazole</b> (58.3%) <b>Voriconazole</b> (41.7%)</p>	<p><b>Fluconazole</b> (candidoses) <b>Voriconazole</b> (aspergilloses)</p>	
<b>Durée médiane du traitement</b>	<b>21.61 jours</b> [1–60]	<b>281 jours</b> (9 à 430 jours)	<b>7.2 mois</b> (0.7 à 33 mois)	<b>12 jours</b> (6–84 jours)

## 11. Evolution

Dans l'étude de Mishra P et al. [243] (n=20), après traitement, l'infection a été résolue chez 12 patients sur 20 (60 %), n'a pas été résolue chez 4 patients (20 %), et 4 patients sont décédés (20 %).

Dans l'étude d'Aldoss et al. [245](n=15), après traitement, l'infection a été résolue chez 12 patients sur 15 (80 %) et aucun décès imputable à l'IFI n'a été observé.

Dans l'étude de Rivaud D et al. [250], 10/26 patients (38%) étaient décédés et 16/26 patients (62%) ont eu une évolution favorable.

Dans notre étude, la moyenne des jours d'apyrexie chez notre population est de 1.89 jours. 26 patients ont eu une évolution favorable (64%), tandis que 15 sont décédés après complications soit 36 % des cas.

**Tableau XXXI : Evolution en comparaison avec la littérature**

	Notre étude	Mishra P et al. [243]	Aldoss et al [245]	Rivaud D et al. [250]
	Maroc	Inde	Allemagne	France
Evolution favorable	64%	60%	80%	62%
Décès	36%	20%	NP	38%

## 12. Mortalité générale

Dans l'étude de Gu-lung Ling et al. [244], la survie globale était significativement pire chez les patients avec IFI que chez ceux sans IFI ( $p = 0,033$ , test du log-rank). Chez 16 patients atteints d'IFI, 1 a perdu de vue et 8 sont décédés au cours de leur traitement. Hors perdu de vue, la mortalité globale des IFI était de 53 % (8/15) sur 10 ans. Deux des huit patients étaient considérés comme décédés des suites d'IFI (Patients 6 et 12). Les deux patients ont reçu un diagnostic d'aspergillose pulmonaire et les durées écoulées entre le diagnostic d'IFI et le décès étaient respectivement de 2 jours et 22 jours. Parmi les 62 autres patients sans IFI, 4 ont été perdus de vue



et ont été exclus de l'analyse de la mortalité. La mortalité des patients sans IFI était de 25,9 % (15/58). Ainsi, la mortalité attribuable aux IFI était de 27,4 %.

Dans l'étude de Rivaud D et al. [250] 10/26 patients étaient décédés (38%). Les causes de décès étaient : deux décès attribués à l'IFI (un cas de mucormycose prouvée non contrôlé par le traitement médical et chirurgical avec décès à cinq mois du diagnostic initial et un cas de candidose urinaire puis disséminée non contrôlée avec décès à une semaine du diagnostic), six décès attribués à la maladie leucémique, un décès attribué à une toxicité post-allogreffe et un décès attribué à une cause infectieuse autre.

Dans notre étude, 15/41 patient sont décédé (36. %), Neuf cas de décès sont directement liés à l'infection fongique invasive (60%). Pour les six cas de décès restants, il est noté que d'autres facteurs ont été ajoutés à l'infection fongique, contribuant au décès, est essentiellement lié à la leucémie aigue myéloblastique et ses complications (40%). Plus spécifiquement un cas de choc hémorragique a été documenté, et cinq cas de choc septique secondaire à une coïnfection bactérienne.

Le délai moyen entre le diagnostic d'IFI et le décès est de 7 jours.

**Tableau XXXXII : mortalité chez les patients atteints d'IFI en comparaison avec la littérature**

	Notre étude	Gu-lung Ling et al [244]	Rivaud D et al [250]
	Maroc	Taiwan	France
<b>Nombre des cas d'IFI</b>	41	16	26
<b>Décès total</b>	15 patients (36.6)	8 patients (50%)	10 patients (38%)
<b>Décès attribués à l'IFI</b>	9 patients (60%)	2 patients (12.5%)	2 patients (7.7%)
<b>Autres causes de décès</b>	6 décès liés à la leucémie aiguë myéloblastique et ses complications : 1 choc hémorragique 5 chocs septiques secondaires à une coïnfection bactérienne.	NP	6 décès dus à la maladie leucémique 1 décès dû à une toxicité post-allogreffe 1 décès dû à une cause infectieuse autre
<b>Délai moyen entre diagnostic IFI et décès</b>	7 jours	2 à 22 jours	NP

Ce tableau présente une vue d'ensemble de la mortalité chez les patients atteints d'IFI dans chaque étude, en mettant en évidence le nombre de décès attribués directement aux IFI, les autres causes de décès, et le délai entre le diagnostic d'IFI et le décès.

### **13. Impacte sur la chimiothérapie**

**Dans l'étude de Rivaud et al. [250]** (n=26) Huit patients ont eu une modification du schéma thérapeutique initialement prévu du fait de la survenue de l'infection fongique : reprise différée de la cure suivante de chimiothérapie dans sept cas avec des périodes sans chimiothérapie de trois semaines à trois mois, diminution des doses de chimiothérapie initialement prévues pour quatre cas. La survenue d'une IFI récente a conduit à contre indiquer la randomisation pour un traitement d'entretien par IL2 dans quatre autres cas.

**Dans notre étude**, 26 patients ont eu une évolution favorable. 18 patients (69%) ont repris la chimiothérapie par le même protocole et la même dose habituelle, en moyenne de 32,7 jours après le diagnostic de l'infection fongique invasive. 8 patients, soit 31 % cas, ont été perdus de vue après leur guérison. Parmi ces patients, 3 patients ont refusés la chimiothérapie et 3 patients ont orientés à un traitement palliatif suite à l'échec de l'induction.



**CONCLUSION ET  
RECOMMANDATION**



Les infections fongiques invasives (IFI) représentent une complication majeure chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM), avec une incidence notable de 15 % observée dans notre étude. Ces infections, souvent causées par des espèces de *Candida* et *Aspergillus*, surviennent principalement en raison de l'immunosuppression profonde induite par les traitements chimiothérapie intensifs et les périodes prolongées de neutropénie.

Le diagnostic des IFI repose sur une combinaison de signes cliniques, d'imagerie, et de tests mycologique et histopathologiques, avec une importance croissante des marqueurs biologiques et des méthodes de biologie moléculaire pour une détection précoce et précise. Les traitements antifongiques les plus utilisés dans notre étude ont été le voriconazole et le fluconazole, adaptés en fonction des agents pathogènes identifiés et de la réponse clinique des patients.

L'évolution des patients atteints d'IFI demeure préoccupante avec une mortalité significative malgré les progrès thérapeutiques. Dans notre étude, bien que 64 % des patients aient présenté une évolution favorable, 36 % sont décédés, souvent en raison de complications graves telles que le choc septique et les hémorragies alvéolaires.

Pour améliorer la prise en charge des IFI chez les patients atteints de LAM, plusieurs recommandations peuvent être formulées :

- Mettre en place une prophylaxie antifongique systématique, en particulier chez les patients recevant des traitements de chimiothérapie intensifs.
- Surveiller étroitement les signes cliniques et utiliser des méthodes de diagnostic avancées pour détecter précocement les IFI.
- Adapter les traitements antifongiques en fonction des résultats microbiologiques et de la réponse clinique des patients.
- Sensibiliser le personnel médical sur les facteurs de risque et les mesures de prévention des IFI.

Bien que les IFI constituent un défi majeur pour les patients atteints de LAM, une approche proactive, bien coordonnée et basée sur des pratiques de prévention rigoureuses peut significativement améliorer les résultats cliniques et la survie des patients. La mise en œuvre de ces recommandations est essentielle pour réduire l'incidence des IFI et améliorer le pronostic global des patients atteints de LAM.



**RÉSUMÉ**



## Résumé :

La leucémie myéloïde aiguë (LAM) est un trouble hématologique marqué par la prolifération de cellules myéloïdes immatures et une insuffisance médullaire. Les infections fongiques invasives (IFI) représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de LAM sous chimiothérapie. Selon les critères révisés de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC), l'incidence des IFI varie de 12 à 34 % chez les patients atteints de LAM.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 8 ans, de janvier 2014 au décembre 2021 , au CHU de Marrakech. Au total, 41 cas d'IFI chez des patients atteints de LAM ont été recensés, représentant 15 % de l'ensemble des patients. L'âge moyen était de 37,6 ans, avec une prédominance féminine (59 %) et un sexe ratio de 0,71. Parmi ces cas, 28 étaient des aspergilloses pulmonaires invasives (68 %) et 13 des fongémies (32 %). L'incidence des IFI était plus marquée en phase d'induction.

Tous les patients atteints d'IFI ont reçu le même protocole de traitement à base de chimiothérapie curative comprenant de la daunorubicine et de l'aracytine. Aucune prophylaxie antifongique n'a été prescrite. Tous les patients de l'étude ont reçu un traitement antifongique : le voriconazole (Vfend) et le fluconazole (Triflucan).

Sur les 41 patients, 26 ont eu une évolution favorable (64 %), tandis que 15 sont décédés des suites de complications (36 %).

Les IFI constituent une complication majeure chez les patients atteints de LAM, avec une incidence élevée et des taux de mortalité significatifs. Un diagnostic rapide, un traitement approprié et des mesures prophylactiques sont essentiels pour améliorer les résultats cliniques. Des recommandations spécifiques pour la prévention et la gestion des IFI doivent être intégrées dans les protocoles de traitement des patients atteints de LAM afin de réduire l'impact de ces infections sur la mortalité et la morbidité.

## Abstract:

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological disorder characterized by the proliferation of immature myeloid cells and bone marrow failure. Invasive fungal infections (IFIs) are a major cause of morbidity and mortality in AML patients undergoing chemotherapy. According to the revised criteria of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the incidence of IFIs ranges from 12 to 34% among AML patients.

We conducted a retrospective study over 8 years, from January 2014 to December 2021, at the University Hospital of Marrakech. A total of 41 cases of IFIs in AML patients were recorded, representing 15% of all patients. The average age was 37.6 years, with a female predominance (59%) and a sex ratio of 0.71. Among these cases, 28 were invasive pulmonary aspergillosis (68%) and 13 were fungemia (32%). The incidence of IFIs was more pronounced during the induction phase.

All patients with IFIs received the same treatment protocol based on curative chemotherapy, including daunorubicin and cytarabine. No antifungal prophylaxis was prescribed. All study patients received antifungal treatment: voriconazole (Vfend) and fluconazole (Triflucan).

Of the 41 patients, 26 had a favorable outcome (64%), while 15 died from complications (36%).

Invasive fungal infections (IFIs) are a major complication in patients with acute myeloid leukemia (AML), with a high incidence and significant mortality rates. Rapid diagnosis, appropriate treatment, and prophylactic measures are essential to improve clinical outcomes. Specific recommendations for the prevention and management of IFIs should be integrated into treatment protocols for AML patients to reduce the impact of these infections on mortality and morbidity.



## ملخص

سرطان الدم النخاعي الحاد هو اضطراب دموي يتميز بتكاثر الخلايا النخاعية غير الناضجة وقصور نخاع العظم. تمثل العدوى الفطرية الغازية سبباً رئيسياً للمراضة والوفيات لدى المرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي الحاد الذين يتلقون العلاج الكيميائي. وفقاً لمعايير منظمة أبحاث وعلاج السرطان الأوروبية المعدلة، تتراوح نسبة حدوث العدوى الفطرية الغازية بين 12 و34% لدى المرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي الحاد.

قمنا بإجراء دراسة استيعابية لمدة 8 سنوات، من يناير 2014 إلى دجنبر 2021، في المستشفى الجامعي بمراكش. في المجمل، تم تسجيل 41 حالة عدوى فطرية غازية لدى مرضى مصابين بسرطان الدم النخاعي الحاد، مما يمثل 15% من إجمالي المرضى. كان متوسط العمر 37.6 عاماً، مع غلبة للإناث (59%) ونسبة جنس قدرها 0.71. من بين هذه الحالات، كانت 28 حالة إصابة بداء الرشاشيات الرئوية الغازية (68%) و13 حالة فطريات دموية (32%). كانت نسبة حدوث العدوى الفطرية الغازية أكثر وضوحاً في مرحلة التحريض.

جميع المرضى المصابين بالعدوى الفطرية الغازية تلقوا نفس البروتوكول العلاجي الذي يعتمد على العلاج الكيميائي الشافي والذي يتضمن دوكسوروبيسين وسيتارابين. لم يتم وصف أي وقاية مضادة للفطريات. جميع المرضى في الدراسة تلقوا علاجاً مضاداً للفطريات: فوريكونازول وفلوكونازول.

من بين 41 مريضاً، حصل 26 منهم على تحسن ملحوظ (64%)، بينما توفي 15 منهم نتيجة للمضاعفات (36%).

تشكل العدوى الفطرية الغازية مضاعفات رئيسية لدى المرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي الحاد، مع معدل حدوث مرتفع ونسب وفيات كبيرة. يُعد التشخيص السريع والعلاج المناسب والإجراءات الوقائية ضرورية لتحسين النتائج السريرية. يجب إدماج توصيات محددة للوقاية وإدارة العدوى الفطرية الغازية في بروتوكولات علاج المرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي الحاد لتقليل تأثير هذه العدوى على الوفيات والمراضة.



# ANNEXES



Annexe 1 :

## Fiche exploitation

Fiche d'exploitation

N° :

**I. les données épidémiologiques :**

- Identité : IP : numéro du dossier :
- Age : Sexe : profession :
- couverture sociale : habitat : rural  urbaine
- IMC :
- ATCDS et terrain :

➤ Maladie chronique :

- Diabète :  HTA  Cardiopathies  hépatopathie  -insuffisance rénal  hémodialyse  maladie auto-immune   
insuffisance respiratoire

➤ Pathologies malignes antérieure

Tumeur solide  Pathologie hématologique

➤ Antécédents d'allergie :

➤ habitude toxique : Tabac  alcool  autre : ....

➤ Antécédents chirurgicaux et orthopédiques :

➤ ATCDS familiaux :

Tumeur solide  Pathologie hématologique

**II. Histoire de la maladie :**

- **Age de diagnostic :**
- **Signes cliniques :**

-Syndrome anémique  Syndrome infectieux  Syndrome hémorragique

-Syndrome tumoral : ADP  SPM  HPM

-Syndrome infiltratif  précisé :

- AEG

- **NFS :** GB : lym : PNN : plq :



➤ **Facteur de risque surajouté d'IFI (en plus de LAM + chimiothérapie) :**

-coexistence d'une maladie chronique   -neutropénie prolongé <500/mm<sup>3</sup> >10j

- prise de corticothérapie : >0.3mg/kg >1 mois  - prise d'ATB à large spectre

-Présence d'un cathéter veineux centrale  -chambre implantable

-présence d'une lésion de candidose superficielle (dissémination)  :

Buccale  œsophagien  vaginale  urinaire

➤ **Prise d'antifongique prophylactique** oui  non

si oui quel antifongique :

Précisé la durée de

prise :

➤ **Signe clinique d'IFI :**

- Fièvre prolongée résistante aux antibiotiques

- Altération de l'état générale

- Signe d'appel pulmonaire

Toux  douleur thoracique  hémoptysie  dyspnée

- Signe d'appel digestif  précisé :

- Signe d'appel neurologie  précisé :

- Autre :

➤ **Examen clinique :**

T° :                      FC :                      TA :                      FR :                      SAO2 :

- Résultat de l'examen somatique :

➤ **Examen para clinique :**

• **Donnée biologique :**

GB :                      PNN :                      LYM :                      hb :                      Plq :

CRP :

• **Analyse mycologique**

Prélèvement	Examen direct	Culture	PCR	Nombre de fois réalisé
Hémoculture fongique				
Echantillons pulmonaire : LBA, expectoration...				
Peau / muqueuse				
Matériel : Cathéter/sonde...				
Autre				

- **Antigène fongique :**
  - Antigène aspergillaire : antigène galactomannane: Positif  négatif  Non recherché
  - Antigène mannane (candida) Positif  négatif  Non recherché
- **PCR mucorale (le sang)** Positif  négatif  Non recherché
- **Biopsie avec étude histologique :**
- **Bilan radiologique :**

Radio thorax	
TDM thoracique	
Echo abdominal	
Autre	

- **Diagnostic :**
  - Fongémie à  aspergillose  mucormycose
  - autre  :

➤ **Plusieurs infections concomitantes** : oui  non  précisées :

➤ **Élément du diagnostic** :

Contexte clinique/ radio	Culture positif	Examen direct/ histologie	Détection d'Ag fongique	PCR sur échantillon

➤ **Classification** : IFI prouvée  IFI probable  IFI possible

➤ **Le traitement Antifongique** :

TRT antifongique	La classe	Posologie	Durée du traitement	Voie d'administration	Effets indésirables

➤ **Evolution** :

Favorable  : jour d'apyrexie :

Complications  précisé :

Décès  cause :

➤ **Date de reprise de la chimiothérapie** :



# BIBLIOGRAPHIE





1. **Huguet F, Récher C.**  
Leucémies aiguës de l'adulte. EMC – Traité de médecine AKOS 2012;7:1–9.  
[https://doi.org/10.1016/S1634-6939\(12\)56275-7](https://doi.org/10.1016/S1634-6939(12)56275-7).
2. Horizons–Hemato–Mars–2013–14–15–Hirsch–Legrand.pdf n.d.
3. **Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T;**  
Fourth European Conference on Infections in Leukaemia; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (EBMT–IDWP); Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC–IDG); International Immunocompromised Host Society (ICHS); European Leukaemia Net (ELN) Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL–4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem–cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15:e327–e340. [PubMed] [Google Scholar]
4. **Cornely OA, et al.**  
Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:348–59. doi: 10.1056/NEJMoa061094. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. **Nucci M, Anaissie E.**  
How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood.* 2014;124:3858–3869. doi: 10.1182/blood-2014-04-516211. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. **Cattaneo C, et al.**  
Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: a still frequent condition with a negative impact on the overall treatment outcome. *Leuk Lymphoma.* 2019;60:3044–3050. doi: 10.1080/10428194.2019.1613535. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. **Pagano L, et al.**  
The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM–2004 study. *Haematologica.* 2006;91:1068–1075. [PubMed] [Google Scholar]
8. **Pagano L, et al.**  
Risk assessment and prognostic factors for mould–related diseases in immunocompromised patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66(Suppl 1):i5–14. doi: 10.1093/jac/dkq437. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. **Ruijters VJ, Oosterom N, Wolfs TFW, van den Heuvel–Eibrink MM, van Grotel MJ.**  
Frequency and determinants of invasive fungal infections in children with solid and hematologic malignancies in a nonallogeneic stem cell transplantation setting: a narrative review. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41:345–354. [PubMed] [Google Scholar]
10. **Crassard N, Hadden H, Piens MA, Pondarré C, Hadden R, Galambrun C, Pracros JP, Souillet G, Basset T, Berthier JC, Philippe N, Bertrand Y.**  
Invasive aspergillosis in a paediatric haematology department: a 15–year review. *Mycoses.* 2008;51:109–116. [PubMed] [Google Scholar]

11. **Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I.**  
Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:1092–1097.  
[PubMed] [Google Scholar]
12. **Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, Ichikawa M, Suzuki D, Ariga T.**  
The clinical feature of invasive fungal infection in pediatric patients with hematologic and malignant diseases: a 10-year analysis at a single institution at Japan. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:886–890. [PubMed] [Google Scholar]
13. **Lashkari HP, Fernandes N, Alva K, Rai S**  
Central nervous system fungal infection and acute lymphoblastic leukemia in children: what is the optimal duration of antifungal therapy? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39:e312–e317. [PubMed] [Google Scholar]
14. **Maertens JA, et al.**  
European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018;73:3221–3230. [PubMed] [Google Scholar]
15. **Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD.**  
Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136–1152.
16. **Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al.**  
Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209–2221.
17. **Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al.**  
Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179–4187.
18. SEER data base: Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML). Accessed August 15 2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
19. **Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, et al.**  
De novo acute myeloid leukemia: a population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer*. 2021;127(12):2049–206
20. **Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA.**  
2004. Acute myeloid leukemia. *Hematology* 2004: 98–117. 10.1182/asheducation-2004.1.98  
[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. **Köhnke T, Majeti R.**  
2021. Clonal hematopoiesis: from mechanisms to clinical intervention. *Cancer Discov* 11: 2987–2997. 10.1158/2159-8290.CD-21-0901 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

22. **Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoun SF, Chambert K, Mick E, Neale BM, Fromer M, et al.**  
2014. Clonal hematopoiesis and blood–cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 371: 2477–2487. 10.1056/NEJMoa1409405 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. **Gao T, Ptashkin R, Bolton KL, Sirenko M, Fong C, Spitzer B, Menghrajani K, Ossa JEA, Zhou Y, Bernard E, et al.**  
2021. Interplay between chromosomal alterations and gene mutations shapes the evolutionary trajectory of clonal hematopoiesis. *Nat Commun* 12: 338. 10.1038/s41467-020-20565-7 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. **Knudson AG.**  
1971. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 68: 820–823. 10.1073/pnas.68.4.820 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. **Tucker T, Friedman J.**  
2002. Pathogenesis of hereditary tumors: beyond the “two-hit” hypothesis: pathogenesis of hereditary tumors. *Clin Genet* 62: 345–357. 10.1034/j.1399-0004.2002.620501.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. **Niroula A, Sekar A, Murakami MA, Trinder M, Agrawal M, Wong WJ, Bick AG, Uddin MM, Gibson CJ, Griffin GK, et al.**  
2021. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. *Nat Med* 27: 1921–1927. 10.1038/s41591-021-01521-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. **Kondo M.**  
2010. Lymphoid and myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors: roles of bone marrow microenvironment. *Immunol Rev* 238: 37–46. 10.1111/j.1600-065X.2010.00963.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. **de Haan G, Lazare SS.**  
2018. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood* 131: 479–487. 10.1182/blood-2017-06-746412 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. **Kar SP, Quiros PM, Gu M, Jiang T, Mitchell J, Langdon R, Iyer V, Barcena C, Vijayabaskar MS, Fabre MA, et al.**  
2022. Genome–wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 54: 1155–1166. 10.1038/s41588-022-01121-z [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. **Buscarlet M, Provost S, Zada YF, Barhdadi A, Bourgoin V, Lépine G, Mollica L, Szuber N, Dubé M-P, Busque L.**  
2017. DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions. *Blood* 130: 753–762. 10.1182/blood-2017-04-777029 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- 31. Robertson NA, Latorre-Crespo E, Terradas-Terradas M, Lemos-Portela J, Purcell AC, Livesey BJ, Hillary RF, Murphy L, Fawkes A, MacGillivray L, et al.**  
2022. Longitudinal dynamics of clonal hematopoiesis identifies gene-specific fitness effects. *Nat Med* 28: 1439-1446. 10.1038/s41591-022-01883-3 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 32. Estey EH,**  
“Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management,” (in eng), *Am J Hematol*, vol. 93, no. 10, pp. 1267-1291, Oct 2018, doi: 10.1002/ajh.25214. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 33. Bonnet D and Dick JE,**  
“Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell,” (in eng), *Nat Med*, vol. 3, no. 7, pp. 730-7, Jul 1997, doi: 10.1038/nm0797-730. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 34. Sanchez-Aguilera A and Mendez-Ferrer S,**  
“The hematopoietic stem-cell niche in health and leukemia,” *Cell Mol Life Sci*, vol. 74, no. 4, pp. 579-590, Feb 2017, doi: 10.1007/s00018-016-2306-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 35. Batsivari A, Grey W, and Bonnet D,**  
“Understanding of the crosstalk between normal residual hematopoietic stem cells and the leukemic niche in acute myeloid leukemia,” *Exp Hematol*, vol. 95, pp. 23-30, Mar 2021, doi: 10.1016/j.exphem.2021.01.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 36. Fialkow PJ,**  
“Clonal origin of human tumors,” *Annu Rev Med*, vol. 30, pp. 135-43, 1979, doi: 10.1146/annurev.me.30.020179.001031. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 37. Wiggans RG, Jacobson RJ, Fialkow PJ, Woolley PV 3rd, Macdonald JS, and Schein PS,**  
“Probable clonal origin of acute myeloblastic leukemia following radiation and chemotherapy of colon cancer,” *Blood*, vol. 52, no. 4, pp. 659-63, Oct 1978. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/278630>. [PubMed] [Google Scholar]
- 38. Lapidot T et al.,**  
“A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice,” *Nature*, vol. 367, pp. 645-648, 1994. [PubMed] [Google Scholar]
- 39. Kreso A and Dick JE,**  
“Evolution of the cancer stem cell model,” (in eng), *Cell Stem Cell*, vol. 14, no. 3, pp. 275-91, Mar 6 2014, doi: 10.1016/j.stem.2014.02.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 40. HAS.**  
APLASIES MÉDULLAIRES. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/pnds\\_am\\_fev09.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/pnds_am_fev09.pdf)

41. Société Française d'Hématologie (SFH). Item 162 : Leucémies aiguës.  
[https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2015/UNF3Smiroir/campus-numeriques/hematologie/enseignement/hematologie\\_162/site/html/2.html](https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2015/UNF3Smiroir/campus-numeriques/hematologie/enseignement/hematologie_162/site/html/2.html)
42. Université de Normandie . Leucemias Aigues <https://www.urml-normandie.org/wp-content/uploads/2018/04/leuc%C3%A9mies-aigues.pdf>
43. HAS.  
Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Leucémies aiguës de l'adulte. Guide ALD
44. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al,  
eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008)
45. Mohamed ELJAHIDI.  
Evaluation du protocole AML de prise en charge des Leucémies Aigues Myéloblastiques de l'adulte . These2014. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2014/these46-14.pdf>
46. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U.  
Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18: 72-77. [PubMed] [Google Scholar]
47. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, Alonzo TA, Feusner J.  
Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110: 3532-3539. [PubMed] [Google Scholar]
48. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ.  
Therapy-induced alterations in host defense in children receiving chemotherapy. *J Ped Hematol Oncol* 1997; 19: 399-417. [PubMed] [Google Scholar]
49. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E et al.  
Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120: 3187-3205. [PubMed] [Google Scholar]
50. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, Guzman AM, Morales R et al.  
[Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22: S79-S113. [PubMed] [Google Scholar]
51. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV et al.  
Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003; 82: S105-S117. [PubMed] [Google Scholar]

- 52. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al.**  
Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143–1238. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 53. Lehrnbecher T, Sung L.**  
Anti-infective prophylaxis in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2014; 7: 819–830. [PubMed] [Google Scholar]
- 54. Nolt D, Lindemulder S, Meyrowitz J, Chang BH, Malempati S, Thomas G et al.**  
Preventive antibiotics in pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1149–1154. [PubMed] [Google Scholar]
- 55. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, Pounds S, Lensing S, Ribeiro RC et al.**  
Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer* 2008; 113: 376–382. [PubMed] [Google Scholar]
- 56. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, Racevskis J, Dewald GW, Ketterling RP, Bennett JM, et al.**  
Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361:1249–1259. doi: 10.1056/NEJMoa0904544. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 57. Classen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, Maschmeyer G, Sandherr M, Graeff LD, Alakel N, Christopheit M, Krause SW, Mayer K, et al.**  
Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) *Ann Hematol.* 2021;100:1603–1620. doi: 10.1007/s00277-021-04452-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 58. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, Appelbaum FR, Kantarjian HA, Estey EH.**  
Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol.* 2011;29:4417–4423. doi: 10.1200/jco.2011.35.7525. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 59. Atallah E, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Rios MB, Estey E, Markman M, Keating M, Freireich EJ, Kantarjian H.**  
Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2007;110:3547–3551. doi: 10.1182/blood-2007-06-095844. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- 60. Conn JR, Catchpoole EM, Runnegar N, Mapp SJ, Markey KA.**  
Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high-risk hematology patients: a single center, retrospective analysis of blood stream infection. *PLoS ONE*. 2017;12:e0178059. doi: 10.1371/journal.pone.0178059. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 61. Malagola M, Peli A, Damiani D, Candoni A, Tiribelli M, Martinelli G, Piccaluga PP, Paolini S, De Rosa F, Lauria F, et al.**  
Incidence of bacterial and fungal infections in newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients younger than 65 yr treated with induction regimens including fludarabine: retrospective analysis of 224 cases. *Eur J Haematol*. 2008;81:354–363. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01122.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 62. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, Carratalà J.**  
Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 2014;69:417–423. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 63. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, Lemiale V, Seguin A, Darmon M, Schlemmer B, et al.**  
Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40:43–49. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822b50c2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 64. Sostarich AM, Zolldann D, Haefner H, Luetticken R, Schulze-Roebecke R, Lemmen SW.**  
Impact of multiresistance of gram-negative bacteria in bloodstream infection on mortality rates and length of stay. *Infection*. 2008;36:31–35. doi: 10.1007/s15010-007-6316-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 65. Ballo O, Tarazzit I, Stratmann J, Reinheimer C, Hogardt M, Wichelhaus TA, Kempf V, Serve H, Finkelmeier F, Brandts C.**  
Colonization with multidrug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy. *PLoS ONE*. 2019;14:e0210991. doi: 10.1371/journal.pone.0210991. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 66. Garcia JB, Lei X, Wierda W, Cortes JE, Dickey BF, Evans SE, Ost DE.**  
Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:432–440. doi: 10.1513/AnnalsATS.201304-097OC. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 67. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Mele G, Montagna MT, Liso A, Rizzi R, Ianora AS, Liso V.**  
Pneumonia in acute leukemia patients during induction therapy: experience in a single institution. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:97–101. doi: 10.1080/1042819021000040297. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- 68. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, Lorenz J, Neumann S, Rieger C, Ruhnke M, et al.**  
Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) *Ann Oncol.* 2015;26:21–33. doi: 10.1093/annonc/mdu192. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 69. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, et al.**  
Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813–1821. doi: 10.1086/588660. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 70. Livio P, Morena C, Anna C, Massimo O, Bruno M, Giorgina S, Domenico P, Marta S, Chiara C, Rosa F, et al.**  
Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM–2008 registry study. *Haematologica.* 2010;95:644–650. doi: 10.3324/haematol.2009.012054. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 71. Hammond SP, Marty FM, Bryar JM, DeAngelo DJ, Baden LR.**  
Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol.* 2010;85:695–699. doi: 10.1002/ajh.21776. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 72. Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, Caramatti C, Castagnola C, Cattaneo C, Fanci R, et al.**  
Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010—a multicenter study) *Haematologica.* 2015;100:284–292. doi: 10.3324/haematol.2014.113399. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 73. Schnetzke U, Spies-Weisshart B, Yomade O, Fischer M, Rachow T, Schrenk K, Glaser A, von Lilienfeld-Toal M, Hochhaus A, Scholl S.**  
Polymorphisms of Toll-like receptors (TLR2 and TLR4) are associated with the risk of infectious complications in acute myeloid leukemia. *Genes Immun.* 2015;16:83–88. doi: 10.1038/gene.2014.67. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 74. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, et al.**  
Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356:335–347. doi: 10.1056/NEJMoa061098. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



- 75. Buckley SA, Othus M, Vainstein V, Abkowitz JL, Estey EH, Walter RB.**  
Prediction of adverse events during intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia or high-grade myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2014;89:423–428. doi: 10.1002/ajh.23661. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 76. Kontoyiannis DP, Selleslag D, Mullane K, Cornely OA, Hope W, Lortholary O, Croos-Dabrera R, Lademacher C, Engelhardt M, Patterson TF.**  
Impact of unresolved neutropenia in patients with neutropenia and invasive aspergillosis: a post hoc analysis of the SECURE trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:757–763. doi: 10.1093/jac/dkx423. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 77. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, Le Cesne A, Biron P, Chauvin F, Blay JY.**  
Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer.* 2003;88:181–186. doi: 10.1038/sj.bjc.6600724. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 78. Yao J-F, Li N, Jiang J.**  
Clinical characteristics of bloodstream infections in pediatric acute leukemia: a single-center experience with 231 patients. *Chin Med J (engl)* 2017;130:2076–2081. doi: 10.4103/0366-6999.213411. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 79. Pagano L, Mayor S.**  
Invasive fungal infections in high-risk patients: report from TIMM-8 2017. *Future Sci OA.* 2018;4(6):FSO307. doi: 10.4155/fsoa-2018-0019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 80. Malcolm TR,**  
Chin-Hong PV. Endemic mycoses in immunocompromised hosts. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15(6):536–543. doi: 10.1007/s11908-013-0387-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 81. Badiee P, Hashemizadeh Z.**  
Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. *Indian J Med Res.* 2014;139(2):195–204. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 82. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW.**  
Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi (Basel)* 2017;3(4):57. doi: 10.3390/jof3040057. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 83. Delaloye J, Calandra T.**  
Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence.* 2014;5(1):161–169. doi: 10.4161/viru.26187. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 84. Tsay S, Williams S, Mu Y, Epton E, Johnston H, Farley MM, et al.**  
National burden of candidemia, United States. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(Suppl 1):S142–S143. doi: 10.1093/ofid/ofy210.374. [CrossRef] [Google Scholar]

**85. Panackal AA, Bennett JE, Williamson PR.**

Treatment options in invasive aspergillosis. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2014;6(3):309–325. doi: 10.1007/s40506-014-0016-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**86. Sun KS, Tsai CF, Chen SC, Huang WC.**

Clinical outcome and prognostic factors associated with invasive pulmonary aspergillosis: an 11-year follow-up report from Taiwan. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0186422. doi: 10.1371/journal.pone.0186422. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**87. Houst J, Spížek J, Havlicek V.**

Antifungal drugs. *Metabolites.* 2020;10(3):106. doi: 10.3390/metabo10030106. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**88. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC, Bassetti M, Akan H, Alexander BD, Andes D, Azoulay E, Bialek R, Bradsher RW, Bretagne S, Calandra T, Caliendo AM, Castagnola E, Cruciani M, Cuenca-Estrella M, Decker CF, Desai SR, Fisher B, Harrison T, Heussel CP, Jensen HE, Kibbler CC, Kontoyiannis DP, Kullberg B-J, Lagrou K, Lamoth F, Lehrnbecher T, Loeffler J, Lortholary O, Maertens J, Marchetti O, Marr KA, Masur H, Meis JF, Morrissey CO, Nucci M, Ostrosky-Zeichner L, Pagano L, Patterson TF, Perfect JR, Racil Z, Roilides E, Ruhnke M, Prokop CS, Shoham S, Slavin MA, Stevens DA, Thompson GR, Vazquez JA, Viscoli C, Walsh TJ, Warris A, Wheat LJ, White PL, Zaoutis TE, Pappas PG.**

Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020 Sep 12;71(6):1367–1376. PMID:31802125

**89. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al.**

Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387:760–9. [PubMed] [Google Scholar]

**90. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, et al..**

Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015; 60:713–20. [PubMed] [Google Scholar]

**91. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al.**

Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010; 50:1101–11. [PubMed] [Google Scholar]

- 92. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al.**  
Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant–Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) database. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1091–100. [PubMed] [Google Scholar]
- 93. Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, et al.**  
Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1855–64. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 94. Alby-Laurent F, Chahla WA, Brethon B, Dupont D, Gandemer V, Gueguen G, et al.**  
Infections fongiques invasives chez l'enfant immunodéprimé en hématologie pédiatrique : recommandations de prise en charge au sein des centres de la SFCE. *Bulletin du Cancer* 2022;109:1109–24. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.08.004>.
- 95. Sugui J.A., Kwon-Chung K.J., Juvvadi P.R., Latgé J.-P., Steinbach W.J.**  
Aspergillus fumigatus and related species. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014;5:a019786. doi: 10.1101/cshperspect.a019786. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 96. Blanchard E, Gabriel F, Jeanne-Leroyer C, Servant V, Dumas P-Y.**  
Aspergillose pulmonaire invasive. *Revue des Maladies Respiratoires* 2018;35:171–87. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.01.002>.
- 97. Gago S., Denning D.W., Bowyer P.**  
Pathophysiological aspects of Aspergillus colonization in disease. *Med. Mycol.* 2019;57:S219–S227. doi: 10.1093/mmy/myy076. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 98. Denning D.W.**  
Invasive Aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 1998;26:781–803. doi: 10.1086/513943. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 99. Smith N.L., Denning D.W.**  
Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur. Respir. J.* 2011;37:865–872. doi: 10.1183/09031936.00054810. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 100. Marr K.A., Platt A., Tornheim J.A., Zhang S.X., Datta K., Cardozo C., Garcia-Vidal C.**  
Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2021;27:18–25. doi: 10.3201/eid2701.202896. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 101. Shibuya K., Hasegawa C., Hamatani S., Hatori T., Nagayama T., Nonaka H., Ando T., Wakayama M.**  
Pathophysiology of pulmonary aspergillosis. *J. Infect. Chemother.* 2004;10:138–145. doi: 10.1007/s10156-004-0315-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 102. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al.**  
Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):782–792. [PubMed] [Google Scholar]

103. **Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al.**  
Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* 2020. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
104. **Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, et al.**  
The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2012;119(8):1831-1837.quiz 956. [PubMed] [Google Scholar]
105. **Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele A-M, et al.**  
A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):56-64. [PubMed] [Google Scholar]
106. **Lewis RE, Kontoyiannis DP.**  
Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. *Med Mycol.* 2009;47(Suppl 1):S271-S281. [PubMed] [Google Scholar]
107. **Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al.**  
Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica.* 2006;91(7):986-989. [PubMed] [Google Scholar]
108. **Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al.**  
Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43(5):577-584. [PubMed] [Google Scholar]
109. **Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al.**  
COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment. *J Fungi.* 2020;6(2):91. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
110. **Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al.**  
COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment. *J Fungi.* 2020;6(2):91. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
111. **Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al.**  
Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* 2020. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
112. **Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al.**  
COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-from immunology to treatment. *J Fungi.* 2020;6(2):91. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
113. **Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, et al.**  
British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(4):461-474. [PubMed] [Google Scholar]

114. **Xiao W, Gong D-Y, Mao B, et al.**  
Sputum signatures for invasive pulmonary aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases (SPARED): study protocol for a prospective diagnostic trial. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):271. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
115. **Borman AM, Palmer MD, Fraser M, et al.**  
COVID-19-associated invasive aspergillosis: data from the UK National Mycology Reference Laboratory. *J Clin Microbiol.* 2020;59(1). [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
116. **Roman-Montes CM, Martinez-Gamboa A, Diaz-Lomelí P, et al.**  
Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2021;64(4):364-371. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
117. **Contou D, Dorison M, Rosman J, et al.**  
Aspergillus-positive lower respiratory tract samples in patients with the acute respiratory distress syndrome: a 10-year retrospective study. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):52. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
118. **Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al.**  
Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(5):535-550. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
119. **Guarner J, Brandt ME.**  
Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(2):247-280. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
120. **Lanzarin LD, Mariano LC, Macedo MC, Batista MV, Duarte AN Sr.**  
Conidial heads (Fruiting Bodies) as a hallmark for histopathological diagnosis of angioinvasive aspergillosis. *Autops Case Rep.* 2015;5(4):9-18. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
121. **McClenny N**  
Laboratory detection and identification of *Aspergillus* species by microscopic observation and culture: the traditional approach. *Med Mycol.* 2005;43(Suppl 1):S125-S128. [PubMed] [Google Scholar]
122. **Kaziani K, Mitrakou E, Dimopoulos G.**  
Improving diagnostic accuracy for invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit. *Ann Transl Med.* 2016;4(18):352. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
123. **Lass-Flörl C** How to make a fast diagnosis in invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2019;57(Supplement\_2):S155-S160. [PubMed] [Google Scholar]
124. **Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, et al.**  
The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):e101-e104. [PubMed] [Google Scholar]

125. **Maertens J, Maertens V, Theunissen K, et al.**  
Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis.* 2009;49(11):1688–1693. [PubMed] [Google Scholar]
126. **Boonsarngsuk V, Niyompattama A, Teosirimongkol C, Sriwanichrak K.**  
False-positive serum and bronchoalveolar lavage Aspergillus galactomannan assays caused by different antibiotics. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(6–7):461–468. [PubMed] [Google Scholar]
127. **Park SY, Lee S–O, Choi S–H, et al.**  
Aspergillus galactomannan antigen assay in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect.* 2010;61(6):492–498. [PubMed] [Google Scholar]
128. **Brownback KR, Pitts LR, Simpson SQ.**  
Utility of galactomannan antigen detection in bronchoalveolar lavage fluid in immunocompromised patients. *Mycoses.* 2013;56(5):552–558. [PubMed] [Google Scholar]
129. **Hoenigl M, Seeber K, Koidl C, et al.**  
Sensitivity of galactomannan enzyme immunoassay for diagnosing breakthrough invasive aspergillosis under antifungal prophylaxis and empirical therapy. *Mycoses.* 2013;56(4):471–476. [PubMed] [Google Scholar]
130. **Boch T, Reinwald M, Spiess B, et al.**  
Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1–3–beta–D–glucan and Aspergillus specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *J Crit Care.* 2018;47:198–203. [PubMed] [Google Scholar]
131. **Prattes J, Schneditz D, Pruller F, et al.**  
1,3–ss–d–Glucan testing is highly specific in patients undergoing dialysis treatment. *J Infect.* 2017;74(1):72–80. [PubMed] [Google Scholar]
132. **Prattes J, Hoenigl M, Rabensteiner J, et al.**  
Serum 1,3–beta–d–glucan for antifungal treatment stratification at the intensive care unit and the influence of surgery. *Mycoses.* 2014;57(11):679–686. [PubMed] [Google Scholar]
133. **Giacobbe DR, Mikulska M, Tumbarello M, et al.**  
Combined use of serum (1,3)–β–D–glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit Care.* 2017;21(1):176. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
134. **Reischies FMJ, Prattes J, Prüller F, et al.**  
Prognostic potential of 1,3–beta–d–glucan levels in bronchoalveolar lavage fluid samples. *J Infect.* 2016;72(1):29–35. [PubMed] [Google Scholar]
135. **Mutschlechner W, Risslegger B, Willinger B, et al.**  
Bronchoalveolar lavage fluid (1,3)beta–D–Glucan for the diagnosis of invasive fungal infections in solid organ transplantation: a Prospective Multicenter Study. *Transplantation.* 2015;99(9):e140–e144. [PubMed] [Google Scholar]

- 136. Hoenigl M Fungal**  
translocation: a driving force behind the occurrence of non-AIDS events? *Clin Infect Dis.* 2020;70(2):242–244. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 137. Mehraj V, Ramendra R, Isnard S, et al.**  
Circulating (1→3)-beta-D-Glucan is associated with immune activation during HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2019. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 138. Hoenigl M, Lin J, Finkelman M, et al.**  
Glucan rich nutrition does not increase gut translocation of beta-glucan. *Mycoses.* 2021;64(1):24–29. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 139. Ramendra R, Isnard S, Lin J, et al.**  
CMV seropositivity is associated with increased microbial translocation in people living with HIV and uninfected controls. *Clin Infect Dis.* 2019. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 140. Ramendra R, Isnard S, Mehraj V, et al.**  
Circulating LPS and (1→3)-beta-D-Glucan: a Folie a Deux contributing to HIV-associated immune activation. *Front Immunol.* 2019;10:465. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 141. Gianella S, Letendre SL, Iudicello J, et al.**  
Plasma (1→3)-beta-D-glucan and suPAR levels correlate with neurocognitive performance in people living with HIV on antiretroviral therapy: a CHARTER analysis. *J Neurovirol.* 2019;25(6):837–843. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 142. Hoenigl M, Moser CB, Funderburg N, et al.**  
Soluble urokinase plasminogen activator receptor is predictive of non-AIDS events during antiretroviral therapy-mediated viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2019;69(4):676–686. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 143. Ventoulis I, Sarmourli T, Amoiridou P, et al.**  
Bloodstream infection by *Saccharomyces cerevisiae* in two COVID-19 patients after receiving supplementation of *saccharomyces* in the ICU. *J Fungi.* 2020;6(3):98. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 144. Leelahavanichkul A, Worasilchai N, Wannalerdsakun S, et al.**  
Gastrointestinal leakage detected by serum (1→3)-beta-D-Glucan in mouse models and a Pilot Study in patients with sepsis. *Shock.* 2016;46(5):506–518. [PubMed] [Google Scholar]
- 145. Issara-Amphorn J, Surawut S, Worasilchai N, et al.**  
The synergy of endotoxin and (1→3)-β-D-Glucan, from gut translocation, worsens sepsis severity in a lupus model of Fc gamma receptor IIb-deficient mice. *J Innate Immun.* 2018;10(3):189–201. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 146. Yang A-M, Inamine T, Hochrath K, et al.**  
Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J Clin Invest.* 2017;127(7):2829–2841. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

147. **Hoeningl M, Perez–Santiago J, Nakazawa M, et al.**  
(1->3)-beta-d-Glucan: a biomarker for microbial translocation in individuals with acute or early HIV infection? *Front Immunol.* 2016;7:404. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
148. **Szyszkowitz A, Zurl C, Herzeg A, et al.**  
Serum 1,3-beta-D-Glucan values during and after laparoscopic and open intestinal surgery. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(12):ofy296. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
149. **Cento V, Alteri C, Mancini V, et al.**  
Quantification of 1,3-β-d-glucan by Wako β-glucan assay for rapid exclusion of invasive fungal infections in critical patients: A diagnostic test accuracy study. *Mycoses.* 2020;63(12):1299–1310. [PubMed] [Google Scholar]
150. **Jenks JD, Hoeningl M.**  
Point-of-care diagnostics for invasive aspergillosis: nearing the finish line. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(10):1009–1017. [PubMed] [Google Scholar]
151. **Mercier T, Dunbar A, Veldhuizen V, et al.**  
Point of care aspergillus testing in intensive care patients. *Crit Care.* 2020;24(1):642. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
152. **Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, et al.**  
Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD009551. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
153. **Egger M, Jenks JD, Hoeningl M, Prattes J.**  
Blood Aspergillus PCR: the good, the bad, and the ugly. *J Fungi.* 2020;6(1):18. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
154. **Boch T, Reinwald M, Spiess B, et al.**  
Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and Aspergillus specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *J Crit Care.* 2018;47:198–203. [PubMed] [Google Scholar]
155. **Pfaller MA, Diekema DJ.**  
Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133–163. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
156. **Pappas PG**  
Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(3):485–506. [PubMed] [Google Scholar]
157. **Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al.**  
National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):1–14. [PubMed] [Google Scholar]



158. **Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.**  
Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309–317. [PubMed] [Google Scholar]
159. **Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al.**  
Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1172–1177. [PubMed] [Google Scholar]
160. **. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M.**  
The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(1):45–48. [PubMed] [Google Scholar]
161. **Lewis RE.**  
Overview of the changing epidemiology of candidemia. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(7):1732–1740. [PubMed] [Google Scholar]
162. **Zhang F, Aschenbrenner D, Yoo J et al..**  
The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. *Lancet Microbe* 2022; 3: e969–83. 10.1016/S2666–5247(22)00203–8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
163. **Musuuzza JS, Watson L, Parmasad Vet al.**  
Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2021; 16: e0251170. 10.1371/journal.pone.0251170 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
164. **Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis Tet al.**  
A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O50–7. 10.1111/1469–0691.12312 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
165. **Pagano L, Caira M, Candoni Aet al.**  
The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068–75. [PubMed] [Google Scholar]
166. **Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJet al.**  
Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET) database. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1091–100. 10.1086/651263 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
167. **Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand Jet al.**  
Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001–2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 2009; 115: 4745–52. 10.1002/cncr.24507 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
168. **Manolakaki D, Velmahos G, Kourkoumpetis Tet al.**  
Candida infection and colonization among trauma patients. *Virulence* 2010; 1: 367–75. 10.4161/viru.1.5.12796 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

169. **Mayer FL, Wilson D, Hube B.**  
Candida albicans pathogenicity mechanisms. *Virulence* 2013; 4: 119–28. 10.4161/viru.22913  
[PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
170. **Kullberg BJ, Arendrup MC.**  
Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1445–56. 10.1056/NEJMra1315399 [PubMed]  
[CrossRef] [Google Scholar]
171. **Bouza E, Muñoz P.**  
Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(Suppl  
2):S87–S91. [PubMed] [Google Scholar]
172. **Playford GE, Marriott D, Nguyen Q, et al.**  
Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non–albicans *Candida* spp.  
*Crit Care Med*. 2008;36(7):2034–2039. [PubMed] [Google Scholar]
173. **Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME.**  
*Candida albicans* versus non–albicans intensive care unit–acquired bloodstream infections: dif-  
ferences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008;106(2):523–529. table of contents.  
[PubMed] [Google Scholar]
174. **Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al.**  
AmarCand Study Group Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candi-  
da* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–  
2006) *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612–1618. [PubMed] [Google Scholar]
175. **Pittet D, Monod M, Suter P, Frenk E, Auckenthaler R.**  
*Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*.  
1994;220(6):751–758. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
176. **Charles PE, Dalle F, Aube H, et al.**  
*Candida* spp colonization significance in critically ill medical patients: A prospective study. *Inten-  
sive Care Med*. 2005;31(3):393–400. [PubMed] [Google Scholar]
177. **Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al.**  
AmarCand Study Group Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candi-  
da* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–  
2006) *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612–1618. [PubMed] [Google Scholar]
178. **Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, et al.**  
Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university  
hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58(3):325–331. [PubMed] [Google Scholar]
179. **Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME.**  
*Candida albicans* versus non–albicans intensive care unit–acquired bloodstream infections: dif-  
ferences in risk factors and outcome. *Anesth Analg*. 2008;106(2):523–529. table of contents.  
[PubMed] [Google Scholar]

- 180. Yapar N.**  
Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2014 Feb 13;10:95–105. doi: 10.2147/TCRM.S40160. PMID: 24611015; PMCID: PMC3928396.
- 181. Ahmad S., Khan Z.**  
Invasive candidiasis: A review of nonculture-based laboratory diagnostic methods. *Indian J. Med. Microbiol.* 2012;30:264–269. doi: 10.4103/0255-0857.99482. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 182. Monday L.M., Parraga Acosta T., Alangaden G.**  
T2Candida for the diagnosis and management of invasive Candida infections. *J. Fungi.* 2021;7:178. doi: 10.3390/jof7030178. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 183. Sakai D., Matsumiya W., Kusahara S., Nakamura M.**  
Factors associated with the development of ocular candidiasis and ocular prognosis with echinocandin therapy for candidemia. *J. Ophthal. Inflamm. Infect.* 2021;11:17. doi: 10.1186/s12348-021-00248-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 184. Brooks R.G.**  
Prospective study of Candida endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. *Arch. Intern. Med.* 1989;149:2226–2228. doi: 10.1001/archinte.1989.00390100056014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 185. Arshad H., Garcia S., Khaja M.**  
Case report of invasive, disseminated candidiasis with peripheral nodular cavitory lesions in the lung. *Respir. Med. Case Rep.* 2016;20:34–37. doi: 10.1016/j.rmcr.2016.11.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 186. Chen C.Y., Cheng A., Tien F.M., Lee P.C., Tien H.F., Sheng W.H., Chen Y.C.**  
Chronic disseminated candidiasis manifesting as hepatosplenic abscesses among patients with hematological malignancies. *BMC Infect. Dis.* 2019;19:635. doi: 10.1186/s12879-019-4260-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 187. Bousset I., Lisan Q., Raffoux E., Di Blasi R., Boissel N., Oksenhendler E., Adès L., Xhaard A., Bretagne S., Alanio A., et al.**  
Hepatosplenic candidiasis in patients with hematological malignancies: A 13-year retrospective cohort study. *Open Forum Infect. Dis.* 2022;9:88. doi: 10.1093/ofid/ofac088. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 188. Mikulska M., Calandra T., Sanguinetti M., Poulain D., Viscoli C.,**  
Third European Conference on Infections in Leukemia Group The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: Recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit. Care.* 2010;14:R222. doi: 10.1186/cc9365. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 189. Xiao X.F., Wu J.X., Xu Y.C.**  
Treatment of invasive fungal disease: A case report. *World J. Clin. Cases.* 2019;7:2374–2383. doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2374. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

190. **Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., Clancy C.J., Wingard J.R., Lockhart S.R., Groll A.H., et al.**  
Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71:1367–1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
191. **Roberto A., Xavier D.E., Vidal E.E., Vidal C., Neves R.P., Lima-Neto R.G.**  
Rapid detection of echinocandins resistance by MALDI-TOF MS in *Candida parapsilosis* complex. *Microorganisms.* 2020;8:109. doi: 10.3390/microorganisms8010109. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
192. **De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T., Pappas P.G., Maertens J., Lortholary O., Kauffman C.A.**  
Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46:1813–1821. doi: 10.1086/588660. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
193. **Bassetti M., Azoulay E., Kullberg B.J., Ruhnke M., Shoham S., Vazquez J., Giacobbe D.R., Calandra T.**  
EORTC/MSGERC Definitions of invasive fungal diseases: Summary of activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin. Infect. Dis.* 2021;72:S121–S127. doi: 10.1093/cid/ciaa1751. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
194. **Ostrosky-Zeichner L., Shoham S., Vazquez J., Reboli A., Betts R., Barron M.A., Schuster M., Judson M.A., Revankar S.G., Caeiro J.P., et al.**  
MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58:1219–1226. doi: 10.1093/cid/ciu074. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
195. **Nieto M., Robles J.C., Causse M., Gutiérrez L., Cruz Perez M., Ferrer R., Xercavins M., Herrero E., Sirvent E., Fernández C., et al.**  
Polymerase chain reaction versus blood culture to detect *Candida* species in high-risk patients with suspected invasive candidiasis: The MICAFEM Study. *Infect. Dis. Ther.* 2019;8:429–444. doi: 10.1007/s40121-019-0248-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
196. **Pitarch A., Nombela C., Gil C.**  
Diagnosis of invasive candidiasis: From gold standard methods to promising leading-edge technologies. *Curr. Top. Med. Chem.* 2018;18:1375–1392. doi: 10.2174/1568026618666181025093146. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

197. **Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., Clancy C.J., Wingard J.R., Lockhart S.R., Groll A.H., et al.**  
Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71:1367–1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
198. **Clancy C.J., Nguyen M.H.**  
Non–Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences. *J. Fungi.* 2018;4:27. doi: 10.3390/jof4010027. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
199. **Clancy C.J., Nguyen M.H.**  
Diagnosing Invasive Candidiasis. *J. Clin. Microbiol.* 2018;56:e01909–17. doi: 10.1128/JCM.01909–17. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
200. **Clancy C.J., Nguyen M.H.**  
Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56:1284–1292. doi: 10.1093/cid/cit006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
201. **Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky–Zeichner L., Reboli A.C., Schuster M.G., Vazquez J.A., Walsh T.J., et al.**  
Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016;62:e1–e50. doi: 10.1093/cid/civ933. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
202. **Arendrup M.C., Bille J., Dannaoui E., Ruhnke M., Heussel C.P., Kibbler C.**  
ECIL–3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1030–1045. doi: 10.1038/bmt.2011.246. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
203. **Avni T., Leibovici L., Paul M.**  
PCR diagnosis of invasive candidiasis: Systematic review and meta–analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49:665–670. doi: 10.1128/JCM.01602–10. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
204. **Taira C.L., Okay T.S., Delgado A.F., Ceccon M.E., de Almeida M.T., Del Negro G.M.**  
A multiplex nested PCR for the detection and identification of *Candida* species in blood samples of critically ill paediatric patients. *BMC Infect. Dis.* 2014;14:406. doi: 10.1186/1471–2334–14–406. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
205. **Pappas P., Lionakis M., Arendrup M., Ostrosky–Zeichner L., Kullberg B.J.**  
Invasive candidiasis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018;4:18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

206. **Robinson J.L., Davies H.D., Barton M., O'Brien K., Simpson K., Asztalos E., Synnes A., Rubin E., Le Saux N., Hui C., et al.**  
Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care—A Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect. Dis.* 2009;9:183. doi: 10.1186/1471-2334-9-183. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
207. **Katragkou A., Fisher B.T., Groll A.H., Roilides E., Walsh T.J.**  
Diagnostic imaging and invasive fungal diseases in children. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2017;6:S22-S31. doi: 10.1093/jpids/pix055. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
208. **Clancy C.J., Nguyen M.H. Diagnosing Invasive Candidiasis. J. Clin. Microbiol.** 2018;56:e01909-17. doi: 10.1128/JCM.01909-17. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
209. **Dupuis C., Le Bihan C., Maubon D., Calvet L., Ruckly S., Schwebel C., Bouadma L., Azoulay E., Cornet M., Timsit J.F., et al.**  
Performance of repeated measures of (1-3)- $\beta$ -D-Glucan, mannan antigen, and antimannan antibodies for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients: A preplanned ancillary analysis of the EMPIRICUS randomized clinical trial. *Open Forum Infect. Dis.* 2021;8:ofab080. doi: 10.1093/ofid/ofab080. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
210. **Li F., Yu X., Ye L., Zhou G., Wang L., Luo Y.**  
Clinical value of (1,3)- $\beta$ -D-glucan, mannan, antimannan IgG and IgM antibodies in diagnosis of invasive candidiasis. *Med. Mycol.* 2019;57:976-986. doi: 10.1093/mmy/myy158. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
211. **León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P., Castro C., Loza A., Zakariya I., Úbeda A., Parra M., Macías D., Tomás J.I., et al.**  
Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit. Care.* 2016;20:149. doi: 10.1186/s13054-016-1324-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
212. **Meng Y., Kang M., Li D., Wang T., Kuang Z., Ma Y.**  
Performance of a new *Candida* anti-mannan IgM and IgG assays in the diagnosis of candidemia. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2020;62:e25. doi: 10.1590/s1678-9946202062025. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
213. **Hanson K.E., Pfeiffer C.D., Lease E.D., Balch A.H., Zaas A.K., Perfect J.R., Alexander B.D.**  
 $\beta$ -D-glucan surveillance with preemptive anidulafungin for invasive candidiasis in intensive care unit patients: A randomized pilot study. *PLoS ONE.* 2012;7:e42282. doi: 10.1371/journal.pone.0042282. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

214. Tissot F., Lamoth F., Hauser P.M., Orasch C., Flückiger U., Siegemund M., Zimmerli S., Calandra T., Bille J., Eggimann P., et al.  
 $\beta$ -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188:1100-1109. doi: 10.1164/rccm.201211-2069OC. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
215. Hartl B., Zeller I., Manhart A., Selitsch B., Lass-Flörl C., Willinger B.  
A Retrospective assessment of four antigen assays for the detection of invasive candidiasis among high-risk hospitalized patients. *Mycopathologia.* 2018;183:513-519. doi: 10.1007/s11046-017-0238-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
216. Mohr J.F., Sims C., Paetznick V., Rodriguez J., Finkelman M.A., Rex J.H., Ostrosky-Zeichner L.  
Prospective survey of (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49:58-61. doi: 10.1128/JCM.01240-10. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
217. Martínez-Jiménez M.C., Muñoz P., Valerio M., Vena A., Guinea J., Bouza E.  
Combination of Candida biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: A potential role in reducing the duration of treatment. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:3107-3115. doi: 10.1093/jac/dkv241. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
218. Giacobbe D.R., Mikulska M., Tumbarello M., Furfaro E., Spadaro M., Losito A.R., Mesini A., De Pascale G., Marchese A., Bruzzone M., et al.  
Combined use of serum (1,3)- $\beta$ -D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit. Care.* 2017;21:176. doi: 10.1186/s13054-017-1763-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
219. Fortún J., Meije Y., Buitrago M.J., Gago S., Bernal-Martinez L., Pemán J., Pérez M., Gómez-G Pedrosa E., Madrid N., Pintado V., et al.  
Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014;69:3134-3141. doi: 10.1093/jac/dku225. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
220. Parra-Sánchez M., Zakariya-Yousef Breval I., Castro Méndez C., García-Rey S., Loza Vazquez A., Úbeda Iglesias A., Macías Guerrero D., Romero Mejías A., León Gil C., Martín-Mazuelos E., et al.  
Candida albicans germ-tube antibody: Evaluation of a new automatic assay for diagnosing invasive candidiasis in ICU patients. *Mycopathologia.* 2017;182:645-652. doi: 10.1007/s11046-017-0125-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
221. Adhya A.K.  
Grocott methenamine silver positivity in neutrophils. *J. Cytol.* 2019;36:184. doi: 10.4103/JOC.JOC\_134\_18. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
222. Shalin S.C., Ferringer T., Cassarino D.S.  
PAS and GMS utility in dermatopathology: Review of the current medical literature. *J. Cutan. Pathol.* 2020;47:1096-1102. doi: 10.1111/cup.13769. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

223. **Song G., Liang G., Liu W.**  
Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: A clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia*. 2020;185:599-606. doi: 10.1007/s11046-020-00462-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
224. **Wright A.M., Mody D.R., Anton R.C., Schwartz M.R.**  
berrant staining with Grocott's methenamine silver: Utility beyond fungal organisms. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 2017;6:223-227. doi: 10.1016/j.jasc.2017.05.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
225. **Karasuno T., Sata H., Noda Y., Imakita M., Yasumi M.**  
Invasive candidiasis leading to gastric perforation in an immunocompromised patient. *IDCases*. 2019;18:e00627. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00627. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
226. **Avni T, Leibovici L, Paul M.**  
2011. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 49:665-670. doi: 10.1128/JCM.01602-10. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
227. **Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M.**  
2011. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in intensive care unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 38:65-69. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.02.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
228. **Jung DS, Farmakiotis D, Jiang Y, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP.**  
2015. Uncommon Candida species fungemia among cancer patients, Houston, Texas, USA. *Emerg Infect Dis* 21:1942-1950. doi: 10.3201/eid2111.150404. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
229. **Bhatt V.R., Viola G.M., Ferrajoli A.**  
Invasive fungal infections in acute leukemia. *Ther. Adv. Hematol.* 2011;2:231-247. doi: 10.1177/2040620711410098. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
230. **Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J., Perfect J., Ullmann A.J., Walsh T.J., Helfgott D., Holowiecki J., Stockelberg D., Goh Y.-T., et al.**  
Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:348-359. doi: 10.1056/NEJMoa061094. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
231. **Ananda-Rajah M.R., Grigg A., Downey M.T., Bajel A., Spelman T., Cheng A., Thusky K.T., Vincent J., Slavin M.A.**  
Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologia*. 2012;97:459-463. doi: 10.3324/haematol.2011.051995. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



- 232. Rausch C.R., DiPippo A.J., Bose P., Kontoyiannis D.P.**  
Breakthrough fungal infections in patients with leukemia receiving isavuconazole. *Clin. Infect. Dis.* 2018;67:1610–1612. doi: 10.1093/cid/ciy406. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 233. Kim S.-H., Choi J.-K., Cho S.-Y., Lee H.-J., Park S.H., Choi S.-M., Lee D.-G., Choi J.-H., Yoo J.-H., Lee J.-W.**  
Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents. *Med. Mycol.* 2018;56:197–206. doi: 10.1093/mmy/myx038. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 234. Breda G.L., Tuon F.F., Meis J.F., Herkert P.F., Hagen F., deOliveira L.Z., de Carvalho Dia V., da Cunha C.A., Queiroz-Telles F.** Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study. *Med. Mycol.* 2018;56:406–415. doi: 10.1093/mmy/myx077. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 235. Lionakis M.S., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P.**  
Breakthrough invasive mold infections in the hematology patient: Current concepts and future directions. *Clin. Infect. Dis.* 2018;67:1621–1630. doi: 10.1093/cid/ciy473. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 236. Auberger J., Lass-Flörl C., Aigner M., Clausen J., Gastl G., Nachbaur D.**  
Invasive breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: Real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012;67:2268–2273. doi: 10.1093/jac/dks189. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 237. Biehl L.M., Vehreschild J.J., Liss B., Franke B., Markiefka B., Persigehl T., Bucker V., Wisplinghoff H., Scheid C., Cornely O.A., et al.**  
A cohort study on breakthrough invasive fungal infections in high-risk patients receiving anti-fungal prophylaxis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016;71:2634–2641. doi: 10.1093/jac/dkw199. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 238. Wasylyshyn A., Linder K.A., Castillo C.G., Zhou S., Kauffman C.A., Miceli M.H.**  
Breakthrough invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia. *Mycopathologia.* 2020;185:299–306. doi: 10.1007/s11046-019-00418-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 239. Miceli M.H., Churay T., Braun T., Kauffman C.A., Couriel D.R.**  
Risk factors and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Mycopathologia.* 2017;182:495–504. doi: 10.1007/s11046-017-0115-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 240. Jenks J.D., Cornely O.A., Chen S.C., Thompson G.R., 3rd, Hoenigl M.**  
Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses.* 2020;63:1021–1032. doi: 10.1111/myc.13148. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

241. **Wasylyshyn AI, Linder KA, Kauffman CA, Richards BJ, Maurer SM, Sheffield VM, Benitez Colon L, Miceli MH.**  
Invasive Fungal Disease in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Fungi (Basel)*. 2021 Sep 15;7(9):761. doi: 10.3390/jof7090761. PMID: 34575799; PMCID: PMC8471241
242. **Yang E, Choi EJ, Park HS, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Lee JH, Lee JH, Lee KH, Kim SH.**  
Comparison of invasive fungal diseases between patients with acute myeloid leukemia receiving posaconazole prophylaxis and those not receiving prophylaxis: A single-center, observational, case-control study in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 21;100(20):e25448. doi: 10.1097/MD.00000000000025448. PMID: 34011022; PMCID: PMC8137049.
243. **Mishra P, Agrawal N, Bhurani D,**  
Agarwal NB. Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020 Jan;36(1):64-70. doi: 10.1007/s12288-019-01165-y. Epub 2019 Aug 5. PMID: 32174692; PMCID: PMC7042473.
244. **Gu-LungLin, Hsiu-HaoChang\*, Chun-YiLu, Chung-MingChen, Meng-YaoLu, Ping-IngLee, Shiann-TarnGjou, Yung-LiYang, Li-MinHuang, Luan-YinChang\*.** Clinical characteristics and outcome of invasive fungal infections in pediatric acute myeloid leukemia patients in a medical center in Taiwan. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.011> 1684-1182/Copyright©2017, Taiwan Society of Microbiology. Published by Elsevier Taiwan LLC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
245. **Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, Tegtmeier B, Mei M, Arslan S, Al Malki MM, Salhotra A, Ali H, Aribi A, Sandhu K, Khaled S, Snyder D, Nakamura R, Stein AS, Forman SJ, Marcucci G, Pullarkat V.**  
Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):4043-4049. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000930. PMID: 31816059; PMCID: PMC6963254.
246. **Sheng-Hsuan Chien a,b,c, Yao-Chung Liub,d, Chia-Jen Liub,d, Po-Shen Kob,d, Hao-Yuan Wangb,d, Liang-Tsai Hsiaob,d, Tzeon-Jye Chiou a,b, Jin-Hwang Liub,e, Jyh-Pyng Gaub,d,\*.** Invasive mold infections in acute leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.09.006> 1684-1182/Copyright©2018, Taiwan Society of Microbiology. Published by Elsevier Taiwan LLC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
247. **Jabri H, Arfaoui H, Elkhatabi W, Afif H.**  
Aspergillose pulmonaire invasive compliquant les leucémies aiguës myéloblastiques. *Revue des Maladies Respiratoires* 2018;35:A239. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.10.558>.
248. **KETTOU A.**  
Etude descriptive des infections bactériennes et fongiques au cours des leucémies aiguës, faculté de médecine tizi ouzou, Alger, 2017

249. **GUERBOUZ F.**  
PROPHYLAXIE DES INFECTIONS FONGIQUES CHEZ LES LAM EN PHASE D'INDUCTION, FACULTE DE  
MEDECINE DR. B. BENZERDJEB – TLEMCEN– Alger – 2018 n.d.
250. **Rivaud D, Vérité C, Auvrignon A, Damas D, Gandemer V, Leverger G, et al.**  
Infections fongiques invasives et leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant. Revue  
d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2013;1:130-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.oncohp.2013.10.005>.
251. **Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al.**  
Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. N Engl J  
Med 2007;356:348-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061094>.
252. **Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al.**  
Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive  
fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2010;116:5111-8.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-268151>.
253. **Van Burik J-AH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al.**  
Micafungin versus Fluconazole for Prophylaxis against Invasive Fungal Infections during Neutro-  
penia in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical Infectious Disease-  
es 2004;39:1407-16. <https://doi.org/10.1086/422312>.

---

---

# قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بَاذِلَةً وَسَعِيًّا فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَاذِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَتَأَبَّرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخِّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

# انتشار وتطور العدوى الفطرية الغازية لدى المرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي الحاد في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/07/11  
من طرف

السيدة سلمى لمزركي

المزادة ف 03 ماي 1998 ب أزيلال

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش  
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

العدوى الفطرية الغازية - سرطان الدم النخاعي الحاد - العلاج الكيميائي - قلة العدلات - داء الرشاشيات  
الرئوي الغازي - تسمم الدم الفطري

اللجنة

الرئيس	السيد	أ. التازي
المشرف	السيدة	ف. لحليمي
الحكام	السيدة	ن. صراع
	السيد	ع. الرايسي

