

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

# ECOLOGIE BACTERIENNE DES SEPTICEMIES CHEZ LES NEUTROPENIQUES FEBRILES AUX SERVICES D'HEMATO-ONCOLOGIES

MEMOIRE PRESENTE PAR :

DOCTEUR EL AMOURI JIHAD  
Née le 05/11/ 1991 A NADOR (MAROC)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : BIOLOGIE MEDICALE

Rapporteur : Professeur YAHYAOUI Ghita

Sous la direction de Professeur MAHMOUD Mustapha

Session Juillet 2023

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
ⵜⴰⴳⴷⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⵉⴷⵉⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⵉⴷⵉⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⵉⴷⵉⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⵉⴷⵉⵏⵜ  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
ⵜⴰⵎⵉⴷⵉⵏⵜ ⵜⴰⵎⵉⴷⵉⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⵉⴷⵉⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⵉⴷⵉⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⵉⴷⵉⵏⵜ  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

# ÉCOLOGIE BACTÉRIENNE DES SEPTICÉMIES CHEZ LES NEUTROPÉNIQUES FEBRILES AUX SERVICES D'HEMATO-ONCOLOGIES

MEMOIRE PRESENTE PAR :

DOCTEUR EL AMOURI JIHAD  
Née le 05/11/ 1991 A NADOR (MAROC)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

**OPTION : BIOLOGIE MEDICALE**

Rapporteur : Professeur YAHYAOUI Ghita

Sous la direction de Professeur MAHMOUD Mustapha

Session Juillet 2023

# **REMERCIEMENTS**

*A Mon Maître le Professeur MAHMOUD Mustapha Professeur de  
bactériologie-virologie*

*Chef de service du laboratoire central d'analyses médicales*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance pour votre soutien aussi bien dans l'organisation que dans le suivi de notre activité de résident au sein du service durant ces quatre années. Je rends hommage à votre sérieux, votre humanisme et votre haute compétence.*

*J'ai eu le grand privilège de compter parmi vos étudiants en 2<sup>ème</sup> année de médecine, c'était toujours un plaisir d'assister à vos cours et de profiter de vos explications, d'ailleurs je garde toujours mon cahier de bactériologie.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de mon profond respect et de ma haute considération.*

*A Mon Maître le Professeur AMRANI HASSANI Moncef Professeur  
d'Hématologie  
Directeur de diplôme de spécialité*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et ma sincère considération pour  
tous les efforts fournis afin de nous accompagner tout au long de notre  
formation. J'ai été marquée par l'étendue de votre savoir, votre charisme et  
votre bienveillance.*

*J'ai eu l'honneur de travailler sous votre direction et de bénéficier de vos  
connaissances, vos remarques et suggestions.*

*Je me rappelle toujours des cours d'hématologie en 2<sup>ème</sup> année, aussi bien de  
physiologie que de cytologie, et de vos explications qui me laissaient fascinée  
par ce monde microscopique.*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon immense gratitude tout en vous  
témoignant mon respect et ma profonde admiration pour toutes vos qualités  
scientifiques et humaines.*

*A Mon Maître le Professeur TLAMCANI Imane*

*Professeur en Hématologie*

*Je tiens à vous exprimer mes vifs remerciements pour m'avoir encadré pour le mémoire. Je tiens également à vous témoigner ma profonde gratitude pour votre disponibilité, vos judicieux conseils, votre écoute permanente et votre sens de la pédagogie. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.*

*Je rajoute que mon séjour dans votre unité a été une expérience enrichissante tant sur le plan théorique que pratique. Vous œuvrez sans cesse à améliorer la qualité du plateau de votre unité.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde admiration.*

*A Mon Maître le Professeur TLAMCANI Zineb*

*Professeur de parasitologie-mycologie*

*Je suis toujours reconnaissant de votre accueil chaleureux et attentionné le premier jour dans votre service, sans oublier votre soutien et vos efforts tout au long de mon passage.*

*J'ai eu l'honneur de travailler sous votre direction et de bénéficier de vos connaissances, vos remarques et suggestions.*

*J'ai toujours admiré vos qualités pédagogiques et professionnelles ainsi que votre modestie qui reste exemplaire.*

*Veillez accepter, cher Maître, mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde considération.*

*A Mon Maître le Professeur YAHYAOUI Ghita Professeur de bactériologie–  
virologie*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer mes vifs remerciements pour votre  
encadrement et accompagnement tout au long de mon passage en service de  
microbiologie.*

*Je tiens également à vous témoigner ma profonde gratitude pour votre  
disponibilité, vos judicieux conseils et votre sens de la pédagogie.*

*Et bien-sûr sans oublier votre écoute permanente, votre sympathie et votre  
modestie.*

*Qu'il me soit permis de vous exprimer, cher Maître, mon grand respect et ma  
profonde considération.*

*A Mon Maître le Professeur BENBELLA Imane*

*Professeur de Biochimie*

*Mon estime et mon profond respect s'adresse à vous mon chère professeur.  
Vous vous êtes montré constamment déterminé à veiller sur notre formation. Vous  
m'avez marqué par votre rigueur scientifique, votre grand savoir.*

*Je tiens à vous remercier vivement pour votre sympathie, votre soutien, vos conseils  
et votre accompagnement.*

*A Mon Maître le Professeur KOUARA Sara*

*Professeur de microbiologie*

*Permettez-moi de vous adresser, chère professeur, toute ma reconnaissance  
pour vos précieux conseils, votre écoute active et votre disponibilité.*

*En cette occasion, recevez, Chère professeur, l'assurance de mon estime et profond  
respect.*

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>10</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>14</b>
1. Type, durée et lieu d'étude .....	<b>15</b>
2. Recueil des données .....	<b>15</b>
3. Etude bactériologique .....	<b>15</b>
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>18</b>
<b>I Données épidémiologiques :</b> .....	<b>19</b>
1. Fréquence : .....	<b>19</b>
2. âge : .....	<b>20</b>
3. Sexe : .....	<b>20</b>
<b>II Affections sous-jacentes :</b> .....	<b>20</b>
1. Type de la maladie : .....	<b>20</b>
2. Différents cancers : .....	<b>21</b>
<b>III .Données paracliniques :</b> .....	<b>22</b>
1. Hémogramme :.....	<b>22</b>
2. Hémocultures : .....	<b>24</b>
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>29</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>38</b>
<b>VI. RESUME</b> .....	<b>40</b>
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>46</b>



## LISTE DES FIGURES :

Figure1 : La répartition des cas de septicémies selon les années d'étude.

Figure2 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile en fonction de la profondeur de la neutropénie.

Figure3 : Répartition du nombre de cas de neutropénie fébrile selon le taux de lymphocytes.

Figure4 : Représentation des résultats des hémocultures de notre échantillon.

Figure5 : Répartition des germes isolés dans les prélèvements d'hémocultures par genre.

## LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Répartition des pathologies sous-jacentes.

Tableau 2 : taux de résistance aux antibiotiques (ATB) des bacilles à gram positif isolés.

Tableau 3 : taux de résistance aux antibiotiques (ATB) des bacilles à gram négatif isolés.

# INTRODUCTION

La neutropénie fébrile est définie comme une seule mesure de la température orale  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  ou une température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  soutenue pendant 1 heure avec une PNN de  $\leq 500$  cellules/mm<sup>3</sup> ou une PNN qui est de  $\leq 500$  cellules/mm<sup>3</sup> au cours des 48 heures suivantes [1].

Actuellement, les staphylocoques à coagulase négative sont les isolats sanguins les plus courants aux services hémo-oncologies tandis que les entérobactéries et les bacilles gram-négatifs non fermentant sont isolés moins fréquemment [2].

Les espèces de bactéries gram-négatives résistantes aux antibiotiques sont à l'origine d'un nombre croissant d'infections chez les patients neutropénies fébriles. Dans certains centres, cela a conduit à une tendance épidémiologique vers une prédominance d'agents pathogènes gram-négatifs dans la population neutropénie [3]. En outre, des agents pathogènes gram-positifs résistants, comme le SARM et l'ERV sont devenus plus courants et plus fréquents et sont les isolats résistants les plus répandus dans certains centres, représentant respectivement 20 % et 50 % des épisodes [4].

Les chimiothérapies agressives ont amélioré la survie des patients atteints de maladies hématologiques. Mais malheureusement elles exposent les patients au risque de bactériémie et de septicémie, qui constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité [5, 6]. La neutropénie fébrile est une urgence hématologique qui se développe à la suite du traitement des hémopathies malignes. La littérature montre qu'une infection mettant en jeu le pronostic vital est observée chez 48 à 60 % des patients atteints de neutropénie fébrile [7].

La rapidité de la mise en place d'un traitement antibiotique probabiliste conditionne le pronostic du patient dont le choix dépend de plusieurs facteurs tel que le résultat de l'examen direct, la notion de colonisation, les résultats des examens

bactériologique antérieurs et bien évidemment l'écologie bactérienne du service. Parmi les germes responsables de ces septicémies on trouve souvent les staphylocoques à coagulase négative, *Staphylococcus aureus* et les Entérobactéries. L'ensemble de ces données ainsi que la fréquence de la multi-résistance montre la difficulté de choix d'un traitement empirique prenant en compte la culture et le profil de sensibilité de l'ensemble de ces micro-organismes isolés chez les neutropénies fébriles dans ce service.

L'objectif de notre étude est de déterminer le profil épidémiologique, bactériologique et le profil de sensibilité aux antibiotiques des souches isolées des hémocultures prélevées chez les neutropénies fébriles au service d'hémo-oncologies du CHU Hassan II Fès, afin d'optimiser l'antibiothérapie probabiliste des bactériémies.

**MATERIELS**

**ET**

**METHODES**

## I. Type, durée et lieu d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive réalisée au laboratoire de microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de Fès, sur une durée de 4 ans (de Janvier 2019 à décembre 2022) et qui s'intéresse aux bactéries isolées à partir des prélèvements d'hémocultures réalisés chez des patients hospitalisés au sein du service d'hémo-oncologie ayant développés une neutropénie fébrile secondaire ou non à la chimiothérapie. L'isolement, l'identification et la détection de la résistance aux antibiotiques ont été réalisés selon les méthodes conventionnelles de bactériologie et selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST.

## II. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients neutropénies fébriles ayant une septicémie admis au service d'hémo-oncologie du CHU Hassan II. Les informations ont été reportées sur un fichier Excel Microsoft Office® 2007 regroupant les paramètres suivants : le sexe, l'âge, notion de neutropénie fébrile, pathologies sous-jacentes, documentation microbiologique et antibiogramme.

## III. Etude bactériologique :

Le diagnostic est basé sur confirmation de la neutropénie fébrile qui se définit selon l'IDSA par : Un taux de PNN  $< 500$  el/mm<sup>3</sup> ou compris entre 500 et 1000 el/mm<sup>3</sup> associée à une fièvre  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  une fois ou bien supérieure à  $38^{\circ}\text{C}$  à deux reprises à 1 heure d'intervalle, sans prise d'antipyrétique.

La septicémie a été définie par l'obtention d'au moins 1 flacon d'hémoculture positif quelle que soit l'espèce. Compte tenu du caractère immunodéprimé de nos patients, tous les germes identifiés sur les prélèvements d'hémocultures ont été jugés pathogènes.

## **A. Prélèvement :**

Le prélèvement est une étape essentielle, qui conditionne la réussite de l'examen bactériologique. Des échantillons de sang ont été prélevés pour la numération des globules blancs et la numération absolue des neutrophiles. En outre, Les hémocultures ont été effectuées par ponction veineuse au niveau de la veine périphérique ensuite ensemencés dans deux flacons BACTEC Plus Aerobic et Anaerobic et incubé sur automate BD pendant 6 jours. Les flacons d'hémoculture positive ont été retirés du BactecPlus.

## **B. Examen direct :**

Il s'effectue à partir du flacon d'hémoculture positif. L'échantillon a été déposé sur une lame puis colorer par la coloration de Gram avant d'être examiner au microscope optique, au fort grossissement X 1000. Il est considéré positif en cas de mise en évidence du germe.

## **C. Culture :**

Elle augmente la sensibilité de l'examen direct et précise le genre et l'espèce du germe. Une partie du mélange sang-bouillon a été subculture sur un milieu de plaque solide en fonction des résultats de la coloration de Gram. Avec incubation des échantillons à l'étuve à 37 °C pendant au moins 18h. Un résultat n'est considéré négatif qu'après une incubation de 48h.

## **D. Identification :**

L'isolement et l'identification ultérieurs des bactéries ont été réalisés à l'aide de méthodes de diagnostic conventionnelles telles que la catalase, l'oxydase, la coagulase, l'optochine et les tests biochimiques.

## **E. Antibiogramme.**

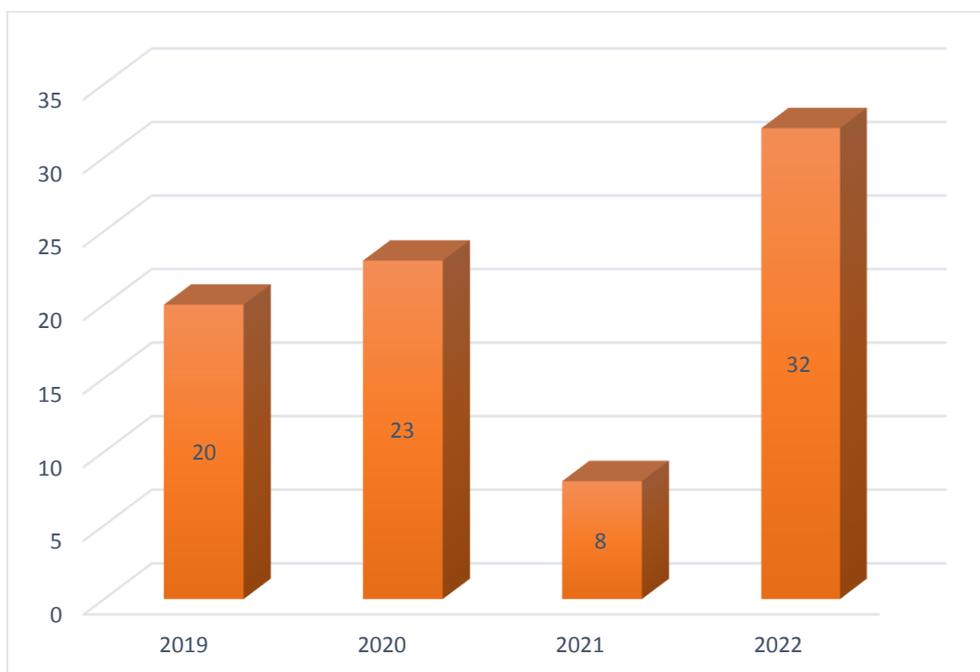
L'antibiogramme s'est fait par méthode classique, la sensibilité de tous les isolats à 14 antibiotiques différents a été déterminée par diffusion sur disque. Les tests de sensibilité antimicrobienne ont été réalisés sur un milieu agar de Mueller-Hinton à l'aide de disques antibiotiques commerciaux et la lecture a été effectuée selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST.

# RESULTATS

## I Données épidémiologiques :

### 4. Fréquence :

Au cours de notre étude, parmi 524 d'hémocultures reçues nous avons diagnostiqués 83 cas de bactériémies chez des patients neutropénies fébriles hospitalisés aux services d'hémo-oncologies (avec une durée de séjour minimale > 48 h), par ailleurs on a constaté que le taux le plus élevé des hémocultures positives a été enregistré en 2022 (n=32).



**Figure 1 : La répartition des cas de septicémies selon les années d'étude.**

## 5. âge :

Durant cette période, 83 cas sont colligés. L'âge moyen des patients était de 55 ans avec des valeurs extrêmes allant de 1 an à 77 ans. La majorité des épisodes de notre échantillon, soit 82 %, sont survenus chez des patients âgés de plus de 60 ans.

## 6. Sexe :

Dans notre série, on note une prédominance féminine, 44 femmes soit 53% et 39 hommes soit 46%. Ce qui correspond à un sex-ratio de 0,88.

## II Affections sous-jacentes :

### 1. Type de la maladie :

**a. Maligne** : La quasi-totalité des épisodes soit 94,87% est survenue chez des patients suivis pour une pathologie néoplasique. Les hémopathies malignes ont été les plus responsables d'épisodes infectieux avec un taux de 61,54% contre 33,33% de tumeurs solides.

**b. Non maligne** : Une minorité des épisodes (5,13%) a été observée chez des patients porteurs de pathologies non malignes : il s'agit de 2 patients dont l'un a été traité pour neutropénie fébrile dans le cadre d'un déficit immunitaire alors que chez un autre cas, cette complication infectieuse est survenue secondairement à une aplasie médullaire et 5 cas étaient suivis pour des vascularites (**Tableau I**).

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une neutropénie fébrile induite par la chimiothérapie. Ce n'est que chez 7 patients que la neutropénie n'est pas survenue dans les suites d'un traitement cytotoxique.

## 2. Différents cancers :

Sur le total des épisodes dont les patients sont suivis pour une pathologie cancéreuse 27,30% (n=21) s'étaient produits chez des patients traités pour LAL, 33,73% (n=28) pour LAM, et 18% (n=15) pour des lymphomes. Les tumeurs solides ont été retrouvées dans 2,4% des cas (n=2). Les autres pathologies notamment les vascularites ont été retrouvées dans 20% (n=9). Ainsi, dans notre échantillon, la récurrence de neutropénie fébrile concerne aussi bien les hémopathies malignes que les tumeurs solides. (Tableau I)

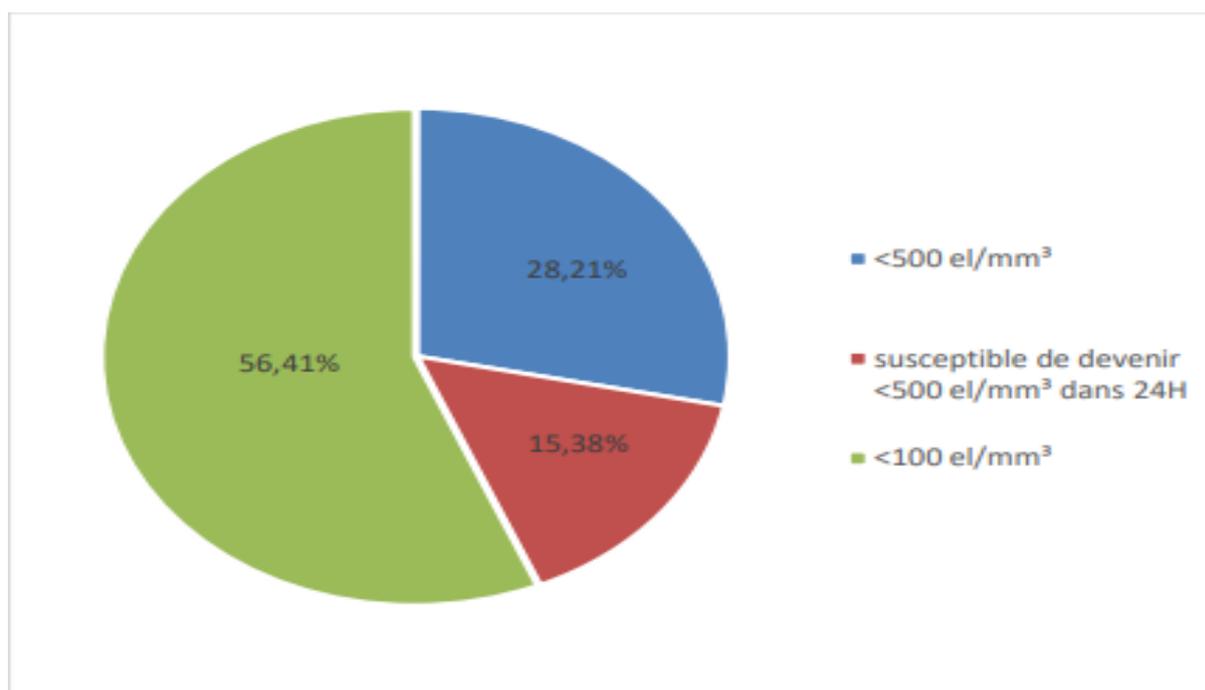
**Tableau I : Répartition des pathologies sous-jacentes.**

<b>PATHOLOGIE SOUS JACENTES</b>	<b>EFFECTIFS</b>
AEG et insuffisance d'organes	3
Myélome multiple	3
LAM	28
LAL	21
Lymphomes	15
Tumeurs solides	2
LMC	2
Maladies auto-immunes	9

### III .Données paracliniques :

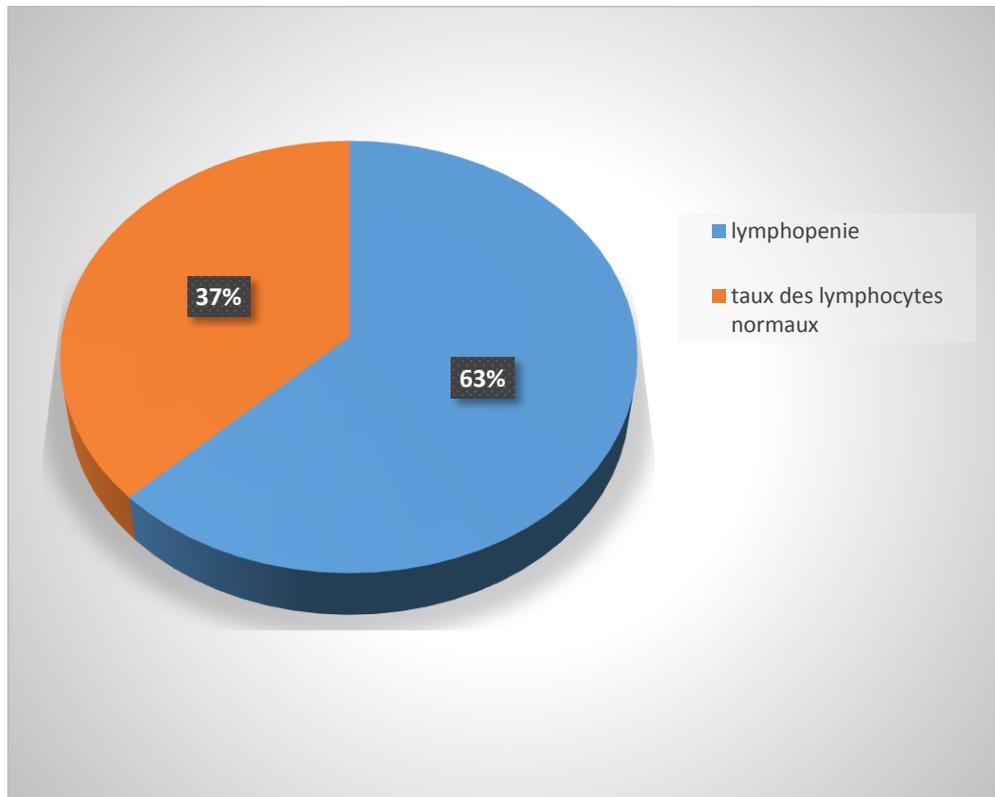
#### 3. Hémogramme :

Dans plus que la moitié des épisodes, les patients avaient une neutropénie profonde soit  $< 100 \text{ el/mm}^3$  (n=22), dans 23 cas le taux de PNN était  $< 500 \text{ el/mm}^3$  et dans 9 cas les PNN étaient susceptibles de devenir  $< 500 \text{ el/mm}^3$  dans 24H.



**Figure 2 : Répartition des épisodes de neutropénie fébrile en fonction de la profondeur de la neutropénie.**

La moyenne du taux de lymphocytes dans notre échantillon était de  $1147,82 \text{ el/mm}^3$  tandis que les valeurs variaient entre 0 et  $5601 \text{ élé/mm}^3$ . Dans la plupart des épisodes, soit  $62,65\%$  (n=52) les patients avaient une lymphopénie. (Figure 3)

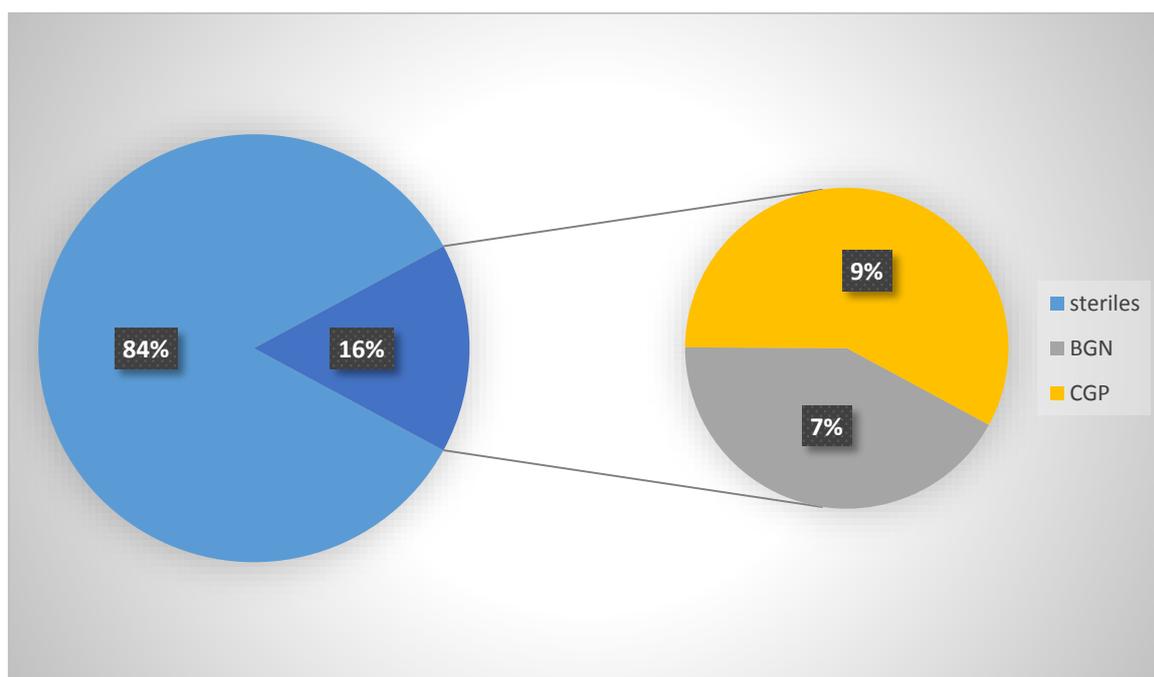


**Figure 3 : Répartition du nombre de cas de neutropénie fébrile selon le taux de lymphocytes.**

#### 4. Hémocultures :

- **Profil microbiologique :**

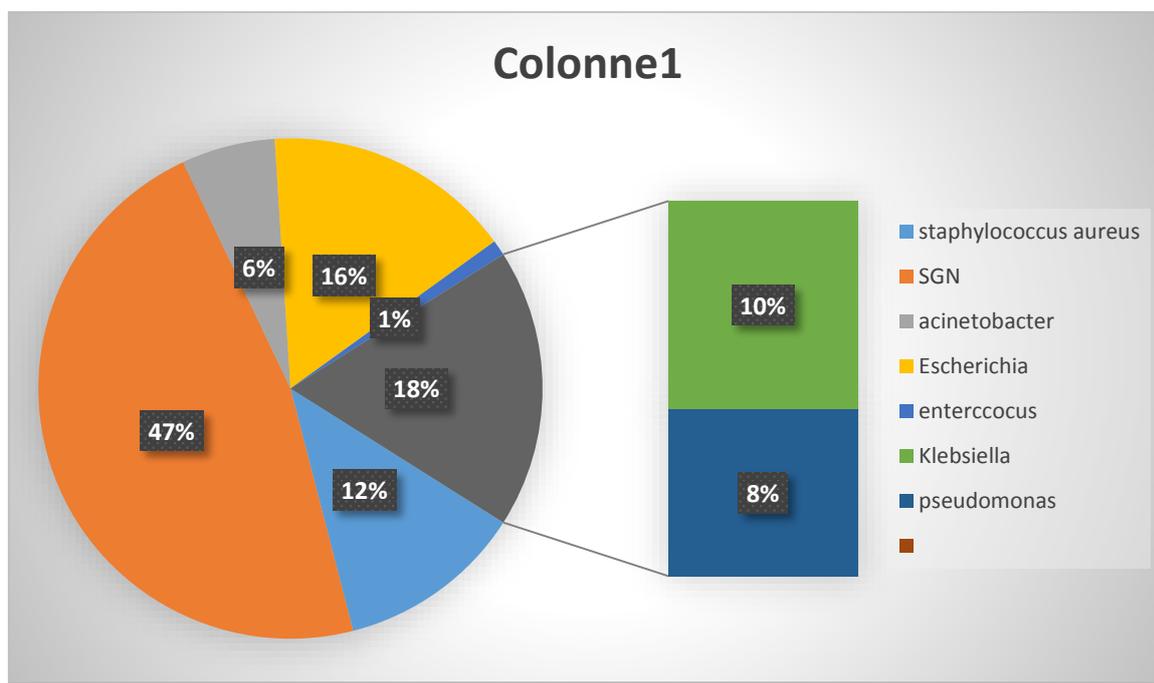
Au cours de la période d'étude 524 prélèvements d'hémocultures ont été réalisés, 83 d'entre elles ont retournés positifs ce qui représente 15,8%. Les bactéries gram positif représentent 56,6%, contre 43,4% pour les bactéries gram négatif.



**Figure 4 : Représentation des résultats des hémocultures de notre échantillon.**

Les bactériémies représentent le site principal d'isolement des germes (60%). L'étude de la répartition des germes montre une prédominance des Cocci à Gram positif (CGP) essentiellement staphylococcus à coagulase négative (53,09%) suivis des Bacilles à Gram négatif dans 44,36% des cas. Les germes les plus fréquemment isolés étaient : Staphylococcus epidermidis (12,36%), Staphylococcus aureus (12%) suivi respectivement du Klebsiella pneumoniae dans 20,36% et Acinetobacter baumannii dans 10,54%. aucun cas des levures ou de bacille gram positif (BGP) n'a été retrouvé.

La répartition des germes- retrouvés sur les prélèvements d'hémocultures -par genre s'est caractérisée par une prédominance du genre Staphylococcus (n=47), en effet, le Staphylococcus épidermidis était la bactérie Gram-positif isolée la plus fréquente (24,1%) puis les staphylocoques aureus (n=18), suivis par les bactéries gram-négatives genre les entérobactéries notamment l'Escherichia coli était l'agent pathogène le plus fréquemment isolé (16,86 %), suivi de Klebsiella (10,84%) et les bactéries gram-négatives non fermentantes tels que, les Pseudomonas aeruginosa (8,4) et des espèces d'Acinetobacter baumannii (6%). les autres genres ont été retrouvés chacun dans un seul cas.



**Figure 5 : Répartition des germes isolés dans les prélèvements d'hémocultures par genre.**

- **Profil de sensibilité aux antibiotiques :**

Les bactéries Gram-négatives étaient sensibles à la ciprofloxacine avec une fourchette de réponse de 53,7% à 100%. La majorité des isolats d'E.coli étaient sensibles à la ceftazidime (87,8%) et étaient résistants au Co-trimoxazole (15,8%). Les isolats de Klebsiella étaient sensibles à 100 % à l'imipénème. Le taux des souches productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) était de 4,8%, avec une prédominance des entérobactéries de la famille d'Escherichia coli 75% et la résistance à la méticilline des S.aureus de 3,61 % alors qu'aucune souche de P.aeruginosa résistante à l'imipénème n'a été isolée (tableau II).

Les isolats d'Acinetobacter baumannii (n=5) ont montré une résistance accrue à la majorité des antibiotiques testés. Le taux d'Acinetobacter baumannii résistante à l'imipénème était de 100 %. L'antibiotique le plus actif sur ces isolats était la colistine. En effet, la mesure des CMI par la méthode de microdilution n'a pas montré de résistance à la colistine.

Sur les 18 souches d'entérobactéries multi résistantes isolées, toutes les souches étaient résistantes aux aminopénicillines et l'amoxicilline-acide clavulanique et aussi à la ceftriaxone avec un seul cas de carbapénémase. Nos souches étaient principalement sensibles à l'amikacine (sensibilité de 99%) et à la colistine (100%). Le plasmide BLSE a été détecté dans 4 souches d'entérobactéries. Aucun cas de Pseudomonas aeruginosa résistants à la ceftazidime ou à l'imipénème ni d'entérocoque résistante à la vancomycine n'a été isolé dans cette série.

Les souches de staphylocoques résistantes à la céfoxitine ont été interprétées comme étant résistantes à toutes les bêta-lactamines. Dans notre série, trois cas de staphylococcus aureus et huit cas des staphylococcus à coagulase négative (SGN) étaient résistants à la céfoxitine.

**Tableau II : taux de résistance aux antibiotiques (ATB) des bacilles à gram positif isolés.**

Germes /ATB	AMC	CTX	CAZ	IMP	FOX	VA	TEC	GN	AK	CIP	MY
STAPH AUREUS	---	---	---	---	3.61	0	0	0	--	7.4	----
	--	--	--	--					--		
									-		
SGN	---	---	---	---	52	0	0	0	--	6.3	----
	--	--	--	--					--		
									-		
ENTEROCOQUE	---	0	---	---	---	0	0	0	--	---	1
	-		-	--	-				--	--	
									-		

Les données du tableau sont en pourcentage.

AMC: Amoxicilline–Acide clavulanique; CTX: Ceftriaxone; CAZ: ceftazidime; FOX: Cefoxitime ; IMP : Impipénème; CN : Gentamicine; AK : Amikacine ;CT : Colistine ; CIP : Ciprofloxacine ;VA : Vancomycine. TEC : teicoplanine.

**Tableau III : taux de résistance aux antibiotiques (ATB) des bacilles à gram négatif isolés.**

Germes /ATB	AMC	CTX	CAZ	IMP	GN	AK	CT	CIP	SXT
K.P	85	30	25	1	30	10	0	7.1	11
E.COLI	65.2	35	12.2	25	25	25	0	25	15.8
A.BAUMANII	100	100	100	100	100	100	0	100	100
P.AERUGINOSA	----	----	0	0	0	0	0	6.1	-----
	--	---							

# DISCUSSION

## A. PARTIE THEORIQUE :

### 1. Epidémiologie :

La survenue d'une neutropénie fébrile (NF) est une complication fréquente et grave de la chimiothérapie anticancéreuse [6]. En effet, l'utilisation de traitement cytotoxique de plus en plus intensif en milieu de cancérologie a entraîné une augmentation du nombre des malades neutropénies pris en charge [7]. Par ailleurs, plus de 80% des individus atteints d'hémopathie maligne développent une neutropénie fébrile durant au moins un cycle de chimiothérapie. Cette forte incidence et la prédisposition accrue à la fièvre et à la neutropénie découle d'une altération de l'immunité innée et adaptative, ce qui explique le risque élevé de morbidité et de mortalité suite à l'infection chez les patients d'oncologie subissant une chimiothérapie. [8]

### 2. Pathologie sous-jacente :

L'incidence et la gravité des neutropénies fébriles s'accroissent lors la prise en charge de pathologies hématologiques, notamment avec le traitement d'une LAL ou d'un lymphome. Le risque est maximal en cas de leucémie aiguë et de greffe de moelle allogène, qui peuvent s'accompagner de neutropénies plus profondes se prolongeant parfois de deux à trois semaines. La chimiothérapie des tumeurs solides, en revanche, entraîne des neutropénies de courte durée (3-7 jours) et donc ces dernières sont moins susceptibles de favoriser la survenue de l'infection. [10]. Les hémopathies malignes sont plus fréquentes.

### 3. Examens biologiques :

#### **a. Hémogramme :**

Le diagnostic de la neutropénie est posé sur l'hémogramme. La valeur seuil est définie par rapport à l'âge, au sexe et à l'origine ethnique des populations saines de référence. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lui définit 5 grades selon la profondeur, car seuls les individus souffrant de neutropénie sévère sont sujets à développer un tableau infectieux aigu susceptible à posteriori d'engager le pronostic vital.[10,28] La neutropénie est légère et le risque d'infection faible si le nombre absolu est inférieur à la limite inférieure de la normale mais supérieur à 1000 el/mm<sup>3</sup>. Le risque est augmenté pour la neutropénie modérée avec des comptes entre 500 et 1000 el/mm<sup>3</sup>. Pour ceux classés dans la gamme sévère et très sévère, moins de 500el/mm<sup>3</sup> et moins de 200 el/mm<sup>3</sup> respectivement, le risque d'infection potentiellement mortelle est significativement augmenté, en particulier si la neutropénie persiste plusieurs jours. [28]

#### **b. Hémocultures :**

La fièvre chez un patient neutropénie est considérée comme le résultat d'une infection. D'où la nécessité d'une démarche diagnostique initiale optimisée offrant un maximum de chances d'établir un diagnostic clinique et microbiologique qui saura orienter le choix thérapeutique et l'évaluation du pronostic.[32] Pour ce faire, l'obtention d'hémocultures lors de l'épisode de NF s'avère indispensable, car depuis l'introduction de la pénicilline, l'hémoculture a été le gold standard pour la détection de la bactériémie et est au cœur de l'approche diagnostique du patient fébrile et du neutropénie fébrile plus particulièrement[33]. On a signalé que la proportion d'infections causées par des organismes Gram-positifs atteignait 75 à 80% dans certains centres de traitement du cancer. De nombreux rapports, cependant, attirent l'attention uniquement sur la bactériémie causée par un seul organisme (bactériémie

mono-microbienne) et ignorent ou fournissent des détails insuffisants concernant les infections sur d'autres sites et sur les infections poly-microbiennes. Ces rapports fournissent une surestimation des infections à Gram positif puisque la majorité des bactériémies sont en effet causées par des organismes Gram positifs qui sont des commensaux de la peau. Les infections de la plupart des autres sites (poumons, tractus intestinal et voies urinaires) sont causées par des pathogènes à Gram négatif. En outre, 60-80% des infections poly-microbiennes ont un composant Gram négatif, et 30-35% sont causées exclusivement par plusieurs espèces Gram négatives.[3] Lorsque l'on considère tous les sites d'infection et les infections mono microbiennes et poly microbiennes, la prédominance apparente des organismes Gram-positifs disparaît, les organismes Gram-négatifs étant tout aussi fréquents. En effet, certaines institutions commencent à signaler une résurgence des agents pathogènes Gram négatif même chez les patients atteints de bactériémie. La raison principale semble être l'arrêt de la prophylaxie aux fluoroquinolones dans de nombreux établissements, car cette pratique a entraîné le développement et l'émergence de pathogènes à Gram négatif résistants.

Pour des raisons qui restent floues, les anaérobies sont rarement isolés chez des patients neutropéniques, bien qu'il soit habituel de fournir une couverture anaérobie en particulier pour les infections provenant du tractus intestinal ou impliquant le tractus intestinal. La connaissance en temps réel des schémas épidémiologiques locaux est essentielle et les schémas empiriques doivent être basés sur ces informations. [3]

## **B. DISCUSSION DES RESULTATS :**

Dans cette étude prospective des hémocultures positifs ont été obtenus chez 83 (15.83%) patients neutropénies fébriles hospitalisés aux services d'hémo-oncologies, ce résultat est compatible à celui rapporté par Kuntegowdanahalli CL et al [8]. qui ont trouvé dans leur étude sur une population comparable du sud de l'Inde, une incidence d'hémocultures positives atteignant 19,44%, et Esa et al [9]. qui ont trouvé un taux légèrement plus élevé de 28%.

Durant notre étude, parmi 83 cas de bactériémies diagnostiquées, on a trouvé 39 hommes et 44 femmes, alors nous constatons une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0.88. Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par plusieurs séries [10,11]. Par contre, plusieurs études retrouvent une prédominance masculine franche [12,13].

L'âge moyen est de 55ans. Nos résultats sont similaires à plusieurs séries : la série d'Assiya El Kettani et al. [13] dont l'âge moyen était de 46 ans, la série nationale de Azher Sabeeh Al-Zubaidy et al. [12] où l'âge moyen était de 54 ans.

Les organismes à Gram négatif sont toujours prédominant chez les patients neutropéniques. Ce résultat est en accord avec de nombreuses autres études internationales qui rapportent que E. coli reste l'organisme Gram négatif le plus fréquemment isolé, ce qui est également le cas dans ces données [19,20]. La même constatation a également été objectivée dans les études rapportées en Inde, en Turquie et au Brésil [21,22] confirment la même conclusion. Cependant, les données actuelles montrent une baisse significative des infections à Gram négatif, tandis que les micro-organismes Gram positif ont montré une grande augmentation [15].

Dans notre étude, les bactéries gram positives étaient les agents pathogènes les plus prédominants dans 57,8 % des cas, tandis que les bactéries gram négatives ont été identifiées dans seulement 42,1%. Ce résultat est comparable à celui de

Sharma A et al. [15] qui a trouvé que les micro-organismes gram positifs étaient les bactéries les plus répandus, mais pas aux résultats rapportés par Lakshmaih K.C et al. [16] qui a trouvé que Gram négatif (63,64 %) comme type prédominant, malgré le fait que les deux études ont été réalisées sur la fièvre neutropénique chez des patients atteints de malignité hématologique. De même, Nashwan Al et al. [17] dont l'étude a été menée au service médical de l'hôpital universitaire de Bagdad sur une population comparable a montré que 75% des bactéries isolées étaient gram négatives, une divergence qui peut suggérer un changement d'agents pathogènes.

Dans l'une des études récentes menées en Iran, 67 % des bactéries à Gram négatifs et 29,8 % des infections à Gram positif ont été isolées chez des patients neutropéniques. E. coli et les staphylocoques à coagulase négative étant les microorganismes à Gram négatif et Gram positif les plus observés [17]. cela concorde avec nos résultats.

Notre étude est le rapport sur l'écologie bactérienne et le profil de sensibilité aux antibiotiques des patients hospitalisés aux services d'héματο-oncologies à l'Hôpital Universitaire Hassan II Fès. Le résultat de cette étude à partir des hémocultures a révélé que les bactéries Gram-positives étaient les agents pathogènes prédominants de la bactériémie chez les neutropénies fébriles. Ce résultat est similaire aux rapports antérieurs à 1986 selon lesquels les bactéries Gram-négatives étaient la cause la plus fréquente de bactériémie [23] .Au cours des dernières décennies, le profil des infections bactériennes chez les patients neutropéniques fébriles a considérablement changé et les souches à Gram positif sont devenues prédominantes.

Le Staphylococcus aureus était la bactérie la plus courante obtenue à partir d'hémocultures dans notre série après le staphylococcus à coagulase négative notamment le staphylococcus épidermidis, suivie par E. coli, klebsiella, Acinetobacter

*baumanii* et *Pseudomonas aeruginosa*, ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Blahová J et al. [18], qui ont constaté que le type de bactéries le plus communément identifiées était le staphylocoque suivi par *E.coli*.

D'une manière générale, le résultat obtenu par notre étude est similaire aux résultats de l'étude de Nejad et al [23], ont rapporté que 66% des bactéries isolées de patients fébrile neutropénies atteints de cancer à Kerman, en Iran, étaient Gram-positives. L'utilisation d'un cathéter intraveineux et d'un traitement prophylactique à base de fluoroquinolones pour les patients cancéreux neutropéniques augmentait le taux de bactéries à Gram positif. Dans l'étude de Meidani et al [24], menée à Ispahan, la prévalence des souches Gram-positives (56,4%) dans l'hémoculture des patients atteints de cancer était plus importante que les bactéries Gram-négatives. Par rapport à notre étude, celle-ci a été menée sur un échantillon de faible taille avec seulement 23 hémocultures positives.

Dans la présente étude, *Escherichia coli* était la bactérie Gram négatif isolée la plus répandue (38,68%). Par ailleurs, de nombreuses études antérieures ont abouti à un constat similaire [25]. Dans plusieurs études, la fréquence des isolats de *Klebsiella* (14.5%) était plus importante que le taux de *Pseudomonas* (6,60%). *Pseudomonas aeruginosa* était la deuxième bactérie isolée dans la majorité des études avec une fréquence moyenne de 18,8% [25]. Les bactéries gram-positives ont été isolées chez 56,6% des populations de notre étude et *Staphylococcus epidermidis* était l'isolat le plus fréquent (51,7%). Cette constatation est conforme aux résultats d'autres études menées en Iran qui ont signalé que *S. epidermidis* était la bactérie gram-positif la plus fréquente chez les patients neutropéniques fébriles atteints de cancer [23,24].

La détermination du profil de sensibilité aux antibactériens des agents pathogènes bactériens chez les patients neutropéniques fébriles peut être utile pour sélectionner le meilleur agent antibactérien [26]. La résistance d'*E coli* aux fluoroquinolones est un problème dans de nombreux pays [27] et nous avons constaté

ce phénomène dans nos résultats. Dans cette étude, la majorité des isolats d'E.coli étaient principalement sensibles à l'amikacine, gentamycine, la colistine et aux céphalosporines surtout à la ceftazidime (87,8%). Des études menées entre 2006 et 2013 ont rapporté que plus de 95% des isolats d'E.coli étaient sensibles aux carbapénèmes [25], mais dans la présente étude, 98% des isolats d'E.coli et 100% de Klebsiella étaient sensibles aux carbapénèmes. Ce résultat est cohérent avec d'autres études qui ont été rapportées une sensibilité allant de 90 à 100% pour les carbapénèmes [25]. Pour Les isolats d'Acinetobacter baumannii (n=5) ont montré une résistance accrue à la majorité des antibiotiques testés. Le taux d'Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème était de 100 %. L'antibiotique le plus actif sur ces isolats était la colistine [24].

Les résultats que nous avons retrouvés concordent avec les données actuelles sur le profil bactériologique des bactériémies. Les taux de bactéries multirésistantes aux antibiotiques et à caractère nosocomial tel que les entérobactéries multirésistants et Acinetobacter baumannii sont inquiétants. En effet elles sont responsables d'épidémies hospitalières et posent un problème majeur dans la prise en charge thérapeutique [14].

Nous avons constaté qu'aucun des isolats de S.epidermidis n'était sensible à la cefoxitine alors que presque tous les isolats de S. aureus (83 %) ont montré une sensibilité à celle-ci. Ce résultat est compatible avec l'étude menée en Iran par Meidani et al [24]. Cependant, la taille de l'échantillon dans leur étude était faible ; par conséquent, ils pourraient avoir sous-estimé le taux de résistance. Conformément à plusieurs études, tous les isolats gram-positifs ont montré une sensibilité à la vancomycine. Cela concorde avec l'étude menée par Taj M et al. [14] et avec notre étude qui ont rapportés que les isolats Gram positifs étaient 100% sensibles à la vancomycine.

En outre, en ce qui concerne la sensibilité des organismes à gram positif aux antibiotiques, dans notre étude, l'imipénème s'est avéré être le plus efficace, suivi par la tétracycline, la tobramycine et la clindamycine. Ce résultat était différent de celui trouvé dans une étude Kuntegwdanahalli CL et al [8] qui étaient très sensibles à l'Amikacine, Vancomycine, Teicoplanine, et Levofloxacin.

Quant aux organismes Gram négatif, notre étude a montré la plus grande sensibilité à l'amikacine, imipénème et Piperacilline/Tazobactam ; un résultat similaire à celui de Kuntegwdanahalli CL et al [8]. Qui ont trouvé que les bactéries gram négatives étaient hautement très sensibles à l'Imipénème, à la Piperacilline/Tazobactam et une sensibilité modérée à l'amikacine.

Ces observations ont permis de suggérer un traitement antibiotique empirique en cas de neutropénie fébrile. Dans cette étude l'antibiothérapie de première intention était également la pipéracilline/tazobactam et l'amikacine, qui reste le choix de prédilection en raison de la double couverture de Gram négatif, montrant également une sensibilité appropriée. Cette association est capable de couvrir en moyenne 80% des souches d'*Escherichia coli* et a été privilégiée dans la littérature [12].

# CONCLUSION

La neutropénie fébrile est hautement prévalente dans les instituts impliqués dans le traitement des hémopathies malignes et constitue un facteur majeur de morbidité et de mortalité, dans la période post-chimiothérapie. L'infection à Gram positif par staphylococcus à coagulase négative est le type d'infection le plus répandu. Montrant une sensibilité diminuée considérable aux antibiotiques de première lignée, cependant, les infections à Gram négatifs ont montré une baisse significative par rapport à l'antibiogramme précédent. Nous suggérons une étude épidémiologique régulière des isolats des hémocultures et une détermination de la sensibilité aux antibiotiques sont nécessaires pour mieux guider l'antibiothérapie probabiliste des bactériémies dans notre structure.

# RESUME

**Introduction :** La neutropénie fébrile est une urgence hématologique qui se développe à la suite du traitement des hémopathies malignes. Elle expose les patients au risque de septicémie, qui constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité. Actuellement, les staphylocoques à coagulase négative sont les isolats sanguins les plus courants tandis que les entérobactéries sont isolées moins fréquemment.

L'objectif de notre étude est de déterminer le profil épidémiologique, bactériologique et le profil de sensibilité aux antibiotiques des souches isolées des hémocultures prélevées chez les neutropénies fébriles au service d'hémo-oncologies du CHU Hassan II Fès.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective, sur une période de 4 ans (Janvier 2019 –décembre 2022) incluant 83 patients présentant une bactériémie hospitalisés au sein du service d'hémo-oncologie. L'identification et la détection de la résistance aux antibiotiques ont été réalisées selon les méthodes conventionnelles de bactériologie et selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST.

**Résultats :** Parmi 524 hémocultures reçues nous avons diagnostiqués 83 cas de bactériémie, L'âge moyen des patients était de 55 ans. On note une prédominance féminine avec un sex-ratio H/F de 0,88.

La majorité des épisodes soit 94,87% est survenue chez des patients suivis pour une pathologie néoplasique. Les hémopathies malignes sont les plus responsables avec un taux de 61,54% contre 33,33% de tumeurs solides.

Les bactéries à Gram positif représentent 56,6%, et 43,4% des bactéries à Gram négatif. Les proportions des différentes classes bactériennes (BGN / CG+) sont restées stables au cours des 4 dernières années, le *Staphylococcus épidermidis* était la bactérie Gram-positive isolée la plus fréquente 24,1% (n=29) puis les *Staphylocoques aureus* 24,6% (n=18), suivis par les bactéries à Gram-négatif type entérobactéries notamment *Escherichia coli* qui était l'agent pathogène le plus fréquemment isolé

(16,86 %), suivi de *Klebsiella pneumoniae* (10,84%) et les bactéries gram-négatives non fermentantes tels que *Pseudomonas aeruginosa* (8,4) et *Acinetobacter baumannii* (6%).

Les bactéries d'intérêt clinique ont montré des niveaux de plus en plus inquiétants de résistance aux bêta-lactamines, les souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) représentait 4,8 % avec un seul cas de carbapénémase, le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline est de 3,61 % alors qu'aucune souche de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème ni d'entérocoque résistant à la vancomycine n'ont été retrouvées. Alors que les isolats

d'*Acinetobacter baumannii* (n=5) ont montré une résistance accrue à la majorité des antibiotiques testés, notamment à l'imipénème qui était de 100 %.

**Discussion et conclusion :** Les bactériémies à Gram positif du genre *Staphylococcus* à coagulase négative est le type d'infection le plus répandu chez les neutropénies fébriles montrant un profil de plus en plus résistant aux antibiotiques de première lignée. Cependant, les infections à Gram négatifs ont montré une sensibilité diminuée par rapport aux années précédentes. Une étude de l'écologie bactérienne régulière des isolats des hémocultures et une détermination de la sensibilité aux antibiotiques sont nécessaires afin d'optimiser l'antibiothérapie probabiliste des bactériémies.

**Mot clés :** bactériémies, écologie bactérienne, neutropénie fébrile, services hémo-oncologies.

# ABSTRACT

**Introduction:** Febrile neutropenia is a hematologic emergency that develops following treatment of hematological malignancies. It exposes patients to the risk of sepsis, which is a major cause of morbidity and mortality. Currently, coagulase-negative staphylococci are the most common bloodstream isolates while enterobacteria are isolated less frequently. The objective of our study is to determine the epidemiological, bacteriological and antibiotic susceptibility profile of strains isolated from blood cultures collected from febrile neutropenias in the hemato-oncology department of the Hassan II University Hospital in Fez.

**Materials and methods:** This is a prospective study, over a period of 4 years (January 2019 – December 2022) including 83 patients with febrile neutropenia hospitalized in the hemato-oncology department. The identification and detection of antibiotic resistance were performed using conventional bacteriology methods and according to the recommendations of the CA-SFM/EUCAST RECOMMENDATIONS.

**Results:** Among 524 blood cultures received we diagnosed 83 cases of bacteremia. The average age of the patients was 55 years. There was a predominance of women with a sex ratio of 0.88 (M/F). The majority of episodes, 94.87%, occurred in patients being followed for a neoplastic pathology. Hematological malignancies were the most responsible, with a rate of 61.54%, compared with 33.33% of solid tumors. Gram-positive bacteria represent 56.6%, and 43.4% of Gram-negative bacteria. The proportions of the different bacterial classes (BGN / CG+) have remained stable over the last 4 years, with *Staphylococcus epidermidis* was the most frequent isolated Gram-positive bacterium 24.1% (n=29) then *Staphylococcus aureus* 24.6% (n=18), followed by Gram-negative bacteria Enterobacteriaceae type, especially *Escherichia coli* which was

the most frequently isolated pathogen (16.86%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (10.84%) and non-fermenting gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* (8.4) and *Acinetobacter baumannii* (6%).

Bacteria of clinical interest have shown increasingly worrisome levels of resistance to beta-lactam resistance, with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* accounting for 4.5 (ESBL) strains accounted for 4.8% with only one case of carbapenemase, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant *Staphylococcus aureus* was 3.61%, while no imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* or vancomycin-resistant enterococci were found. While isolates of *Acinetobacter baumannii* isolates (n=5) showed increased resistance to most of the antibiotics tested especially to imipenem which was 100%.

**Discussion and conclusion:** Gram-positive bacteremia of the genus coagulase-negative staphylococcus infection in febrile neutropenic patients with an increasingly resistant profile to first-line antibiotics. resistant to first-line antibiotics. However, Gram-negative infections have shown decreased susceptibility compared to previous years. A study of the regular bacterial ecology of blood culture isolates and antibiotic susceptibility testing is required to optimize the antibiotics are necessary in order to optimize the probabilistic antibiotic therapy of bacteremia.

**Key words:** bacteremia, bacterial ecology, febrile neutropenia, hematology-oncology services.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Naurois J.D , Novitzky-Basso I , Gill MJ et al . Management of febrile neutropenia . Oxford journal, Annals of oncology..ESMO clinical practice guide lines in oncology; 2010 volume 21, issue suppl 5: 552 –56.
- [2]. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(4):427–3
- [3]. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* among patients with hematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution.J Antimicrob Chemother 2008; 61:721–8.
- [4].Williams and Mark. Comprehensive hospital medicine an evidence based approach. Philadelphia: Saunders Elsevier. Access provided by the University of Pittsburgh 2007; 68: 545–46.
- [5]. Pike, U. S , Bethesda. "Neutropenia – National Library of Medicine". Retrieved 2015–12–08.
- [6].A.Victor Hoffbrand, Paul A. H. Moss. Hoffbrand's Essential Hematology, White cells: Granulocytes and monocytes . 7th Edition, 2015 ; Chapter 8 / p 95.
- [7]. Fredricks , David N , Fung, Monica et al."Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia". PLOS ONE. (2015), 10 (11): e0140930.
- [8]. Kuntegowdanahalli CL , Govindbabu et al , Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients, J Lab Physicians. 2015 Jul–Dec; 7(2): 116–120.

- [9]. Esa and Rintala. Incidence and Clinical Significance of Positive Blood Cultures in Febrile Episodes of Patients with Hematological Malignancies Scandinavian journal of infectious disease. 1994 ,Vol.26 ,Iss ,1 / page 77-84.
- [10]. SALHI Salma, PROFIL MICROBIOLOGIQUE DES NEUTROPENIES FEBRILES DANS LE SERVICE D'HEMATO-ONCOLOGIE PEDIATRIQUE, Thèse N° 177, Année 2018.
- [11]. Dutronc, H., Billhot, M., Dupon, M., Eghbali, H., Donamaria, C., Dauchy, F.-A., & Reiffers, J. (2009). Prise en charge de 315 épisodes neutropéniques fébriles dans un centre anticancéreux. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 39(6), 388-393. doi:10.1016/j.medmal.2008.10.014
- [12]. Azher Sabeeh Al-Zubaidy\* et al, Bacteriological Study of Febrile Neutropenia in Patients with Hematological Malignancies in Baghdad Teaching Hospital. *THE IRAQI POSTGRADUATE MEDICAL JOURNAL* VOL. 19, No. 1, 2020.
- [13]. Assiya El Kettani et al Les bactériémies associées aux soins en réanimation au Centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc. *Dans Santé Publique* 2017/2 (Vol. 29), pages 209 à 213.
- [14]. Taj, M., Farzana, T., Shah, T., Maqsood, S., Ahmed, S. S., & Shamsi, T. S. (2015). Clinical and Microbiological Profile of Pathogens in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: A Single Center Prospective Analysis. *Journal of Oncology*, 2015, 1-5. doi:10.1155/2015/596504
- [15]. Sharma A and Lokeshwar N . Febrile neutropenia in hematological malignancy. *Journal of postgraduate medicine (JPGM)*. 2005. Volume: 51 /Issue:5 / page 42-48.
- [16]. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, Govindbabu, et al .Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients, *journal lap physician* 2015 ;7(2):116-20.

- [17]. Ibrahim Nashwan Al , Ali MJ and Zuhair Ak Bacterial infection in neutropenic patient. *J. Med .Baghdad* 1999, Vol.41, No.3–4
- [18]. Blahová J, Králiková K, Krcméry V, et al. Monitoring of antibiotic resistance in bacterial isolates from bacteremic patients. *J Chemother.* 2004;16:269–72.
- [19] H. Wisplinghoff, H. Seifert, R. P. Wenzel, and M. B. Edmond, “Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, no. 9, pp. 1103–1110, 2003.
- [20] C.–Y. Chen, W. Tsay, J.–L. Tang et al., “Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia,” *Epidemiology and Infection*, vol. 138, no. 7, pp. 1044–1051, 2010.
- [21] A. B. Karanwal, B. J. Parikh, P. Goswami, H. P. Panchal, B. B. Parekh, and K. B. Patel, “Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: a retrospective analysis from a single center,” *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, vol. 34, no. 2, pp. 85–88, 2013.
- [22] S. S. Lima, M. S. Franca, G. H. Martinho, L. A. Jesus, R. M. C. Romanelli, and W. T. Clemente, “Neutropenic patients and their infectious complications at a University Hospital,” *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, vol. 35, no. 1, pp. 18– 22, 2013.
- [23] Nejad ZE, Ghafouri E, Farahmandi–Nia Z, et al. Isolation, identification, and profile of antibiotic resistance of bacteria in patients with cancer. *Iran J Med Sci.* 2015;35:109–15.
- [24] Meidani M, Bagheri A, Khorvash F. A population–based study of bacterial spectrum in febrile neutropenic patients. *Jundishapur J Microbiol.* 2013;6:150–6.

- [25] Treccarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2014a;27:200-10.
- [26] Almaziny MA-I. Isolation, identification, and profile of antibiotic resistance of bacteria in childhood febrile neutropenia patients. *Eur J Exp Biol.* 2014;4:1-6.
- [27] Huang K-P, Wang T-F, Chu S-C, et al. Analysis of pathogens and susceptibility in cancer patients with febrile neutropenia and bacteremia: Experience in a single institution in eastern Taiwan. *Tzu Chi Med J.* 2011;23:115-8.