



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°:21

PROCALCITONINE : MARQUEUR PREDICTIF DES CANDIDOSES INVASIVES ?

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Hajar EL MOUTAOUAKIL

Née le 21 Septembre 1998 à Fès

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Infections fongiques; Procalcitonine; Pronostic; Réanimation; Vidas

Membres du Jury :

Madame Zohra OUZZIF

Professeur de Biochimie et Chimie

Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

Madame Hafida NAOUI

Professeur de Parasitologie et Mycologie

Madame Maryem IKEN

Professeur de Parasitologie et Mycologie

Madame Hakima KABBAJ

Professeur de Microbiologie

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

وَأَنْ لَيْسَ لِلْإِنْسَانِ إِلَّا مَا سَعَى ﴿39﴾

وَأَنْ سَعْيُهُ سَوْفَ يُرَى ﴿40﴾

ثُمَّ يُجْزَاهُ الْجَزَاءَ الْأَوْفَى ﴿41﴾

وَأَنْ إِلَى رَبِّكَ الْمُنْتَهَى ﴿42﴾

[سورة النجم]





**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

**1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-physiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-physiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-physiologie
Neurochirurgie

****Enseignant militaire***

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

**Enseignant militaire*

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie [*Doyen FP de l'UM6SS*](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

**Enseignant militaire*

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

**Enseignant militaire*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



DEDICACES





*En Tout Premier Lieu,
Je Dédie Ce Travail
À ALLAH !*

*Je remercie Le Bon Dieu,
Le très Haut, Le très Grand,
Le Clément, L'Omniscient, L'Omnipotent,
Le Tout Puissant, le Très Miséricordieux
De m'avoir donné la force et la patience pour survivre,
Ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés
Et d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme*

MERCI DIEU !



A Ma Très Chère Mère Mme Idrissia Machrouh

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien !

Accueillante, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Tes prières et tes bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études, tu as souffert sans me laisser souffrir, tu n'as épargné aucun effort pour me rendre heureuse. Je te dédie ce modeste travail pour témoigner mon grand amour.

Puisse Dieu, le tout-puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Je t'aime chère Mama !



A Mon Très Cher Père Mr El Moutaouakil Driss

A l'homme, mon précieux cadeau du Dieu qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect.

Tu n'as jamais cessé de déployer tous tes efforts afin de subvenir à mes besoins, de m'encourager aux moments les plus difficiles à supporter et de m'aider à choisir la bonne voie de réussite.

Ta patience, ta bonne volonté, tes conseils précieux ainsi que ta confiance en moi ont été pour beaucoup dans ma réussite et ont été ma source de force pour affronter les différents obstacles de la vie.

Je suis très fière d'être ta fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que tu as tant espéré et attendu de moi. À travers ce modeste travail, le fruit de tes sacrifices, je t'exprime ma profonde affection, mon grand amour, et ma vive reconnaissance.

Puisse Dieu, le tout-puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Je t'aime cher Papa...



A Mes Deux Chères Sœurs

Khadija et Saloua

À vous mes Anges, qui avez toujours été à mes côtés. À vous qui m'avez aidé, soutenu et soutenu à chaque étape de mon existence. Vous avez toujours été mon modèle et mon guide. Je ne pourrais jamais avoir de meilleures sœurs que vous.

Vous étiez présentes dans ma vie depuis mon enfance. Avec votre expérience, vous m'avez toujours donné les meilleurs conseils et vous m'avez aidé dans chaque petite et grande chose. Je ne sais pas ce qui se serait passé si je ne vous avais pas!

Côte à côte ou à des kilomètres l'une de l'autre, les sœurs seront toujours connectées par cœur, parce que Les sœurs sont des anges qui nous élèvent quand nos ailes oublient de voler !

Je vous aime mes anges !

Et A leurs époux:

EL Ghiouane Abdelali et EL GHIOUANE Abdessalam

*Je tiens à vous remercier tous les deux pour tous vos gestes, vos efforts et vos sacrifices remarquables. Ainsi que, je prends cette opportunité pour remercier vos adorables parents : *EL GHIOUANE Al Ayachi et Naceur Aicha* pour tous ce qu'ils ont fait pour moi et de leur témoigner mon profond amour et respect !*

Que Dieu les garde et les protège !



*À Mon Très Cher Unique Frère Sidi Mohammed*****

*Je ne sais pas ce que j'ai fait pour avoir cette chance, la chance de t'avoir comme frère. Merci infiniment pour ton soutien et toute la compréhension que tu montres vis-à-vis de mes besoins. **Tu es un être unique et exceptionnel** !! Tu es la personne sur qui je compte toujours !*

Je voulais te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi, Mais je me rends compte qu'il y a tellement de points que je dois aborder que cela va être difficile. Alors, je remercie Dieu, l'Univers et les forces supérieures pour ta présence !

Tu es mon tout !

Je te suis infiniment reconnaissante parce que Je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui, sans ton aide et ton amour. Je suis fière de t'avoir à mes côtés chaque jour, car tu me motives à devenir meilleure et à travailler sur mes défauts. Ensemble, on grandit et on apprend !

Que Dieu te protège et te bénisse cher frère !

Je t'aime Mon Plus Grand Soutien !

Et À son épouse Noelia Richart Vaca

Je tiens à te remercier, toi aussi pour tes nombreux témoignages d'encouragement, d'affection et de soutien !

Merci à toi !



A Mes Toutes Chères Nièces

**** Meryam***Yasmine***Marya***Nathalia****

Et A Tous Mes Chers Nouveaux

****Bilal***Amine***Reda***Rayan****

Puisse ce modeste travail serve d'un modèle motivant pour la suite de votre vie ; je vous souhaite très bon courage mes chers amours dans votre vie personnelle et professionnelle !

Que Dieu vous protège et vous accorde la santé, la prospérité et une vie pleine de joies !

Recevez tout mon amour et tous mes vœux de bonheur !

Je vous aime énormément !

A Ma Chère Tante Machrouh Amina et Son Epoux Rjahi Salah

Vous avez toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager ; Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection !

Merci à vous ! je vous aime de tout mon cœur !

A Toute Ma Grande Famille, qui porte le Nom

El Moutaouakil Et Machrouh



A Ma Chère Amie et Ma collègue La pharmacienne

Naima El Farouki

Ma Meilleure amie, et Ma Sœur !

Je ne pourrai jamais vous remercier pour votre gentillesse, pour votre bienveillance et pour votre présence à mes côtés durant les moments les plus difficiles à gérer ;

Tu sais comme personne me remonter le moral quand je ne vais pas bien. Tu m'as autant renforcé! Merci d'être ma chère amie et ma collègue qui ma accompagner pendant toutes ces années d'études en Pharmacie depuis le premier jour. Que notre amitié dure aussi longtemps que l'éternité.

T'es cette personne que j'aime, et que j'aimerais pour toujours ! T'es ma sœur, d'une autre mère !!

A Tous les Professeurs auprès de qui j'ai eu

L'Honneur d'Apprendre !

A Tous ceux qui ont participé à l'élaboration de

Ce Modeste Travail de Près ou de Loin

Et Tous Ceux qui Nous Sont Cher(e)s !

A Toute l'Humanité !



REMERCIEMENTS



À Notre Maître et Président de Thèse

Madame OUZZIF ZOÛRA

Chef de Service d'Hématologie à l'HMIMV de Rabat

Professeur de Biochimie

Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous sommes fortes impressionnés par vos grandes qualités humaines qui n'ont d'égales que votre haute compétence. Votre modestie et l'extrême courtoisie de votre accueil nous ont beaucoup marqués.

Veillez trouver ici l'expression sincère de notre respect et le témoignage de notre haute estime .

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur LMIMOUNI BADRE EDDINE

Chef de service de Parasitologie et de Mycologie Médicale

A l'HMIMV de Rabat

Professeur de Parasitologie

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu guider ce travail.

Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre dynamisme, vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et tenons à vous adresser nos plus vifs remerciements pour nous avoir suggéré ce sujet très passionnant.

Nous vous prions, cher maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

À Notre Maître et Juge de Thèse

Madame NAOUI HAFIDA

Professeur agrégé en Parasitologie-Mycologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger
notre travail.*

*Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil, c'est pour
nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

Veillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments les plus distingués.

A Notre Maître et juge de thèse

Madame IKEN MARYEM

Professeur agrégé en Parasitologie-Mycologie

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

*Ce travail est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre
compétence professionnelle et de votre gentillesse.*

*Veillez recevoir, cher maitre, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre
respect.*



A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame KABBAJ HAKIMA

Médecin Biologiste et Professeur de Microbiologie

*C'est un réel plaisir et un honneur pour nous de vous compter parmi les membres de
jury de notre thèse.*

*En dépit de vos nombreuses occupations vous avez accepté de venir juger ce modeste
travail.*

*Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute considération et notre
profonde gratitude.*



*LISTE
DES ABREVIATIONS*



ABREVIATIONS

AA	: Acide Aminé
Ac	: Anticorps
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARNm	: Acide Ribonucléique messenger
BG	: Bêta-Glucane
CGRP-I	: Calcitonin Gene -Related Peptide- α
CI	: Candidoses Invasives
CLIA	: Chimiluminescent immunoassay
CNRMA	: Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques
CRP	: Protéine C réactive
CT	: Calcitonine
CV	: Coefficients de Variation
ECLIA	: Electrochemiluminescent immunoassay
ED	: Examen Direct
EDTA	: Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique
ELFA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	: Food and Drug Administration
HES	: Hématéine-Eosine-Safran
IC	: Index de Colonisation
IF	: Infection Fongique
IFI	: Infections fongiques invasives
IFICG	: l'Invasive Fungal Infections Cooperative Group

IL-10	: Interleukine 10
IL-6	: Interleukine 6
InVS	: Institut de veille sanitaire
KC	: katalcalcine
LBA	: liquide broncho-alvéolaire
LCR	: liquide céphalo-rachidien
LoD	: Limite de Détection
LoQ	: Limite de Quantification
NEMIS	: National Epidemiology of Mycosis Survey
NIAID MSG	: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group
NNIS	: National Nosocomial Infections Surveillance
NO	: Monoxyde d'Azote
PAS	: Periodic-Acid Schiff
PCR	: Réaction de Polymérisation en Chaîne
PCT	: Procalcitonine
PM	: Poids Moléculaire
PMSI	: Programme de médicalisation des systèmes d'informations
PNN	: Polynucléaires Neutrophiles
Raisin	: Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
SAPS II	: Score Simplifié de Physiologie Aiguë
TNF-α	: Facteur de Nécrose Tumorale alpha
USI	: Unités de Soins Intensifs
VAS	: Voies Aériennes Supérieures



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*



Liste des Figures

Figure 1: Classification des champignons d'intérêt médical	6
Figure 2: Physiopathologie des candidoses invasives	13
Figure 3: Image de la lumière interne d'un cathéter veineux central infecté par <i>Candida albicans</i> , obtenue par microscopie électronique à balayage	17
Figure 4: amas de blastospores (candidémies)	17
Figure 5: candidose hépatique	18
Figure 6: Endophtalmie a candida	20
Figure 7: atteinte broncho-alvéolaire.....	21
Figure 8: candidose endo-branchique	21
Figure 9: structure de la PCT	28
Figure 10: biosynthèse de la PCT et maturation de la calcitonine	30
Figure 11: Schématisation de la sécrétion en % et des valeurs maximales de différents biomarqueurs de l'inflammation après injection d'une endotoxine bactérienne	32
Figure 12: kit de PCT-Q comprenant la savonnette et l'abaque de lecture	35
Figure 13: interprétations des résultats du test Brahms PCT™.....	36
Figure 14: schéma illustrant la technique d'Immuno-luminométrie	37
Figure 15: Photo appareillage du BRAHMS KRYPTOR	38
Figure 16: Photo de LIAISON BRAHMS PCT	39
Figure 17: Instrument de VIDAS BRAHMS	40
Figure 18: Instrument Elecsys-Cobas (ROCHE)	41
Figure 19: Instrument ADVIA Centaur PCT (BRAHMS)	41
Figure 20: valeurs du dosage de la PCT dans les syndromes inflammatoires et septiques	43
Figure 21: Schéma décisionnel d'antibiothérapie en fonction de la valeur de la PCT	48
Figure 22: Valeurs de suivi de la PCT dans l'étude ProRATA	49
Figure 23: Automate Mini vidas® Bio Mérieux/IM Alliance (Photo personnelle).....	53
Figure 24: Coffret de PCT (Photo personnelle).....	53

Liste des Tableaux

Tableau I: les champignons les plus impliqués dans les mycoses profondes	10
Tableau II: Facteurs de risque prédisposant au développement d'une candidose invasive.	14
Tableau III: les valeurs de références de la PCT chez l'adulte et le nouveau-né	42
Tableau IV: Répartition des patients en fonction des taux de PCT	55
Tableau V: Taux moyen de PCT en fonction des index de colonisation	55
Tableau VI: Taux moyen de PCT en fonction des groupes EORTC	56
Tableau VII: Taux moyen de PCT en fonction de l'antigénémie	56
Tableau VIII: Taux moyen de PCT en fonction du pronostic	56
Tableau IX: Antigénémie en fonction du pronostic	57
Tableau X: Taux moyen de PCT en fonction de l'évolution.....	57



SOMMAIRE



I. Introduction	2
II. Objectifs de l'étude	4
III. Partie théorique	6
1. Généralités sur les infections fongiques systémiques	6
1.1 Classification pratique des champignons d'intérêt médical	6
1.2 Définition des infections fongiques invasives	7
1.3 Classification des infections fongiques invasives	7
1.4 Epidémiologie des infections fongiques invasives	9
1.5 Les candidoses invasives	11
1.5.1 Définition	11
1.5.2 Agents pathogènes	11
1.5.3 Physiopathologie	12
1.5.4 Facteurs de risque	14
1.5.5 Formes cliniques	17
1.6–Méthodes de diagnostic classiques des IFI et leurs limites	22
1.6.1 Prélèvements	22
1.6.2 Diagnostic mycologique conventionnel	22
1.6.3 Diagnostic antigénique	25
1.6.4 Détection d'ADN fongique	26
2. Généralité sur la PCT	26
2.1 Historique	26
2.2 Définition et structure	27
2.3 Rôles et propriétés biologiques	29
2.4 Physiopathologie	29

2.4.1 Biosynthèse	29
2.4.2 Lieu de synthèse	31
2.4.3 Cinétique et élimination	31
2.4.4 Relation cytokine-PCT	32
2.5 Techniques de dosage et seuil décisionnel	33
2.5.1 Indications	33
2.5.2 Les contres indications	34
2.5.3 Phase pré-analytique	34
2.5.4 Phase analytique	34
2.5.4.1 Méthode semi-quantitative : Brahms PCT™	35
2.5.4.2 Méthode manuelle quantitative : BRAHMS PCT sensitive LIA™.....	37
2.5.4.3 Les méthodes automatisées	37
2.5.4.3.1 Immunodosage en phase homogène : KRYPTOR (BRAHMS).....	37
2.5.4.3.2 Essai automatisé : LE LIAISON (BRAHMS)	39
2.5.4.3.3 Dosage immuno-enzymatique : VIDAS (BRAHMS)	40
2.5.4.3.4 Dosage en électrochimiluminescence : ELECSYS (BRAHMS) PCT.....	40
2.5.4.3.5 Dosage immunologique par chimiluminescence : ADVIA Centaur (BRAHMS) PCT	41
2.5.5 La phase post-analytique	42
2.5.5.1 Valeurs de références	42
2.5.5.2 Variations pathologiques	42
2.5.5.3 Limites de dosage	43
2.5.5.3.1 Les faux positifs	43
2.5.5.3.2 Les faux négatifs	44
2.6 Applications cliniques du dosage de la PCT	46

2.6.1 Valeur diagnostique	46
2.6.2 Valeur pronostique	47
2.6.3 Valeur de surveillance de l'antibiothérapie	47
IV. Partie pratique	51
1. Matériel et méthodes	51
1.1 Type, période et lieu de l'étude	51
1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	51
1.3 Patients	51
1.4 Méthodologie	52
1.5 Analyse statistique	54
2. Résultats et discussion	54
3. Conclusion et recommandations	61
RESUMES.....	62
ANNEXES.....	66
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	69



INTRODUCTION



I. Introduction :

Les champignons associés aux infections fongiques invasives (IFI) sont nombreux et l'incidence de ces infections varie selon l'agent fongique causal. Les IFI concernent des patients à risque, le risque est attaché au type de service dans lequel ils sont hospitalisés (réanimation médicale ou chirurgicale, onco-hématologie, greffes, néonatalogie) et aux facteurs iatrogènes auxquels ils sont exposés (antibiothérapie, chimiothérapie, cathétérismes veineux centraux, traitements immunosuppresseurs)

Ces dernières années les IFI ont considérablement augmenté et leurs agents étiologiques se sont diversifiés, à cause du nombre croissant de patients aux défenses immunitaires défaillantes menant à des complications infectieuses graves.

Puisque la manifestation clinique des infections fongiques invasives est peu spécifique, un indice de suspicion élevé s'impose donc face à de tels patients développant un sepsis, un foyer radiologique ou des lésions cutanées, ceci dans un premier temps lorsqu'un traitement efficace est encore possible.

Outre l'aspect clinique qui est souvent peu évocateur, les outils de diagnostic conventionnels pour détecter l'atteinte fongique ne sont pas suffisamment sensibles et rapides.

La recherche de facteurs de diagnostic spécifiques et fiables permettant de mieux orienter et de mieux surveiller les patients, s'avère indispensable pour la prise en charge de ces infections sévères.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le dosage de la Procalcitonine (PCT) qui a été reconnue pour son rôle de marqueur dans les infections bactériennes, mais son rôle dans les infections fongiques invasives, en particulier les candidoses invasives, reste controversé.



OBJECTIFS DE L'ETUDE



II. Objectifs de l'étude :

Les objectifs de la présente étude sont les suivants :

- Montrer l'intérêt de la PCT comme un possible indicateur prédictif des candidoses invasives (CI) chez les patients de réanimation.
- Différencier les sujets colonisés des sujets infectés.
- Déterminer la sensibilité et la spécificité de la PCT dans le dépistage de ces pathologies pour confirmer sa valeur diagnostique.



PARTIE THEORIQUE



III. Partie théorique :

1. Généralités sur les infections fongiques systémiques :

1.1 Classification pratique des champignons d'intérêt médical :

La classification des micro-organismes fongiques les plus incriminés dans les pathologies humaines se présente comme suit :

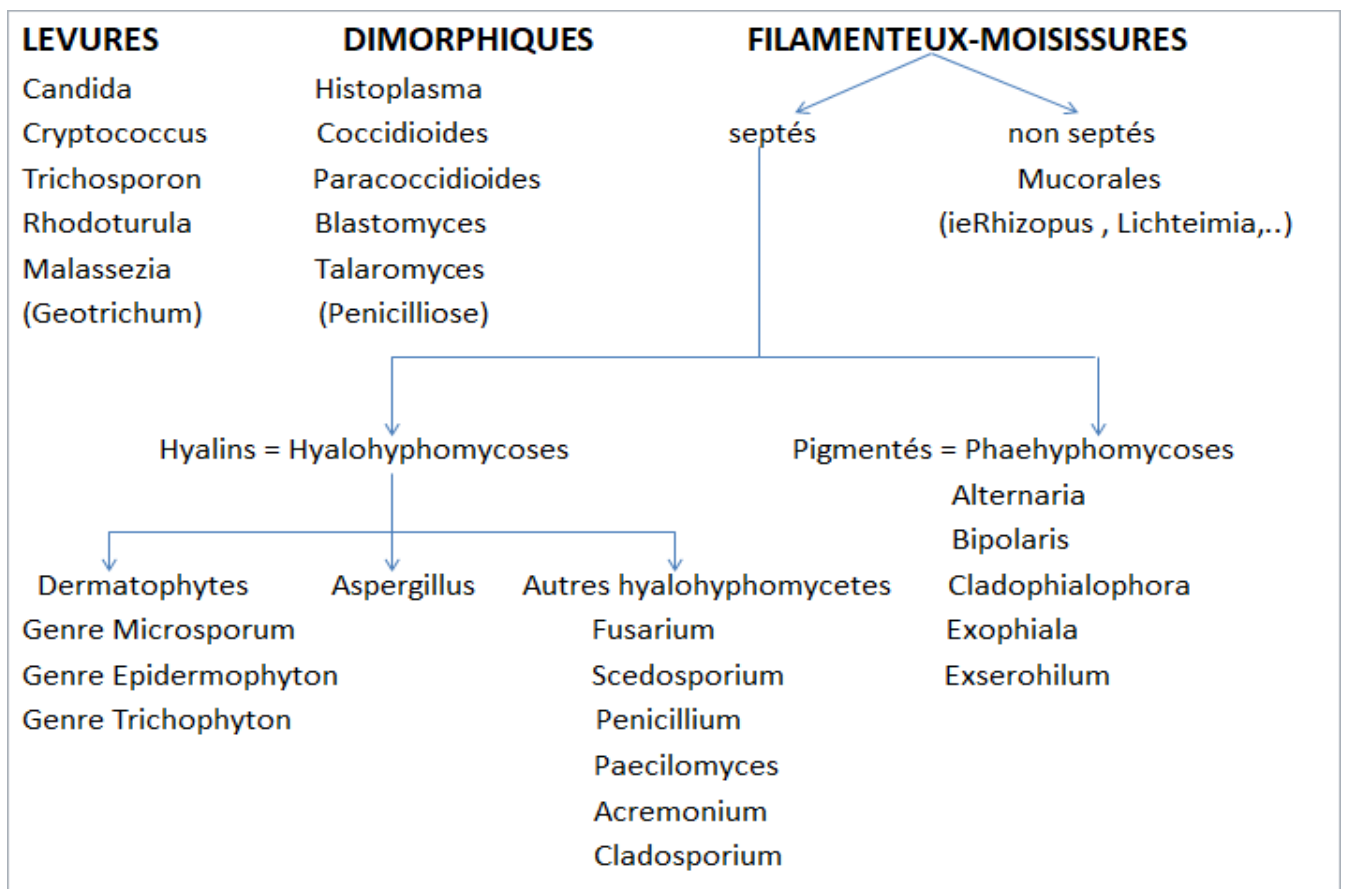


Figure 1: Classification des champignons d'intérêt médical (1)

Ces champignons microscopiques sont capables de causer chez l'homme l'installation d'un état pathogène lié à :

- ✓ une localisation superficielle : atteinte cutanée et des muqueuses ainsi que l'ensemble des muqueuses, notamment digestives et génitales
- ✓ Une localisation profonde ou systémique : atteinte d'un organe ou de multiples organes, viscérale ou septicémique.(2)

1.2 Définition des infections fongiques invasives :

Les mycoses systémiques sont définies comme des affections dues à la propagation par voie hématogène des agents fongiques et sont pour la plupart opportunistes. Ces infections sont divisées en infections à levures, plus souvent causées par *Candida*, et en infections à champignons filamenteux, principalement dues aux *Aspergillus*.(3)

Les infections fongiques invasives constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans les services de prise en charge des patients fragiles, diabétiques, multi-opérés, traités par une antibiothérapie à large spectre et/ou immunodéprimés suite à une greffe de moelle ou à une transplantation d'organe solide. (3)

1.3 Classification des infections fongiques invasives :

Dans le but de normaliser les définitions des IFI, l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), l'Invasive Fungal Infections Cooperative Group (IFICG) et le National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (NIAID MSG) sont parvenus à un consensus en 2002, qui a été révisé en 2008. Ces recommandations sont basées sur une revue de la littérature et un consensus international d'experts. Trois niveaux de probabilités ont été proposés : IFI prouvée, probable, possible.

Cette classification est utilisée dans les études cliniques ou épidémiologiques. Par conséquent, les critères de l'EORTC sont souvent utilisés comme référence pour mesurer la performance diagnostique des tests à évaluer, mais ne sont pas utilisés dans les décisions cliniques.

Les catégories « probable » et « possible » sont définies en fonction de la présence de trois critères : un facteur hôte identifiant les patients à risque, des signes cliniques et symptômes compatibles avec l'infection et des preuves mycologiques comportant des méthodes de détection directe (microscopie, culture) et indirecte (détection d'antigène, anticorps) (voir annexe 1).(4)

À noter que pour les candidémies, aucun critère clinique n'est requis pour la catégorie «candidémie probable», et que la catégorie «candidémie possible» n'a pas de définition.(4)

- Pour la catégorie « prouvée » :

- ✓ Critères pour les champignons filamenteux :

- soit la mise en évidence d'hyphes ou de filaments à l'examen histologique, cytologique ou à l'examen direct microscopique de prélèvement obtenu par ponction ou biopsie, avec des signes de lésions tissulaires (microscopiques ou radiologiques)

- ou culture positive d'un échantillon provenant d'un site normalement stérile avec des signes cliniques et radiologiques compatibles avec une infection à l'exception des échantillons d'urine, des cavités sinusiennes et les sécrétions du liquide broncho-alvéolaire (LBA)

- ou croissance filamenteuse sur hémoculture associée à des signes et symptômes cliniques pertinents d'une infection.(4)

- ✓ Critères pour les levures :

- soit mise en évidence de levures à l'examen histologique, cytologique ou à l'examen direct microscopique de prélèvements obtenus par ponction ou biopsie à l'exception des muqueuses.

- ou culture positive d'un échantillon provenant d'un site normalement stérile avec des signes cliniques et radiologiques compatibles avec une infection à l'exception des échantillons d'urine, de sinus et des muqueuses)

- ou croissance de levures sur l'hémoculture

-pour la cryptococcose disséminée : détection des antigènes du Cryptocoque dans le LCR(4)

- Pour la catégorie « probable » :

Cette définition se repose sur l'existence de critères hôte, mycologiques et cliniques

- Pour la catégorie « possible » :

Cette catégorie est définie par la présence de critères associés à l'hôte, la présence de preuves cliniques évocatrices d'IFI, mais sans preuves mycologiques(4)

1.4 Epidémiologie des infections fongiques invasives :

Au cours de ces dernières 25ans on assiste à une modification des pratiques médicales (antibiothérapie à large spectre, utilisation des techniques invasives, chimiothérapie, transplantation d'organes) ceci a contribué à l'augmentation de l'incidence des IFI .(5)

Candida sp et Aspergillus sp sont les agents fongiques opportunistes les plus couramment rencontrés dans les infections fongiques invasives.

En 1992, selon l'étude européenne de prévalence des infections nosocomiales (EPIC), les infections fongiques représentaient 17% des infections contractées en réanimation: cela concernait 10 038 patients issus de 1 417 Unités de Soins Intensifs (USI) de 17 pays européens, classant les candidoses en 5e place parmi les agents pathogènes impliqués. Aux États-Unis, au cours de la même période (1990-1999), les données de 300 établissements du programme américain NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) pour 790 USI ont montré que Candida représentait de 5 à 10 % des infections hématogènes (4eme rang étiologique). Quant à l'étude NEMIS (National Epidemiology of Mycosis Survey),elle a été menée sur 18 mois d'observation (1993-1995) et a inclus 7 blocs opératoires et 6 service de néonatalogie, elle a montré une incidence de candidémies de 9,8/1 000 admissions dans les blocs opératoires adultes et de 12,3/1 000 admissions en réanimation néonatale.(6)

En France, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques (CNRMA) ont effectués une analyse des données du programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI) entre 2001 et 2010 pour évaluer l'incidence et le taux de décès des cinq principales IFI, analyser leur tendance et les principaux facteurs de risques. Au cours de cette période d'étude de 10ans, l'incidence moyenne des IFI était de 5,9 cas pour 100 000 personnes par an, les candidémies représentant 43,3 % des cas, correspondant à une incidence de 2,5 cas pour 100 000 personnes par an. L'incidence des candidémies augmentait avec l'âge, surtout chez les sujets de plus de 60ans avec un taux de mortalité de 40 %. L'analyse des tendances de l'ensemble des IFI a montré une augmentation de l'incidence (+1,5 %) dont 7,7 % pour les candidémies.(4)

En mai-juin 2012 ,l'enquête française nationale sur la prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé menée par le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (Raisin) a montré que le genre *Candida albicans* représentait 2,3 % des micro-organismes isolés lors d'infection nosocomiale, après *Escherichia coli* (26%), *Staphylococcus aureus* (15,9 %), *Pseudomonas aeruginosa* (8,4 %) et *Clostridium difficile* (2,7 %)(4)

Tableau I: les champignons les plus impliqués dans les mycoses profondes(7)

Catégories	Représentants les plus fréquents
Levures	<i>Candida</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Trichosporon</i>
Champignons filamenteux	<i>Aspergillus</i> Mucormycoses, <i>Fusarium</i>
Champignons dimorphiques	<i>Histoplasma</i>

1.5 Les candidoses invasives :

1.5.1 Définition :

Les candidoses systémiques ou invasives représentent des affections cliniques appartenant aux infections fongiques invasives soutenues par une immunodépression acquise ou iatrogène, et dont le taux de mortalité est très élevé (près de 40 %)(4)

1.5.2 Agents pathogènes :

Les agents responsables sont des levures du genre *Candida* qui comprennent plus de 200 espèces, dont 20 sont engagées dans les processus pathologiques. Elles sont à l'origine de 80 % des mycoses. Ce sont des levures opportunistes, c'est-à-dire qu'elles prennent avantage d'un système immunitaire défaillant ou d'autres facteurs favorables pour se comporter comme des pathogènes et déclencher des candidoses.(4)

Candida albicans demeure l'espèce la plus répandue, elle fait partie de la flore saprophyte au niveau des muqueuses intestinales, buccales et des organes génitaux. Les autres espèces les plus couramment rencontrées en pathologie sont le *C. glabrata*, le *C. parapsilosis*, le *C. tropicalis* et *C. krusei*. ; Certaines espèces sont spécifiques à un site particulier, par exemple *C. parapsilosis* est une levure commensale du tissu cutané.

Les levures se reproduisent par bourgeonnement et peuvent produire des éléments filamenteux appelés hyphes. Certaines espèces peuvent produire du vrai mycélium ou du pseudo-mycélium. Le diagnostic positif est difficile en raison des manifestations cliniques non spécifiques et du caractère commensal de ces pathogènes. Le mauvais pronostic est dû aux performances limitées des techniques microbiologiques conventionnelles, entraînant un diagnostic défaillant ou un retard dans la mise en route d'un traitement antifongique spécifique(4)

1.5.3 Physiopathologie :

Le mode de contamination est essentiellement endogène (figure 2), c'est-à-dire qu'à partir d'un foyer principalement digestif (ou génito-urinaire), les levures du genre *Candida* vont, sous l'influence de facteurs favorisants (baisse des défenses locales ou générales de l'hôte), se multiplier sur la surface muqueuse (colonisation). Elles envahissent secondairement les tissus (infiltration épithéliale) et passer dans la circulation sanguine (invasion), en particulier après des lésions de muqueuses dues à une chimiothérapie ou à une antibiothérapie au long cours. Après ce stade, les *Candida* pourront se propager à de nombreux organes.

la contamination peut être aussi exogène, nosocomiale, la transmission est alors assurée par manu-portage ou par effraction de la peau via des accès vasculaires (nutrition parentérale, cathéter veineux central)(4)

D'un angle de vue clinique, comme le montrent les données de l'étude de Rangel-Frausto et al, les deux voies de contamination peuvent probablement coexister. Dans des cultures de surveillance menées sur des patients et du personnel de 13 services de réanimation pendant 18 mois, 312 adultes sur 910 (34%) ont une colonisation fécale par des levures du genre *Candida* et 286 enfants sur 957 (30 %) durant leur séjour en réanimation. Conjointement, des *Candida* ont été détectés sur respectivement 33 % (de 18 à 58 %) des cultures des mains du personnel soignant des services admettant des adultes et sur 29 % (de 8 à 62 %) des services pédiatriques.

Ces données ne prouvent pas l'importance du manu-portage des souches de *Candida* dans la transmission croisée de ces micro-organismes, mais indiquent un risque potentiel.(8)

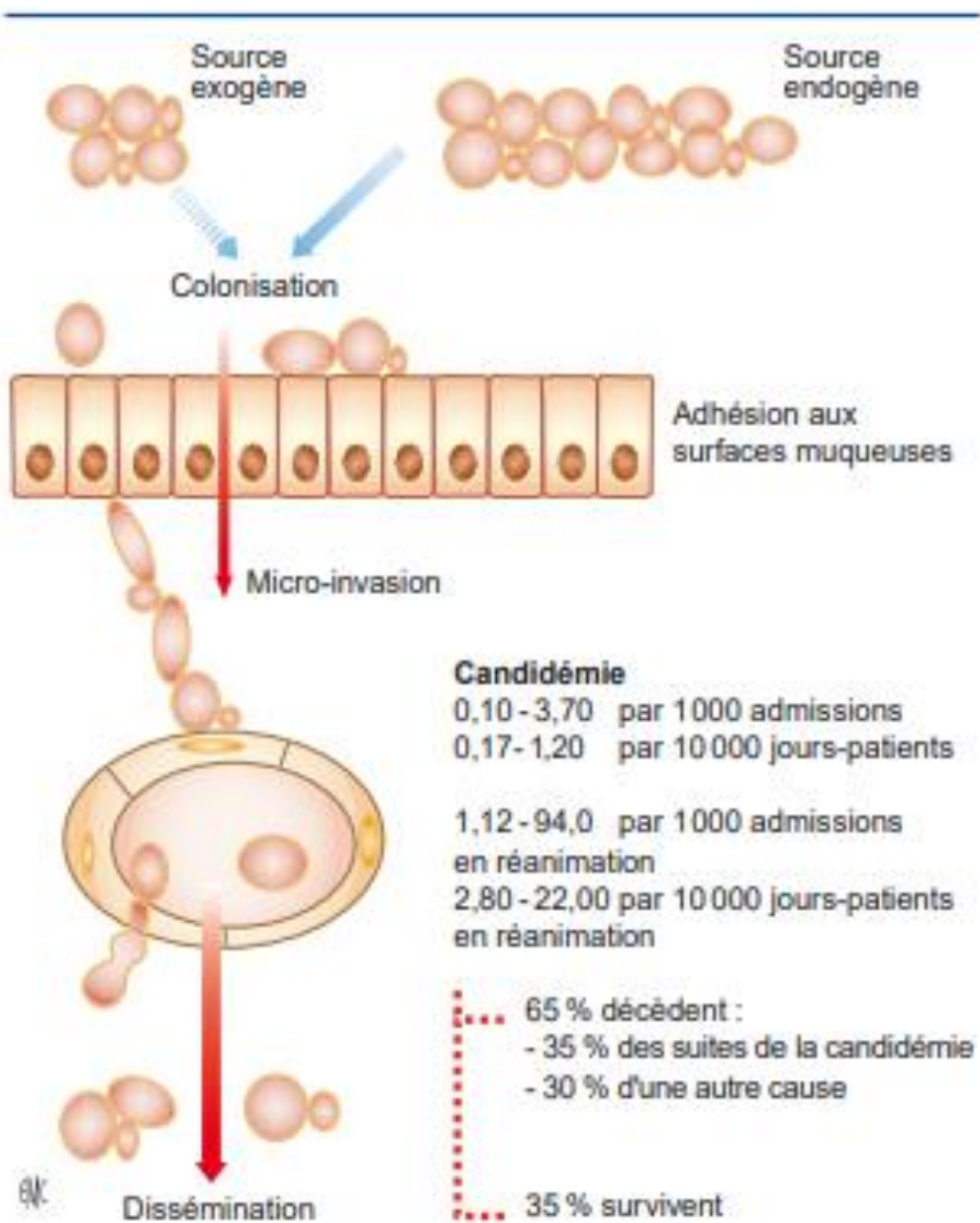


Figure 2: Physiopathologie des candidoses invasives (9)

1.5.4 Facteurs de risque :

Au cours des trois dernières décennies de nombreux facteurs de risque prédisent le développement ultérieur d'une candidose invasive ont été cernés:

Tableau II: Facteurs de risque prédisposant au développement d'une candidose invasive.(9)

Facteurs de risque importants	Facteurs de risque non spécifiques
Colonisation de sites corporels multiples	Âges extrêmes
Antibiothérapie à large spectre	Diabète
Immunosuppression	Insuffisance rénale
Neutropénie	Chirurgie récente
Brûlures (> 50 %)	Sondage urinaire
Lésion du tractus digestif	Accès vasculaire
Chirurgie digestive majeure	Séjour prolongé en réanimation (> 7 jours)
Chirurgie des voies urinaires (en présence de candidurie)	Transfusions multiples
Traumatisme majeur (ISS > 20)	
Nutrition parentérale	
Dialyse	
Score APACHE II > 20	
Voie veineuse centrale	
Candidurie > 10 ⁵ cfu/ml	

ISS : Injury Severity Score (score de sévérité du trauma) ; APACHE II : *acute physiology and chronic health status evaluation II* ; cfu : colony forming units.

✓ La colonisation :

La colonisation antérieure par *Candida* est le facteur de risque le plus éminent. Une propagation progressive à partir de la muqueuse abdominale avant la survenue d'une candidémie avait été notée dès le début des années 1980, et avait été observée comme étant associée à un risque plus élevé si la charge de colonisation était plus importante. Chez les patients séjournant en réanimation, il est parfois très difficile de faire la distinction entre une colonisation et une candidose invasive. En effet, si seulement 5 % à 15 % des patients sont colonisés à l'admission, cette proportion peu augmentée avec le temps, pour atteindre entre 50

% et 80 % selon le nombre de facteurs de risque supplémentaires auxquels ils sont exposés. Néanmoins, seuls 5 % à 30 % de ces patients développent véritablement une candidose invasive. Dans ce contexte, il est difficile d'évaluer la pertinence clinique des cultures positives de surveillance des levures du genre *Candida*.(9)

✓ Index de colonisation :

Divers auteurs ont suggéré l'importance de la dynamique de colonisation face à une suspicion clinique de candidose invasive, la présence de levures dans plus de deux sites du corps, était suffisante pour justifier la mise en route d'un traitement antifongique empirique. La meilleure façon d'apprécier cette dynamique de colonisation consiste à établir un index de colonisation fongique.(9)

Ce score de colonisation permet d'apprécier la probabilité de développer une candidose invasive (CI) selon l'intensité de colonisation par *Candida* dans les différents sites du corps. Il se définit comme étant le rapport du nombre de sites colonisés par *Candida* divisé par le nombre global de sites examinés, un index de colonisation (IC) de 0,5 ou plus est lié à une très forte augmentation du risque de développer une infection sévère à *Candida* dans les jours suivants. L'index de colonisation corrigé prend en compte l'intensité de la colonisation des différents sites de prélèvement, avec une valeur supérieure à 0,4 est corrélée à la survenue d'une infection sévère à *Candida*.

La dynamique de colonisation est surveillée chaque semaine ou deux fois par semaines chez les patients à haut risque dans les unités de soins intensifs ; les échantillons examinés proviennent de prélèvements oropharyngés, rectaux, d'aspirations bronchiques ou trachéales, de crachats, de liquide gastrique et/ou péritonéal, d'un drain ou de la peau. En cas de culture positive un prélèvement urinaire représente un marqueur de forte colonisation. Les échantillons les plus couramment positifs à *Candida* en réanimation sont l'oropharynx (35,3%), les aspirations trachéales (23,4 %), les urines (18,7 %), le tractus digestif (45,6 %) et l'écouvillon rectal (21,2 %). Généralement les patients sont colonisés avec la même souche trouvée dans les divers échantillons contaminés.(4)

L'identification des patients fortement colonisés lors de la surveillance de colonisation peut conduire à la prescription précoce d'un traitement antifongique prophylactique dans le but de réduire la morbidité et/ou la mortalité associée aux infections fongiques.

Certaines restrictions s'imposent, il s'agit de la définition de la population cible, de la standardisation des échantillons prélevés et des aspects organisationnels (charge de travail, coût de la stratégie). De plus, il est difficile de différencier une colonisation d'une infection invasive chez les malades, en particulier ceux séjournant en réanimation(4).

✓ Antibiothérapie :

Toute antibiothérapie est potentiellement liée à un risque accru d'infection fongique, plus le spectre antibiotique est large et plus la durée du traitement est longue, plus le risque est important. Par rapport à des groupes témoins, l'exposition à une antibiothérapie antérieure ou concomitante à large spectre représente un facteur de risque important aussi bien pour les patients neutropéniques que pour les non neutropéniques.(8,9)

✓ Neutropénie :

Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle capital dans les mécanismes de défense contre les levures du genre *Candida*, la neutropénie est alors un facteur de risque majeur favorisant le développement de la candidose invasive(9)

✓ Accès vasculaire :

La nutrition parentérale et les cathéters veineux centraux et sont liés à un risque aggravé de candidémie (9)

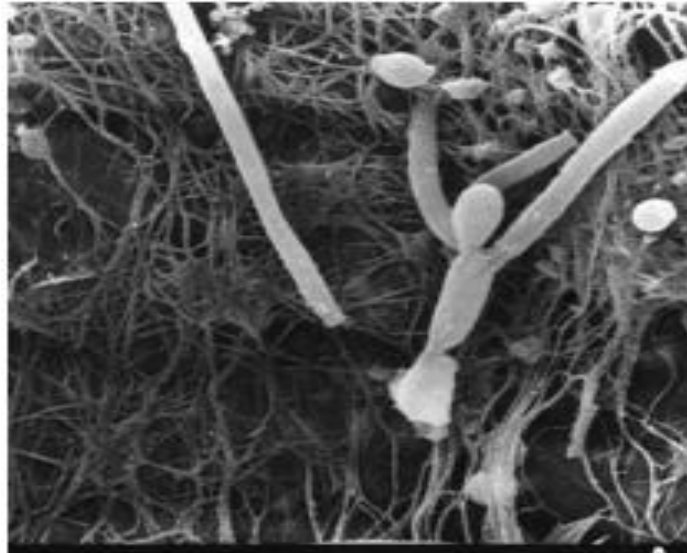


Figure 3: Image de la lumière interne d'un cathéter veineux central infecté par *Candida albicans*, obtenue par microscopie électronique à balayage(9)

1.5.5 Formes cliniques :

- Les candidémies :

Un résultat positive d' hémoculture confirme le diagnostic d'une candidémie , avec ou sans localisation endocardique (4)

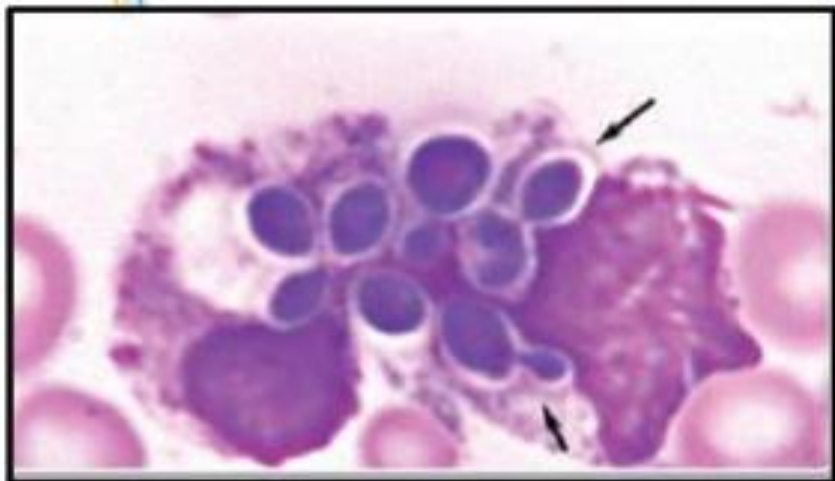


Figure 4: amas de blastospores (candidémies) (10)

- les candidoses disséminées aiguës:

Ce sont des situations dans laquelle une levure du genre *Candida* a été identifiée dans au moins deux viscères non adjacents avec extension hématogène, avec ou sans localisation endocardique (4)

- la Candidose hépatosplénique ou candidose disséminée chronique :

la présence de nodules intra parenchymateux dans le foie et la rate, voire même les reins ; elle est observée principalement chez les patients atteints d'une neutropénie sévère ou persistante ou à la fin d'un épisode neutropénique(4)

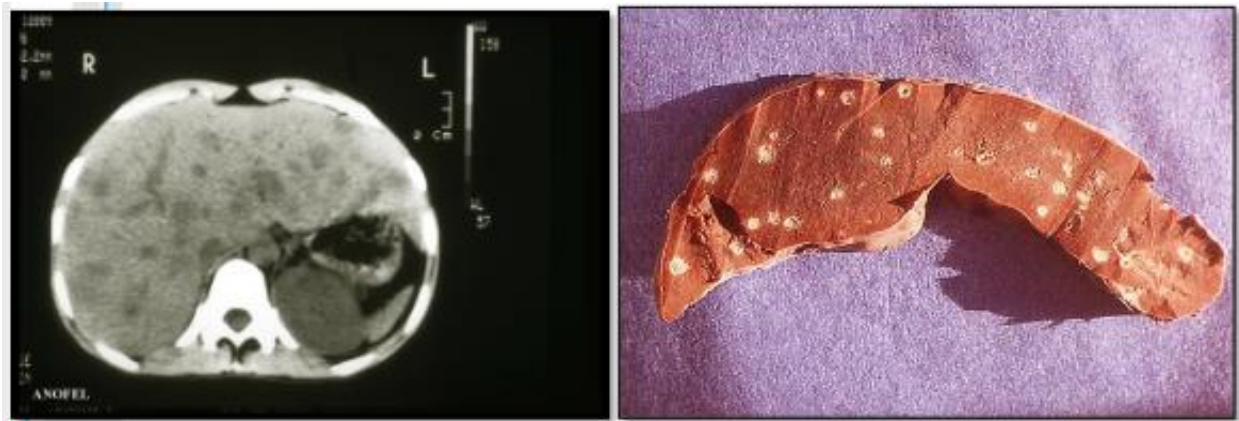


Figure 5: candidose hépatique (10)

- Formes mono viscérales :

Dans cette forme ,un seul organe est atteint, il peut s'agir par exemple d'une atteinte osseuse, d'une méningite, ou d'une péritonite (4)

- ✓ Péritonite :

Les *Candida* spp sont isolés dans environ 3 à 4% des péritonites ambulatoires et nosocomiales. Les candidoses invasives survenant après une chirurgie gastro-intestinale ont

marqué un taux de mortalité près de 50% et la simple présence de levures dans l'ascite augmente significativement la mortalité. Chez les patients admis en réanimation pour un état septique sévère avec un échantillon de péritoine positif à levures, le traitement antifongique doit être systématique quelle que soit la situation.(9,11)

✓ Infection urinaire :

L'infection urinaire à *Candida* est rarement rencontrée dans la population générale. Cependant, elle peut être détectée chez 10 % des patients hospitalisés et chez plus de 30 % des patients en réanimation porteurs des cathéters urinaires. Le taux de décès élevé rapporté dans cette population de patients semble être davantage lié aux comorbidités et aux affections sous-jacentes qu'à la candidurie en soi. Dans la plupart des cas, la candidurie se résout spontanément. Pour la plupart des patients, le retrait de la sonde urinaire est souvent une mesure thérapeutique satisfaisante, et le traitement de routine des candiduries asymptomatiques s'est avéré inefficace. Par conséquent, face à une candidurie asymptomatique, les experts recommandent de prendre en considération la présence éventuelle d'autres facteurs de risque lors du jugement d'un traitement antifongique.(9)

✓ Endophtalmie :

La détection de lésions blanchâtres exsudatives à l'examen du fond d'œil est fortement évocatrice d'une infection oculaire à *Candida*. Ce critère clinique est considéré comme pathognomonique en raison de sa spécificité, mais il est moins sensible, du fait qu'il n'est retrouvé que dans 2 % à 25 % des cas dans les séries prospectives où il a été systématiquement dépisté. En plus d'un traitement antifongique systémique, un traitement agressif associant des approches chirurgicales à une injection intraoculaire d'agents antifongiques peut être nécessaire.(9)

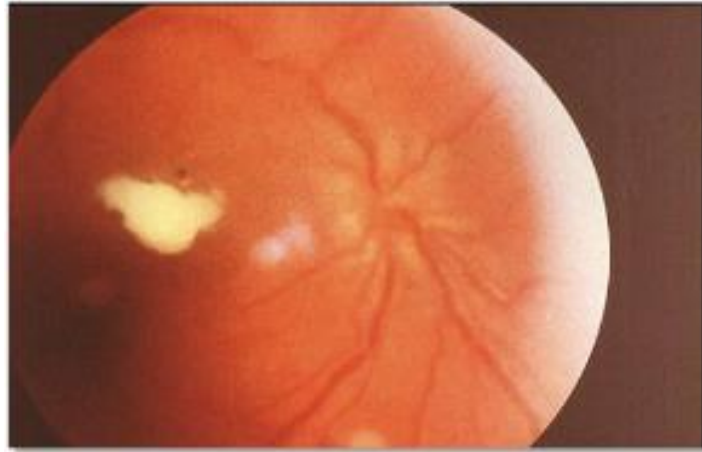


Figure 6: Endophtalmie a candida (10)

✓ Méningites :

Méningites ou abcès cérébraux à Candida sont rares et de pronostic grave et peuvent apparaître après une candidémie ou une intervention neurochirurgicale.

✓ Pneumonie :

Ce n'est pas rare de retrouver des levures du genre Candida dans les voies respiratoires des patients en ventilation mécanique. Les propriétés physiologiques de l'épithélium bronchique et des alvéoles rendent difficile l'adhésion des levures. Par conséquent, les micro-invasions sont rares et la majorité des candidoses pulmonaires se rapportent à des micro-abcès dus à une propagation hématogène.(9)

Chez les immunocompétents admis en réanimation, la présence de levures dans les échantillons indique une colonisation .Des pneumonies à levures ont été rapportées chez des sujets adultes immunocompétents, mais restent très rares. Ainsi, pour les échantillons respiratoires positifs à Candida il n'y a pas d'indication d'un traitement antifongique chez les patients immunocompétents. En cas de forte suspicion d'une candidose pulmonaire, la réalisation d'une biopsie avec une analyse anatomo-pathologique est primordiale pour affirmer le diagnostic (11)

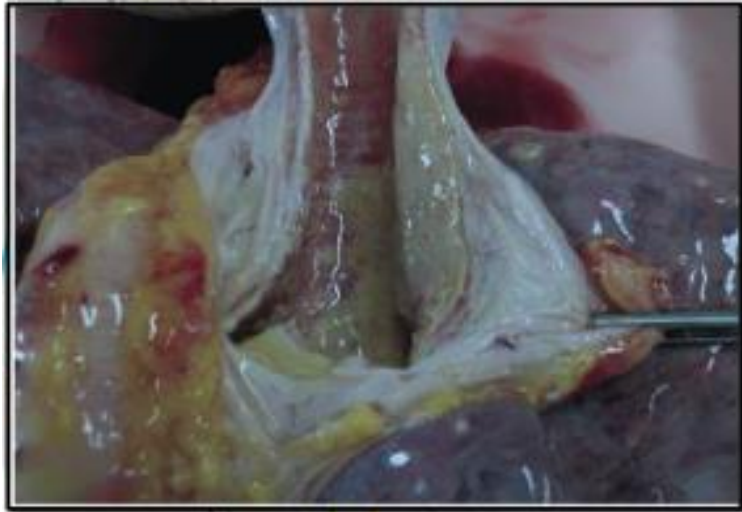


Figure 7: atteinte broncho-alvéolaire(10)

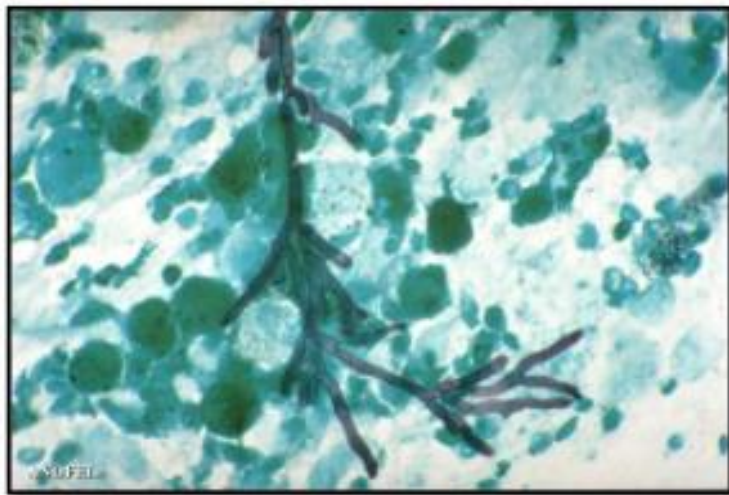


Figure 8: candidose endo-branchique (10)

✓ Endocardites :

Dans le cadre d'une endocardite à *Candida*, avec valve native ou prothétique, le traitement associe la chirurgie et les agents antifongiques. Ainsi, en dehors d'un choc cardiogénique ou septique nécessitant une intervention chirurgicale en urgence, un remplacement de valve doit être envisagé dans les 7 jours qui suivent le diagnostic. (11)

1.6–Méthodes de diagnostic classique des IFI et leurs limites :

1.6.1 Prélèvements :

Les échantillons doivent être prélevés dans des conditions aseptiques. Les prélèvements sont conditionnés dans des récipients stériles et transportés au laboratoire dans les plus brefs délais.

L'isolement d'une moisissure à partir d'un produit biologique sur un site stérile (biopsie d'organe à l'aiguille ou chirurgicales) confirme le diagnostic. L'isolement d'une moisissure à partir d'un site anatomique qui peut être colonisé (arbre respiratoire ou site superficiel) est plus difficile à interpréter et doit prendre en considération la situation clinique et l'ensemble des éléments diagnostiques. Les échantillons respiratoires protégés (LBA , aspiration bronchique...) complètent l'examen des crachats.(12)

1.6.2 Diagnostic mycologique conventionnel :

Le diagnostic mycologique conventionnel des mycoses invasives est basé sur une triade classique comportant : l'examen direct, la culture et l'examen anatomopathologique. (13)

- Examen direct (ED) :

Les examens microscopiques directs les plus importants pour détecter les éléments fongiques dans les échantillons cliniques sont :

- Examen à l'état frais sans coloration, avec ou sans ajout de KOH à 20%, réservé prioritairement aux prélèvements de surface (peau, muqueuses, sécrétions vaginales) ou d'urine selon le cas.
- Examen avec coloration de Gram permet la mise en évidence des levures du genre *Candida* sauf qu'il ne s'agit pas d'une coloration de choix pour les agents fongiques.
- Examens avec diverses substances fluorescentes mettant en évidence les champignons en illuminant leurs parois à l'aide d'un microscope à fluorescence (Calcofluor)

-Examen avec encre de Chine, permettant de visualiser les capsules cryptococciques dans certains fluides biologiques, notamment dans le LCR ou l'urine.(7)

✓ Interprétations des résultats de l'ED :

Pour les résultats positifs : l'interprétation doit prendre en compte la nature du site du prélèvement (stérile ou non), les différents facteurs de risque concernant le patient et aussi la manifestation clinique associée. En raison de leur omniprésence , les champignons peuvent coloniser la peau ou les muqueuses, notamment les voies respiratoires, sans être obligatoirement à l'origine d'un processus pathologique.(7)

✓ Intérêt de l'ED :

En raison de sa rapidité, l'ED reste un outil primordial pour orienter le diagnostic et le traitement antifongique(13)

✓ Limites de l'ED :

La sensibilité de cet examen est très modérée :

Si le résultat est négatif, l' infection fongique n'est nullement pas exclue (7)

• Culture :

La culture est aujourd'hui la base essentielle du diagnostic des mycoses invasives, permet à elle seule d'identifier avec précision le genre et l'espèce, ainsi que de déterminer la vulnérabilité aux molécules antifongiques. Ce dernier test, appelé anti-fongigramme par ressemblance à l'antibiogramme, est de plus en plus sollicité pour les espèces à résistance connue, ou les cas dont la réponse thérapeutique est non satisfaisante.

La reconnaissance précise du genre et d'espèce des champignons qui se développent sur les milieux de cultures nécessite des essais d'identification phénotypiques macroscopiques (morphologie et colorations des colonies) et microscopiques (type de mycélium, présence de levures, filaments ou pseudo-filaments), pour les levures cette identification peut faire appel à des systèmes commerciaux qui se basent sur la dégradation de différents glucides. En

progressant, l'utilisation des approches de diagnostic moléculaire séquençant de régions variables du génome permet une identification précise des champignons. Cela mène souvent à gagner en temps et en précision, en particulier lorsqu'il est cliniquement utile.

Dans les infections invasives à levures notamment celles à *Candida*, l'hémoculture est le prélèvement de choix, cependant sa sensibilité reste très imparfaite (50 à 70%) en dépit des améliorations techniques et l'utilisation de milieux spécifiques consacrés aux champignons.

Dans les infections profondes à champignons filamenteux particulièrement à *Aspergillus*, l'hémoculture ne rapporte presque rien. Hormis les infections à *Fusarium* sp. qui peuvent être diagnostiquées dans plus de la moitié des cas par hémocultures, de même celles dues à *Histoplasma capsulatum*, qui sont aussi classiquement diagnostiquées par hémocultures, après une période d'incubation de plusieurs semaines.

✓ Interprétations des résultats :

Une culture positive pour des champignons opportunistes tels que *Candida* ou *Aspergillus* n'affirme pas automatiquement l'infection à ces agents fongiques. Une simple antibiothérapie pendant quelques jours peut favoriser la prolifération de *Candida* dans des écouvillons respiratoires ou vaginaux, et la majorité des cultures des échantillons respiratoires «non stériles» positifs pour *Aspergillus* évoquent une simple colonisation et non pas une infection exigeant un traitement antifongique. Encore une fois , l'interprétation clinique des cultures positives tient compte du type de patient, des facteurs de risque et d'autres outils biologiques ou radiologiques.(7)

✓ Limites de la culture :

En plus de la sensibilité modérée de l'hémoculture, il existe un retard de positivité qui peut durer des jours, voire même une semaine.(7)

• Examen histopathologique :

Cet examen nécessite la réalisation d'une biopsie ou d'une ponction pour se disposer d'un fragment de tissu qui est le produit pathologique. Ce produit est fixé dans du formol ou du

Bouin, Il sera soumis à des coupes et à des colorations anatomopathologiques :

- L'hématéine-éosine-safran (HES)
- L'imprégnation argentique selon Gomori-Grocott
- Le periodic-acid schiff (PAS)
- Le mucicarmine et le bleu alcian (14)

Ce test a le grand avantage de permettre la visualisation directe des éléments fongiques dans les tissus au site de l'infection, et est souvent nécessaire pour poser un diagnostic de certitude, mais il est rarement réalisé en pratique (7)

1.6.3 Diagnostic antigénique :

- les mannanes de *Candida albicans* :

Les mannanes de *Candida albicans* libérés lors du processus invasif des candidoses profondes sont des marqueurs antigéniques qui permettent d'anticiper le diagnostic. Bien que ces molécules soient hautement antigéniques (large répertoire d'épitopes alpha ou beta), leur clairance est très rapide affectant la sensibilité de la sérologie anti-*Candida*. (15)

Un test a été développé pour la détection des mannanes de *Candida* (Platelia *Candida*, Biorad®). celui-ci a été principalement testé rétrospectivement dans des groupes de patients en onco-hématologie ou en soins intensifs. Bien que la sensibilité de détecter les mannanes sériques pour affirmer une candidose invasive soit relativement faible (entre 40 à 50% selon les études), la détection associée de l'antigène mannane et des anticorps anti-mannane augmente fortement la sensibilité de ce dépistage (jusqu'au 80%) sans réduire sa spécificité. cette approche a été appliquée dans un groupe de patients leucémiques, l'association mannane-antimannane a démontré une sensibilité éminente pour la détermination précoce de candidose hépatosplénique chez 23 patients (sensibilité 89%, spécificité 84%) par rapport à des patients témoins. Néanmoins, des études prospectives supplémentaires sont nécessaires avant que l'utilisation de ce test ne soit suggérée, en particulier chez les patients admis en soins intensifs à haut risque d'infection à *Candida*.(7)

- β 1-3 d glucane :

un test a été développé, pour détecter la présence de glucane (β 1-3 d glucane), un composé de la paroi cellulaire commun à la plupart des champignons (dont notamment *Candida*), une étude prospective a montré l'importance de ce test utilisé dans le dépistage des patients d'onco-hématologie en particulier ceux à risque de développer une candidose invasive(7)

1.6.4 Détection d'ADN fongique :

La détection d'ADN de levures à partir du sang pour diagnostiquer les candidémies a fait l'objet de nombreuses publications. Une méta-analyse portant sur diverses techniques de PCR a chiffré la sensibilité et la spécificité globales à 95% et 92% respectivement. Dans une étude réalisée chez des patients atteints de CI (candidémies, candidoses profondes ou infections mixtes), la PCR du plasma ou du sérum était de sensibilité plus élevée que le β 1-3 d glucane pour le diagnostic des CI (80% contre 56%), par contre la spécificité était comparable (70% contre 73%).

Des tests sont également commercialisés sur le marché, tels que la PCR multiplex Light-Cycler® Septifast Test (Roche) qui détecte également des bactéries et le T2 Candida (T2Biosystems) fraîchement ratifié par la FDA et combinant la PCR et la résonance magnétique. Ces 2 tests permettent la détection des cinq espèces majeures de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*).

Cependant, le coût et le manque de standardisation des techniques et d'études prospectives multicentriques représentent toutefois un obstacle à l'utilisation de la PCR qui n'est pas recommandée pour diagnostiquer les candidoses invasives, il ne semble pas y avoir de consensus à l'heure actuelle.(13)

2. Généralité sur la PCT :

2.1 Historique :

Depuis 1968, les dosages de la calcitonine sérique sont utilisés pour diagnostiquer le cancer médullaire thyroïdien héréditaire et sporadique. Une augmentation de calcitonine est également observée dans d'autres pathologies néoplasiques (en premier lieu le cancer du

poumon à petites cellules), mais aussi dans des maladies non cancéreuses telles que les pancréatites aiguës, les brûlures étendues, les méningites, les pneumonies.(16)

Après avoir découvert que la calcitonine est dérivée d'un précurseur appelé pro calcitonine (PCT), sa séquence a été déterminée en 1984 à partir d'ARN messagers (ARNm) extraits d'une tumeur thyroïdienne , à l'institut Gustave Roussy (Villejuif, France) une équipe a élaboré des anticorps spécifiques de régions éloignées de cette molécule pour aboutir à un dosage immunoradiométrique de la PCT(16).

En 1991, une équipe de médecins militaires a évalué le dosage de PCT chez des grands brûlés avec ou sans lésions d'inhalation et a constaté une augmentation significative de la PCT dans le sang des patients atteints de sepsis sévère (étude non publiée, mais rapportée)(16)

En 1993, la PCT des enfants atteints de méningites et d'autres infections graves a été mesurée, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris. Les résultats ont montré de façon spectaculaire que la PCT était élevée dans les infections bactériennes, cependant elle restait normale dans les infections virales(16,17)

Depuis cette étude princeps, de nombreux autres travaux sont venus renforcer la PCT dans son rôle de marqueur spécifique des infections bactériennes ou parasitaires sévères en pratique clinique. En effet , le paludisme et certaines infections fongiques systémiques, sont associés à une augmentation de la PCT (17)

2.2 Définition et structure :

La PCT (prohormone de la calcitonine) est une hormone polypeptidique constituée de 116 acides aminés, d'un poids moléculaire égal à 12 793 k Da, qui est successivement clivée dans les cellules neuroendocrines (cellules C de la thyroïde, tissus pulmonaire et pancréatique), afin d'aboutir à trois molécules :

- 1-La calcitonine (CT), qui est composée de 32 acides aminés (de l'acide aminé numéro 60 à 91) représente la partie intermédiaire.

2-La katalcalcine (KC), contenant 21 acides aminés résidus de l'extrémité carboxy-terminale (de l'acide aminé numéro 96 à 116).

3-L'aminoprocaltionine constituée de 57 acides aminés et également appelée PAS 57.elle correspond à la partie N-terminale.

Ce clivage enzymatique (figure 9) est assuré par une enzyme appelée la dipeptidylpeptidase IV qui coupe les peptides qui se terminent par H₂N-X-Pro (18,19)

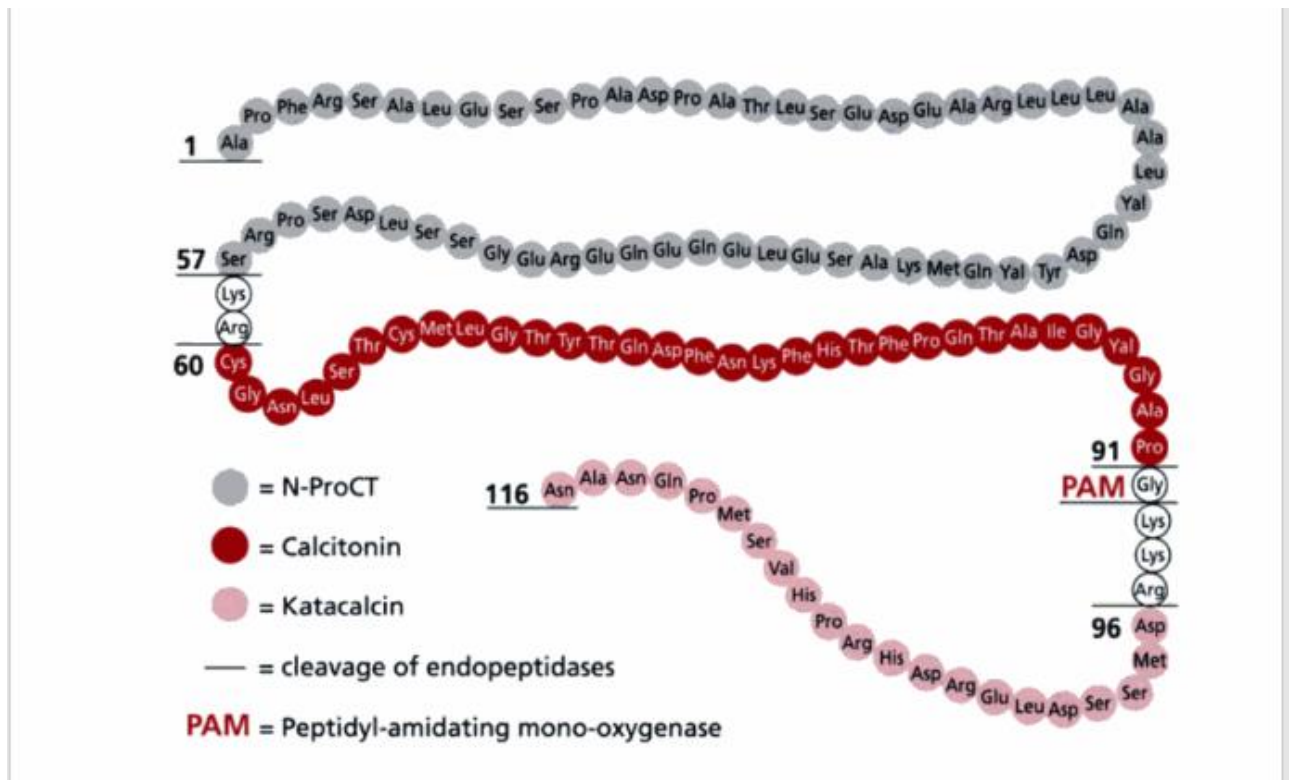


Figure 9:structure de la PCT (19,20)

La calcitonine et par suite son précurseur, la PCT, est codée par, le gène CAL-I , l'un des gènes CALC. La structure de ce gène est située sur le bras court du chromosome humain 11p15.4. Il est décrit par 6 exons séparés par 5 introns. Selon les cellules, thyroïdiennes ou neuronales , Ce gène code, pour le premier précurseur de la calcitonine ou celui du CGRP-I (Calcitonin gene -related peptide- α)(19)

2.3 Rôles et propriétés biologiques :

Chez les sujets sains la PCT n'a pas de rôle physiologique connu autre que celui d'agir comme précurseur de calcitonine. Dans le cas d'une inflammation systémique (qu'elle soit d'origine infectieuse ou non) le rôle exact de la PCT au sein de la cascade inflammatoire n'est pas totalement élucidé, mais la PCT semble être plus qu'un simple médiateur. Elle paraît avoir un rôle physiopathologique.(21)

Il existe des arguments expérimentaux pointant vers un effet néfaste de la PCT. En effet, deux études ont été réalisées chez des animaux, l'une chez le hamster et l'autre chez le porc, dans un modèle expérimental de péritonite, ces études ont montré que l'injection de PCT augmente la létalité des animaux. À l'inverse, l'administration d'anticorps anti- PCT réduit presque systématiquement la mortalité par septicémie, que les anticorps ont été administrés à titre prophylactique une heure avant l'infection intra-péritonéale ou à titre thérapeutique 24 heures après l'infection(22). La PCT peut interférer avec les cytokines pro-inflammatoires dans la libération de NO par les NO synthétases inductibles(21)

2.4 Physiopathologie :

2.4.1 Biosynthèse

La biosynthèse de la PCT et de la calcitonine commence par un précurseur, qui est la préprocalcitonine, c'est une protéine composée de 141 acides aminés (PM : 16000), produite suite à la transcription du gène CALC-I. Les 25 premiers AA de cette molécule fournissent un signal qui facilite la liaison de la protéine au réticulum endoplasmique. Ce peptide signal est ensuite clivé par une endopeptidase et la protéine qui reste est la PCT. Les AA polybasiques localisés dans les régions 83-84 et 117-120 représentent des sites d'actions enzymatiques protéolytiques conduisant à la libération des divers produits de clivage de la PCT : la N-PCT : l'aminoprocitonine, qui constituerait sa partie bioactive, constituée de 57 AA (23), la calcitonine (32 AA), la katacalcine (21 AA) et leurs combinaisons (19)

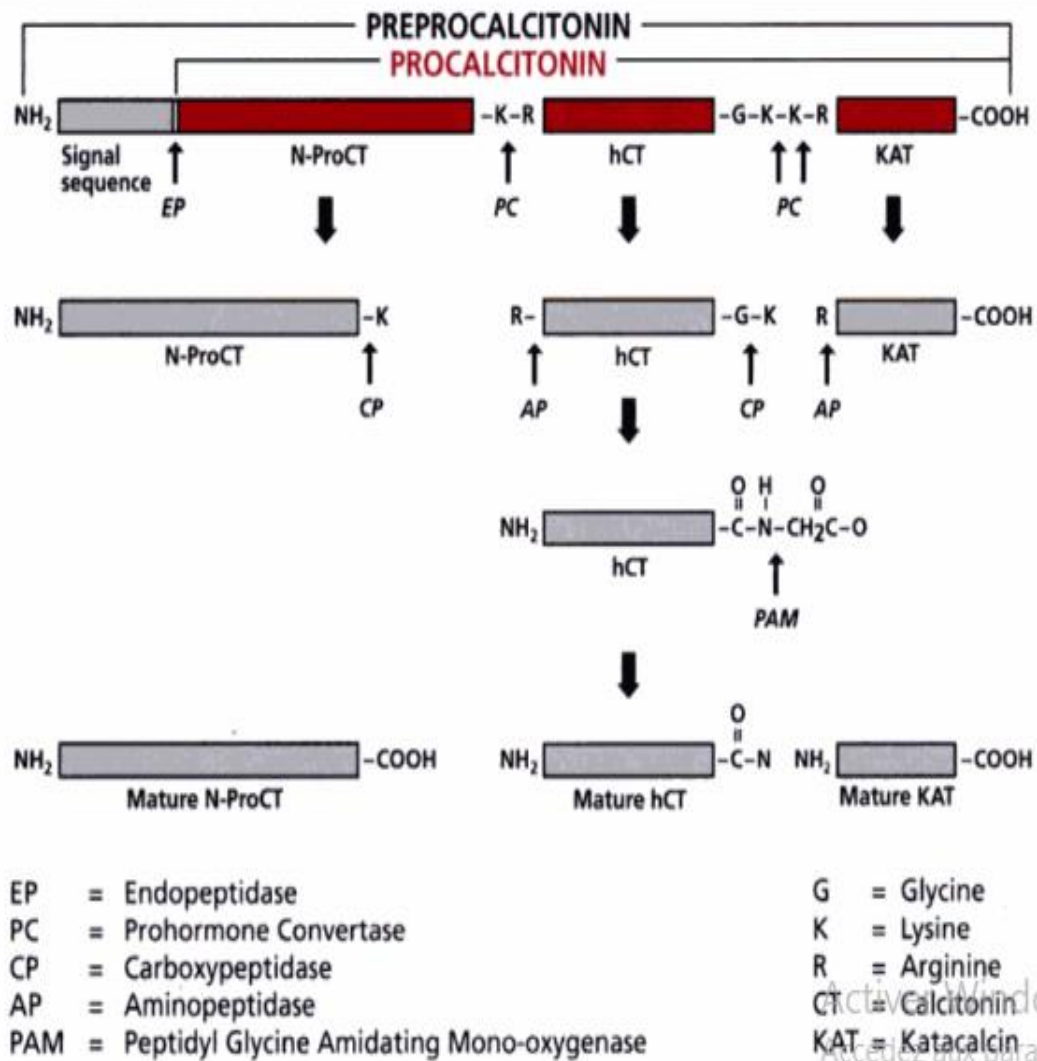


Figure 10: biosynthèse de la PCT et maturation de la calcitonine (19)

2.4.2 Lieu de synthèse :

En principe, la PCT est synthétisée par les cellules C de la glande thyroïdienne. Les sites de synthèse de la PCT en cas d'infection et/ou d'inflammation ne sont pas totalement élucidés. Lors des infections sévères, la PCT est possiblement sécrétée par des cellules extrathyroïdiennes(21). En effet, une PCT sérique élevée a été rapportée chez des sujets infectés thyroïdectomisés permettant raisonnablement d'éliminer une synthèse thyroïdienne au cours d'une septicémie.(22)

Des études in vitro et in vivo ont démontré la présence d'ARNm ou de PCT elle-même dans les cellules mononucléées du sang circulant ainsi que dans la plupart des tissus, en y incluant les adipocytes. Une étude expérimentale de modèle de septicémie appliquée sur des babouins hépatectomisés a rapporté que ces animaux ne produisaient pas la PCT, ce qui suggère que le parenchyme hépatique pourrait être un facteur déterminant.(22)

2.4.3 Cinétique et élimination:

La procalcitonine est indétectable pendant les premières heures de l'infection. Elle le devient environ la quatrième heure, ce qui en fait le marqueur le plus précoce de la phase aiguë(23)

La demi-vie de la PCT a été déterminée après injection d'endotoxines d'E. Coli à des sujets sains. Il en résulte une augmentation rapide et transitoire du TNF- α et de l'IL-6, ainsi qu'une augmentation modérément soutenue de la PCT, celle-ci apparaît en 3 à 4 heures dans le sang puis augmente rapidement, atteint un plateau vers la 6^e heure, et reste élevée pendant au moins 24 heures avant de décliner(24). On comprend toute l'importance de ce maintien d'une concentration sérique anormale montrant que, même 24 heures après la stimulation bactérienne, un événement septique antérieur peut être confirmé.(25) Le taux de PCT chute de 50 % toutes les 24 heures et revient à la normale en une semaine(24)

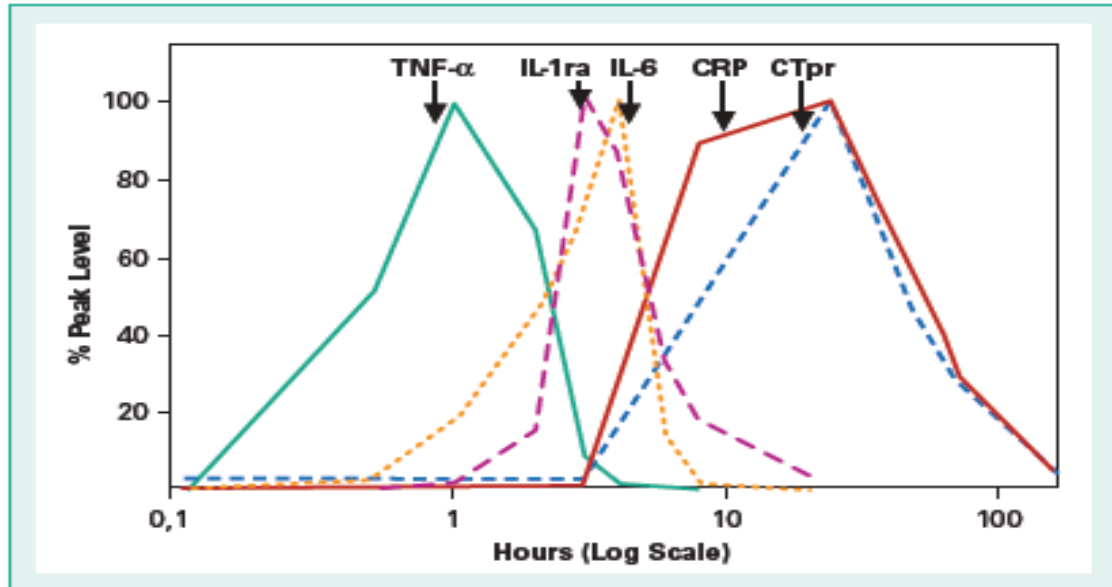


Figure 11: Schématisation de la sécrétion en % et des valeurs maximales de différents biomarqueurs de l'inflammation après injection d'une endotoxine bactérienne(24)

2.4.4 Relation cytokine-PCT :

Les endotoxines bactériennes et les bactéries sont capables de provoquer la libération systémique de PCT. Chez des volontaires sains, il existe une élévation significative de la PCT quatre heures après l'injection d'endotoxine suivie d'un plateau d'une durée de 8 à 24 h. Cette cinétique a été rapportée lors d'un choc septique iatrogène provoqué par *Acinetobacter baumannii*. Permettant ainsi à la PCT de se représenter comme un « marqueur spécifique d'infection bactérienne ». Néanmoins, il existe une interaction entre les cytokines et la libération de PCT. L'existence d'endotoxémie ou d'infection n'est pas obligatoire pour déclencher la libération de PCT. En effet, chez des sujets sains, le pic de PCT était précédé de pics de TNF et d'IL-6. Une simple injection de cytokines pro-inflammatoires (en particulier TNF et d'IL-6) peut mener à la libération de PCT. L'IL10, une cytokine anti-inflammatoire, ne possède pas cette propriété. Enfin, les taux de PCT étaient corrélés avec les taux de TNF et d'IL-6. Par conséquent, quel que soit le phénomène déclenchant, les cytokines libérées peuvent stimuler une libération secondaire de la PCT. Cela pourrait expliquer les cas de PCT

élevés notés lors de réponses inflammatoires systémiques en l'absence d'infection.(21)

L'intérêt potentiel de la PCT à différencier une infection d'une inflammation ne pourrait être élucidé que par l'étude de sa cinétique d'évolution. En effet, même si les cytokines peuvent induire la libération de PCT, les taux de PCT mesurés sont apparus plus faibles que lors d'une stimulation par l'endotoxine bactérienne(21)

2.5 Techniques de dosage et seuil décisionnel :

2.5.1 Indications :

La PCT est un :

- Marqueur distinctifs d'infection et d'inflammation
- Marqueur pronostique et d'efficacité thérapeutique dans les infections sévères
- Marqueur d'infections bactériennes sévères, lié à la gravité de l'infection (26)

Son dosage est principalement indiqué dans les cas suivants :

- Suspicion d'infection des voies respiratoires inférieures (seuil de PCT 0,1- 0,25 µg/L). Si un patient se présente très précocement, qu'une infection pré-test est probablement élevée, et que la PCT > 0,1 µg/L, il est conseillé de confirmer la PCT à H12.
- Suspicion de septicémie sans point de rapport infectieux (seuil de PCT entre 0,25 et 0,5 µg/L) : intérêt particulier pour les sujets âgés non fébriles. Une PCT élevée, justifie la réalisation d'un scanner afin de rechercher un foyer infectieux profond.
- Stratification pronostique d'un état septique (seuil : 5 µg/L) : au-dessus de ce seuil, les patients doivent être surveillés.
- Détermination de la durée de l'antibiothérapie : l'utilisation de la PCT en unités de soins intensifs, services de médecine et de réanimation est recommandée, particulièrement dans les infections respiratoires basses. (ne pas doser la CRP).(27)

- Diagnostic précoce d'une infection bactérienne néonatale (en tenant compte du pic physiologique à la naissance) et la détection prénatale d'une transmission infectieuse materno-fœtale (nouveau-né <3j)
- Diagnostic positif ou surtout élimination de l'origine bactérienne d'une infection à une valeur inférieure à 0.20 ng/ml (en cas de contradiction clinico-biologique un contrôle après 6 à 24h est recommandé).(26)

2.5.2 Les contres indications :

- Dans les infections typiques : pyélonéphrite, pneumonie franche lobaire aiguë typique ou érysipèle.
- dans les indications « inflammatoires » : notamment chez les patients présentant des douleurs abdominales, un syndrome d'appendicite (la CRP doit être privilégiée)(27)

2.5.3 Phase pré-analytique :

In vitro, La PCT a montré qu'elle est peu dégradable au fil du temps (après 24 heures : perte de 12,3 % à +25 °C et de 6,3 % à +4 °C) et à -20 °C elle reste intacte pendant une durée de 48 mois.

Les cycles de congélation/ décongélation n'induisent presque pas la diminution de la PCT (< 2 % après 3 cycles).

La PCT peut être dosée indifféremment sur plasma hépariné , EDTA ou sérum ; elle est de 4,1 % plus élevée dans les échantillons artériels que dans les échantillons veineux(28)

2.5.4 Phase analytique :

A la fin d'année **2010**, 7 types de dosage de la PCT étaient disponibles :

- Un test unitaire semi-quantitatif (avec un seuil de détection de 0,5 ng/ml) : Brahms PCT™
- Une méthode manuelle quantitative : BRAHMS PCT sensitive LIA™ (référence) : sensibilité fonctionnelle = 0,03 ng/ml ;

- Cinq méthodes automatisées : sur Kryptor™ (technologie TRACE), Liaison™ (immunoluminométrie), Vidas™ (fluorescence), Elecsys™ (chimiluminescence), Advia Centaur™ (fluorescence). Toutes ces méthodes ont une limite de détection et une sensibilité fonctionnelle très faible (respectivement de 0,02 - 0,05 ng/ml et 0,05-0,09 ng/ml), un peu moins basse pour le Liaison™ (respectivement 0,1 et 0,30 ng/ml). Un contrôle de qualité externe a été mis en place par Probioqual : les coefficients de variation (CV), de l'ensemble des techniques combinées, sont < 8 % et, par technique, < 5 % (26)

2.5.4.1 Méthode semi-quantitative : Brahms PCT™

- Principe :

Il s'agit d'une méthode immunochromatographique dans laquelle au moins 0,2 ml d'échantillon de sérum ou de plasma retrouve au niveau de sa zone de dépôt, un traceur composé d'anticorps monoclonaux murins antikatacalcine (partie carboxy terminale de la PCT) alliés à de l'or colloïdal. Ces anticorps se lient au PCT de l'échantillon. Ce complexe ainsi formé va migrer par phénomène de capillarité et passe par la suite au niveau d'une bande où sont fixés des anticorps polyclonaux de mouton anticalcitonine (la partie centrale de la PCT) , ces derniers vont s'attacher à nouveau avec la PCT de l'échantillon pour réaliser une forme « sandwich ». L'oxydation de l'or colloïdal donne une coloration rouge, d'intensité proportionnelle à la concentration de PCT dans l'échantillon. L'ensemble, appelé PCT-Q et existe sous la forme d'une «savonnette » (figure 12).(29)



Figure 12: kit de PCT-Q comprenant la savonnette et l'abaque de lecture (29)

- Résultats et interprétations :

La lecture se réalise après 30 minutes en comparant visuellement l'intensité colorimétrique à un abaque semi-quantitatif (< 0,5 ng/ml, 0,5 - 2 ng/ml, 2 - 10 ng/ml et > 10 ng/ml).(29)

Il y ' a trois résultats possibles:

- Aucune bande ou seule bande de contrôle visible : les tests sans bande de contrôle sont invalides et ne peuvent pas être évalués.
- Seulement la bande de contrôle qui est visible : les tests ne montrant qu'une bande de contrôle sont considérés comme négatifs. La concentration de PCT est <0,5 µg/L.
- Les deux bandes de contrôle et de test visibles : Ces tests sont validés positivement(30)

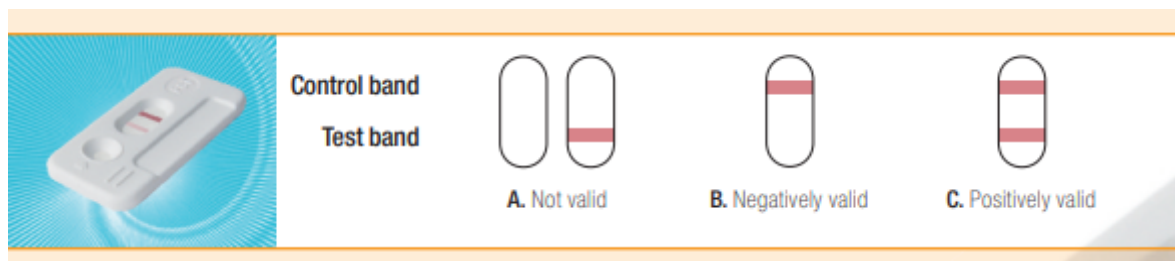


Figure 13: interprétations des résultats du test Brahms PCT™(30)

La fiabilité de ce type de dosage est assez bonne : seule 15 % des dosages de PCT-Q sont en désaccord avec ceux obtenus par des méthodes quantitatives dans de rares études pédiatriques déclarées sur ce sujet. À noter que ces écarts sont plus fréquents dans la zone qui intéressent les pédiatres, c'est-à-dire autour de 0,5 ng/ml, où il est difficile de comparer l'intensité colorimétrique du test à celle de l'abaque (29)

- Avantages et limites :

Cette méthode a l'avantage d'être rapide, mais son majeur inconvénient est le fait d'être semi-quantitative, ce qui rend l'interprétation hasardeuse des valeurs basses ou moyennes.

2.5.4.2 Méthode manuelle quantitative : BRAHMS PCT sensitive LIA™

C'est une méthode, qui permet d'obtenir des résultats en deux heures avec une limite de détection de 0,3 ng/ml [25]. Elle se base sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux s'attachant à la PCT au niveau de deux sites distincts. Le premier anticorps (QN 05), fixé à la surface du tube, se dirigeant contre la séquence 96-106 de la procalcitonine située dans la région katacalcine. Le second anticorps, dirigé contre la séquence 70-76 de la PCT au niveau de la région calcitonine, est marqué avec un traceur luminescent : l'ester d'acridinium. Durant l'incubation, les deux anticorps réagissent avec la PCT pour donner un «complexe sandwich».

A la fin de la réaction, l'excès du traceur est éliminé du tube par lavage. La quantité de traceur qui demeure, est proportionnelle à la quantité de PCT contenue dans l'échantillon, est mesurée par immuno-luminométrie(31).

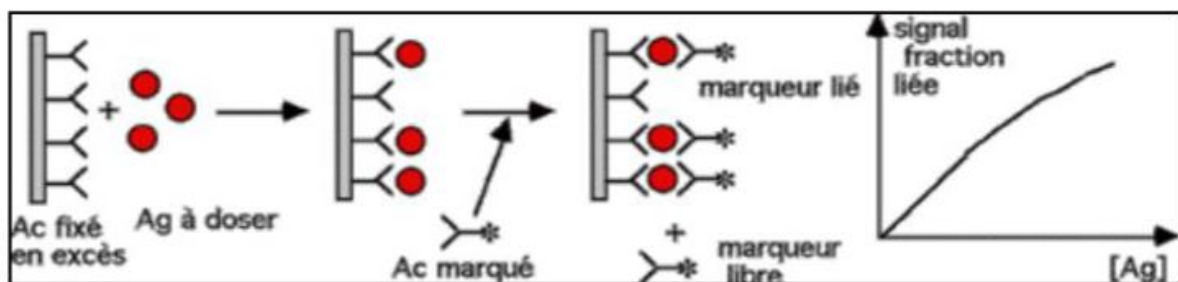


Figure 14: schéma illustrant la technique d'Immuno-luminométrie (31)

2.5.4.3 Les méthodes automatisées :

2.5.4.3.1 Immunodosage en phase homogène : KRYPTOR (BRAHMS)

✓ Principe :

C'est un test automatisé quantitatif Kryptor (BRAHMS) reposant sur un dosage immunologique en phase homogène, (technique sandwich) appliquant la technologie TRACE qui s'appuie sur un transfert d'énergie non radiatif amplifié entre un donneur et une molécule accueillante, résultant d'une réaction immunitaire isolée. Cela permet des mesures en phase homogène.

✓ Avantage :

-Mesures très précises

-Reproductibilité excellente

-Courte durée d'incubation

-L'évaluation prédictive des résultats finals permet des « dilutions intelligentes » qui fait gagner du temps

-Aucune étape de séparation et peu de déchets liquides(31)



Figure 15: Photo appareillage du BRAHMS KRYPTOR (31)

2.5.4.3.2 Essai automatisé : LE LIAISON (BRAHMS) :

✓ Principe :

Le test LIAISON BRAHMS PCT est un immuno-dosage par chimiluminescence (CLIA) déterminant la PCT dans le sérum et le plasma humain sur des analyseurs automatisés à accès aléatoire LIAISON et LIAISON XL (DiaSorin). Se réalise en deux étapes à l'aide de deux anticorps monoclonaux très spécifiques différents pour le revêtement de la phase solide (particules magnétiques) et pour le traceur (anticorps monoclonal anticalcitonine, marqué à l'isoluminol.)

✓ Avantage et limites :

La rapidité d'obtention des résultats avec une limite de mesure de l'ordre de 0,04 µg/l et une plage de mesure de 0,02 à 100 µg /l est le plus important avantage de ce test. Cependant, comme pour le LIA, on constate qu'il a une sensibilité fonctionnelle faible avec une limite de détection à 0,3µg/l une plage de mesure de 0,1 à 500 µg/l.(31)



Figure 16: Photo de LIAISON BRAHMS PCT (31)

2.5.4.3 Dosage immuno-enzymatique : VIDAS (BRAHMS)

Il s'agit d'un test de fluorescence enzymatique (ELFA) pour le dosage de la PCT dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) une étape en sandwich en utilisant une détection de fluorescence finale (ELFA) sur un appareil VIDAS (bioMérieux). La présente technique se caractérise par un temps d'incubation de 20 min et une limite de quantification (LoQ) de l'ordre de 0,05 µg/l et une limite de détection (LoD) de l'ordre de 0,03 µg/l ,ainsi qu'une plage de mesure allant de 0,05 jusqu'à 200 µg/l.(31)



Figure 17: Instrument de VIDAS BRAHMS (31)

2.5.4.3.4 Dosage en électrochimiluminescence : ELECSYS (BRAHMS) PCT

Il s'agit d'un immunodosage par électro-chimiluminescence (ECLIA) pour la détection de la PCT dans le sérum ou le plasma humain sur les analyseurs automatisés d'immuno-analyse Roche Elecsys, Modular et Cobas e (e601, e602 et e411). Cette technique se caractérise par un temps d'incubation de 18 min et une LoQ de l'ordre de 0,06 µg/l et LoD ≤ 0,02 µg/l ,ainsi qu'une plage de mesure de 0,05 à 200 µg/l.(31)



Figure 18: Instrument Elecsys-Cobas (ROCHE) (31)

2.5.4.3.5 Dosage immunologique par chimiluminescence : ADVIA Centaur (BRAHMS) PCT :

Il s'agit d'un essai de chimiluminescence (CLIA) pour la recherche de la PCT dans le sérum et le plasma humains sur les analyseurs à accès sélectif ADVIA Centaur XP et ADVIA Centaur CP (Siemens) en une étape à l'aide de trois anticorps monoclonaux (principe sandwich). La technique se caractérise par un temps d'obtention de résultats de 26 min (Centaure CP)/29 min (Centaure XP) et une LoQ inférieure à 0,05 µg/l et LoD ≤ 0,02 µg/l ,ainsi qu'une plage de mesure de 0,02 à 75,00 µg/l(31)



Figure 19: Instrument ADVIA Centaur PCT (BRAHMS) (31)

2.5.5 La phase post-analytique :

2.5.5.1 Valeurs de références :

La PCT est indétectable dans le plasma des sujets sains (< à 0,1 ng /ml) (25) . La valeur moyenne déterminée chez 500 donneurs de sang est de 0,020 ng /ml (0-0,070 ng /ml). À l'inverse des adultes, les nouveau-nés en bonne santé ont des concentrations physiologiques élevées de PCT au cours des 48 premières heures de vie. La libération physiologique de la PCT atteint son maximum de 21 ng /ml 24 à 30 heures après la naissance, la valeur moyenne n'est toutefois que de 2 ng/ml. À partir du troisième jour de vie, les valeurs de référence sont les mêmes que celles des patients adultes.(19)

Tableau III:les valeurs de références de la PCT chez l'adulte et le nouveau-né(32)

Sujet sain adulte	PCT < 0,5 (µg/l)
Nouveau-né : âge (heures)	PCT (µg/l) <
0 - 6	2
6 - 12	8
12 - 18	15
18 - 30	21
30 - 36	15
36 - 42	8
42 - 48	2

2.5.5.2 Variations pathologiques :

Le seuil auquel les valeurs de la pro-calcitonine sont considérées comme significatives dépend de la gravité et de la localisation de l'infection. Par conséquent, ces seuils varient en fonction d'une pathologie à une autre, ce qui crée des problèmes d'interprétation. Ainsi, les seuils décisionnels en réanimation peuvent être plus grandes (2-5 ng/ml), alors qu'aux urgences les seuils diagnostiques sont de l'ordre de 0,2-0,5 ng/ml et les seuils pronostiques de 2,5-10 ng/ml.

Les seuils peuvent être évalués selon les risques encourus par le patient:

- PCT < 0,1 ng/ml : normal
- 0,1 < PCT < 0,5 ng/ml : faible risque de sepsis grave
- PCT > 2 ng/ml : risque élevé de sepsis grave.(23)

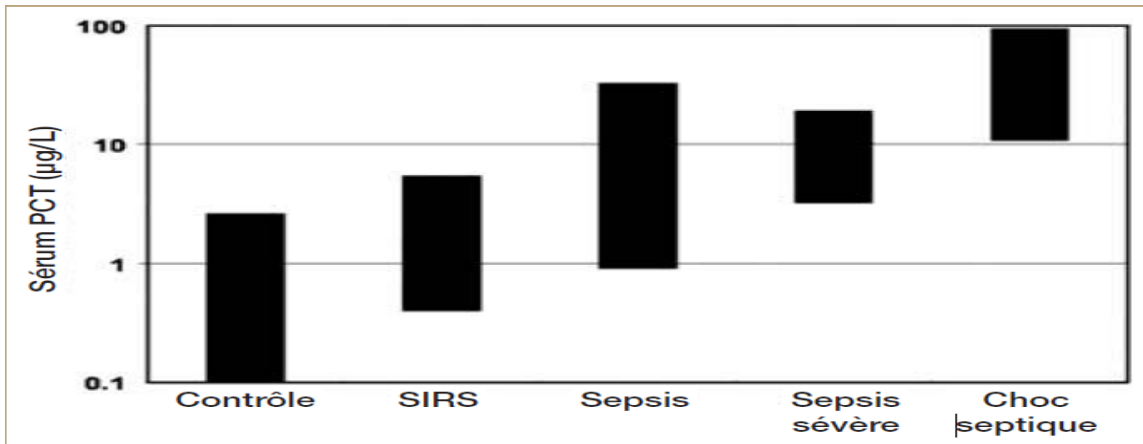


Figure 20: valeurs du dosage de la PCT dans les syndromes inflammatoires et septiques (23)

2.5.5.3 Limites de dosage :

2.5.5.3.1 Les faux positifs :

Avant de considérer un dosage de PCT comme faux positif, il est important d'exclure formellement les foyers infectieux cliniquement non évidents. Il existe également des situations cliniques non infectieuses liées à une augmentation de la PCT. Cette réactivité de ce marqueur peut s'expliquer tantôt par un mécanisme physiopathologique impliquant le TNF- α , tantôt par l'implication des cellules C de la thyroïde ou de cellules qui leur sont étroitement liées par leur origine embryologique.

Le premier cas de figure pourrait expliquer l'augmentation de la PCT au cours du syndrome d'activation macrophagique, de la maladie de Kawasaki, du coup de chaleur, dans les tous premiers jours du polytraumatisé ou après administration de l'orthoclone OKT3 après une transplantation d'organes.

La deuxième hypothèse pourrait expliquer l'élévation du marqueur dans certains carcinomes du poumon à petites cellules ou cancers médullaires de la thyroïde.

De plus, il semble que d'autres voies de stimulation de la synthèse de PCT existent, comme en témoigne l'élévation de ce marqueur dès les premiers jours chez le grand brûlé (et ceci sans TNF- α détectable ni infection documentée) ou chez le nouveau-né dans son premier jour d'existence. De même, une étude portée sur des patients ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a montré des valeurs médianes de PCT de $3,7 \pm 6,6$ ng/ml le premier jour de fièvre lors des réactions de rejet du greffon contre l'hôte. Ainsi, une étude a rapporté une augmentation de la PCT (généralement inférieure à 2 ng/ml) dans une cohorte de 22 patients atteints du syndrome d'hyper-IgD.

L'insuffisance rénale chronique non terminale n'affecte pas les valeurs de référence de PCT. En revanche, les insuffisants rénaux en stade préterminal ou bénéficiant de séances d'hémodialyse à répétition ont des valeurs de PCT comprises entre 0,5 et 1,5 ng/ml en dehors de tout contexte infectieux. Il a été suggéré d'adopter une valeur seuil de 1,5 ng/ml dans cette population.

Enfin, une observation rapporte un dosage faussement positif de la PCT par la méthode PCT-Q, l'hypothèse était que la présence d'anticorps anti-animaux dans le sérum d'un patient (ancien berger) interférant avec le test semi-quantitatif mais pas avec le test immunoluminométrique. (33)

2.5.5.3.2 Les faux négatifs :

La PCT est principalement un marqueur d'infections bactériennes et parasitaires sévères. Cela signifie que les infections locales ne sont pas toujours accompagnées d'une augmentation significative de ce marqueur (abcès des tissus mous, des médiastinites ou d'appendicite aiguë non compliquée)(33). Il existe également un risque de faux négatif lors d'une infection bactérienne se situant dans les 3-4 heures qui précèdent la production sérique de la procalcitonine(23)

Dans certains types d'infections localisées tels que les pneumonies communautaires ou les pyélonéphrites aiguës, la PCT manque généralement de sensibilité. Or, il faut mentionner que les études publiées ont utilisé le dosage par immunoluminescence dont la sensibilité fonctionnelle (0,3 ng/ml) interdit l'utilisation d'un seuil de positivité de l'ordre de 0,2 ng/ml. Cependant, ce seuil de 0,2 à 0,3 ng/ml semble être le plus approprié en pathologies infectieuses respiratoires. De plus, la problématique pour ce qui est des études sur les pneumopathies est en général le manque de documentations bactériologiques, ce qui n'exclut pas la possibilité que certaines soient d'origine virale. Bien que la PCT n'ait pas de sensibilité dans ce contexte, sa spécificité est bonne. Chez les adultes, la sensibilité démontrée est de 61 % et la spécificité de 92 % pour le diagnostic de pneumopathie bactérienne avec un seuil à 0,5 ng/ml (contre 94 et 33 % respectivement pour la CRP à un seuil de 50 mg/l).

La PCT a l'aspect d'augmenter plus fréquemment lorsque la bactérie en cause est un pyogène que lorsqu'elle est atypique ou intracellulaire. Certaines infections en particulier celles causées par des bactéries intracellulaires ne sont pas associées à PCT accrue, en plus de certaines pneumopathies atypiques, c'est le cas de brucellose, borréliose de Lyme et de tuberculose.

Une condition particulière peut expliquer un résultat faussement négatif de PCT est la présence d'une antibiothérapie efficace au moment du test. En effet, chez un patient sous antibiothérapie, compte tenu de la cinétique de déclin du marqueur, la PCT peut se normaliser très rapidement avant même la disparition de la fièvre dès lors que cette antibiothérapie est active sur la bactérie causale. Cette spécificité doit être prise en compte et en effet, il est difficile d'interpréter un résultat négatif de PCT est en point de vue diagnostic chez des patients sous antibiotiques. Ainsi pour une population adulte, il a été rapporté que pour un seuil de 0,5 ng/ml la sensibilité de la PCT pour le diagnostic d'infection systémique varie de 14 à 39 % respectivement selon que les patients étaient ou non déjà traités par antibiotiques à leur admission aux urgences.

Enfin, la négativité d'un test est directement liée au seuil de positivité que l'on s'est donné. Ce seuil varie selon le mode d'étude et l'utilisation diagnostique ou pronostique du marqueur.(33)

2.6 Applications cliniques du dosage de la PCT :

2.6.1 Valeur diagnostique :

Le diagnostic différentiel entre infection bactérienne ou parasitaire et infection virale est difficile et ni les critères cliniques, ni la numération sanguine ni le dosage de la CRP ne sont suffisamment discriminants pour poser ce diagnostic. La PCT sérique augmente lors des infections bactériennes, parasitaires et fongiques mais pas lors des infections virales ou des états inflammatoires non infectieux, ce qui en fait son intérêt. Depuis sa découverte en 1993, de nombreuses études ont été rapporté confirmant la spécificité de la PCT dans les infections bactériennes. En 2004, une méta-analyse de la littérature retrouvait une sensibilité à 88 % et une spécificité à 81 % pour le diagnostic d'infection bactérienne. Pour un seuil de 0,5 ng/ml, Delevaux et coll. rapportent une sensibilité de 65 % et une spécificité de 98 % pour distinguer les processus inflammatoires non infectieux des infections bactériennes.

L'application de la PCT dans le diagnostic des méningites de l'enfant et de l'adulte se fait principalement dans les cas des méningites à examen direct négatif avec une sensibilité allant de 70 à 100 % et une spécificité de 100 % pour des seuils entre 0,5 et 5 ng/ml.

Dans l'étude ProRESP réalisée par une équipe Suisse chez des patients admis en urgences avec une suspicion d'infection respiratoire basse. Il s'est avéré que la PCT représentait un outil décisionnel pour le lancement d'une antibiothérapie chez ces patients, tout en évitant de traiter les pneumopathies virales ou les affections de l'arbre bronchique. Les auteurs proposent que si cette démarche s'appliquait à la consultation en ville, on pourrait réduire la prescription d'antibiotiques de presque 50%.

La PCT est également un bon marqueur des hémocultures positives montrant une valeur prédictive négative de 98 % avec un seuil de 0,4 ng/ml. Cette constatation peut limiter l'antibiothérapie inutile et la sur-prescription d'hémocultures.(23)

2.6.2 Valeur pronostique :

Ce potentiel a déjà été prouvé lors de l'étude princeps (en 1993), car les enfants les plus gravement infectés étaient également ceux qui présentaient les concentrations de PCT les plus élevées. Depuis, toutes les études publiées sur ce marqueur ont affirmé la corrélation entre la valeur absolue du dosage et le pronostic de l'infection.

De façon similaire, plusieurs auteurs ont élucidé que les taux de la PCT augmentaient progressivement avec la sévérité de l'état septique. Le dosage de PCT est bien meilleur que la mesure du taux de lactates et les seuils généralement acceptés ici sont de 1 à 2ng/ml. Les concentrations sont corrélées aux scores de gravité adoptés en réanimation tel que le score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

En matière de mortalité, les patients atteints d'une septicémie mortelle ont des valeurs de PCT plus élevées que les survivants. Cependant l'étude ProHOSP réalisée récemment annonce que la valeur initiale de la PCT n'est pas prédictive de mortalité et l'analyse de la cinétique de la PCT pendant l'hospitalisation est un facteur très important dans le suivi du patient. Par conséquent, en pratique le dosage de la PCT sera recommandé pour les patients présentant des signes persistants de septicémie. Si la valeur de la PCT reste élevée ou au-dessus de la valeur d'entrée dans le service, des mesures doivent être prises pour rechercher la cause.(23)

2.6.3 Valeur de surveillance de l'antibiothérapie :

La procalcitonine avait tout d'abord été attribuée comme marqueur diagnostique et pronostique dans l'objectif de différencier les infections bactériennes des syndromes inflammatoires ou des infections virales. Ces dernières années, des études internationales ont évalué son rôle dans la surveillance de l'antibiothérapie. À la suite de l'étude ProRESP, l'équipe suisse a élucidé au travers de plusieurs études l'intérêt majeur que l'on pouvait conclure de l'utilisation de ce marqueur.

Dans les pneumopathies communautaires, Les études ProCAP et ProHOSP rapportent une diminution de 65 % de la durée de traitement avec une stratégie impliquant la PCT : quand l'antibiothérapie était guidée par le dosage de PCT, la durée moyenne de traitement était de

5,8 jours contre 12,9 jours dans le côté contrôle .L'étude ProCOLD attestait que l'antibiothérapie guidée par PCT pouvait s'appliquer sur les patients souffrant d'exacerbation de bronchite chronique. Enfin l'étude PART/ProDOC réalisée sur des patients souffrant d'infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, a déclaré que l'on pouvait réduire l'utilisation d'antibiotiques de 75 % en utilisant la PCT.

En se basant sur ces travaux, le forum médical Suisse a publié en 2008 l'organigramme de l'algorithme d'une antibiothérapie dirigée par la PCT (figure 15) dans les infections respiratoires selon les valeurs initiales, de leurs variations et de la progression du tableau clinique.

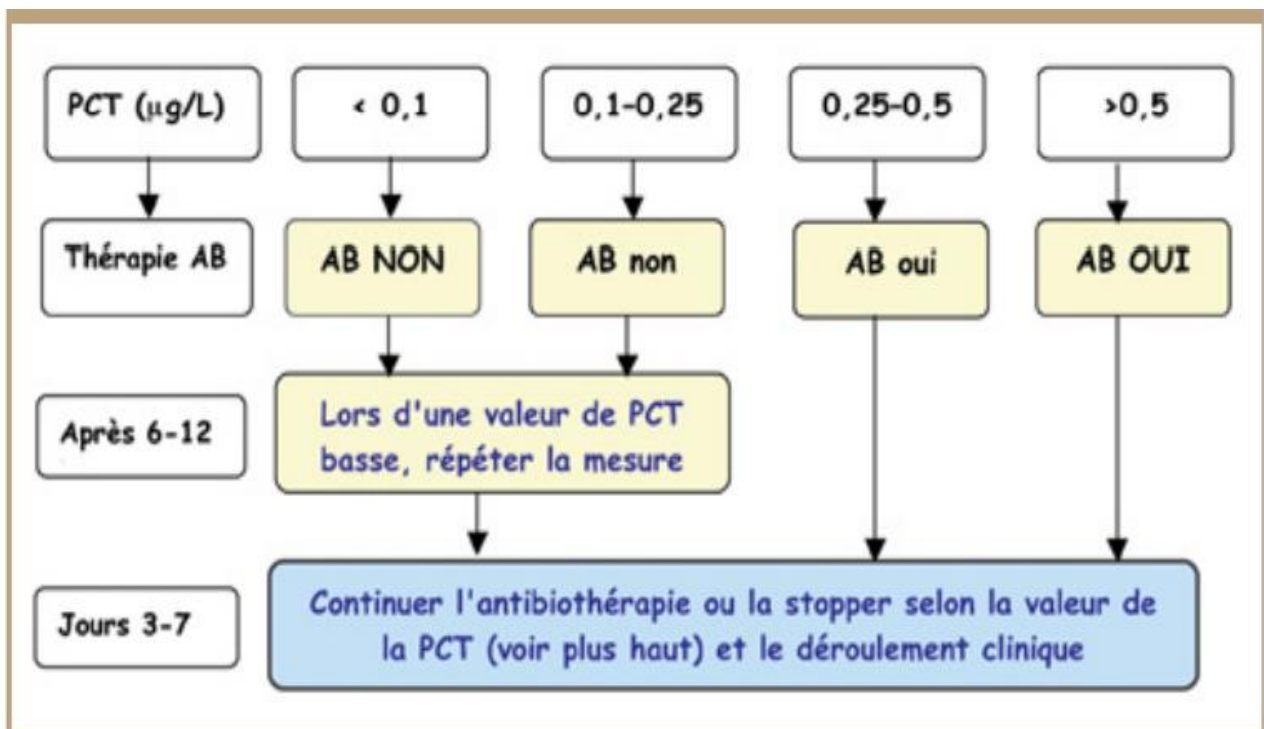


Figure 21: Schéma décisionnel d'antibiothérapie en fonction de la valeur de la PCT(23)

En réanimation, il s'avère que la réduction de la consommation des antibiotiques en appliquant des dosages de la procalcitonine est possible. L'étude Prorata, effectuée en réanimation, avait comme objectif d'apprécier l'intérêt d'une stratégie impliquant la PCT pour abaisser la durée d'exposition aux antibiotiques par rapport à un groupe témoin dans lequel les décisions ont été prises conformément aux recommandations de la littérature. Dans le groupe expérimental, les enquêteurs ont utilisé deux algorithmes, l'un pour commencer l'antibiothérapie, l'autre pour éventuellement la stopper, en prenant en compte la cinétique de décroissance de la PCT. Cette étude a démontré que le dosage quotidien de la PCT, pourrait aider à obtenir une réduction de 23 % de l'exposition aux antibiotiques dans les 28 jours suivant l'inclusion sans effets néfastes pour les patients (pas de différence de mortalité et de récurrences d'infections). D'autres études ont annoncé des résultats analogues dans la prise en charge du septicémie. (23)

Initiation	
PCT < 0,25 ng/mL =	⇒ ATB fortement déconseillé
0,25 < PCT < 0,5 ng/mL	⇒ ATB déconseillé
0,5 < PCT < 1 ng/mL	⇒ ATB conseillé
PCT > 1 ng/mL	⇒ ATB fortement conseillé
Surveillance	
PCT < 0,25 ng/mL	⇒ Arrêt des ATB fortement conseillé
Décroissance ≥ 80 % du pic de concentration de la PCT	⇒ Arrêt conseillé
0,25 < PCT < 0,5 ng/mL =	
Décroissance < 80 % du pic de concentration de la PCT	⇒ Poursuite des ATB conseillée
PCT > ou = à 0,5 ng/mL	
PCT > 0,5 ng/mL	⇒ Changement d'ATB fortement conseillé

Figure 22: Valeurs de suivi de la PCT dans l'étude ProRATA (23)



PARTIE PRATIQUE



IV. Partie pratique :

1. Matériel et méthodes :

1.1 Type, période et lieu de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique contrôlée qui a été réalisée entre le mois de Juin 2021 et Janvier 2022, au laboratoire de Parasitologie Mycologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion :

✓ Critères d'inclusion :

Tous les patients ayant séjourné en réanimation quel que soit le motif d'hospitalisation et qui présentent une fièvre résistant à une antibiothérapie à large spectre.

✓ Critères d'exclusion :

Patients avec pathologies pouvant augmenter la procalcitonine : infections bactériennes sévères, cancers (poumon, thyroïde), insuffisance rénale, brûlés, choc cardiogénique sévère ou prolongé, traitement immunosuppresseur, atteinte hépatique aiguë, chirurgie, polytraumatisé et choc thermique.

1.3 Patients :

S'agissant d'une enquête relevant de la pratique quotidienne, aucun consentement n'était demandé aux sujets hospitalisés. Durant la période d'étude nous avons inclus et classé les patients en fonction des critères de l'EORTC en 3 groupes :

Groupe 1 : patients avec infection fongique « IF » prouvée

Groupe 2 : patients avec infection fongique « IF » probable

Groupe 3 : patients sans infection fongique

1.4 Méthodologie :

Le dosage de la Procalcitonine est réalisé sur MiniVidas®B•R•A•H•M•S (figure 23, 24). Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA Enzyme-Linked Fluorescent Assay). Un premier dosage le jour de la suspicion clinique permet d'avoir une valeur de référence J0, nous avons réalisé un deuxième dosage à la 48ème heure J2, puis tous les deux jours par la suite J4, J6, J8. Nous avons choisi la valeur la plus élevée qui correspond à la PCT max = phase aiguë de l'infection.

Une valeur de PCT ≥ 0.5 ng/ml a été considérée comme positive, le seuil ayant été choisi afin d'être en accord avec la littérature.

Nous avons effectué également la recherche bi-hebdomadaire de l'Ag mannane et des Ac anti Candida (Platelia BioRad®), l'index de colonisation (5 sites) et une Hémoculture fongique (mycosis®) comme ce qui est habituel pour tous les patients de réanimation dans le cadre de leur prise en charge.

Nous avons établi une fiche de recueil des données comportant l'identité du patient, son âge, le sexe, le motif d'hospitalisation, la durée de ventilation, la durée de séjour en réanimation et le statut vital à la sortie de la réanimation ainsi que les différents scores : SAPS II et APACHE II. Trois groupes d'interprétation des valeurs de la PCT ont été considérés : négatives $< 0,1$ ng/ml, faibles de $0,1$ à $0,5$ ng/ml et élevées $> 0,5$ ng/ml.



Figure 23: Automate Mini vidas® Bio Mérieux/IM Alliance (Photo personnelle)



Figure 24: Coffret de PCT (Photo personnelle)

1.5 Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur le logiciel SPSS version 13.0. Les données qualitatives ont été analysées en utilisant le test chi² ou le test exact de Fisher et les variables quantitatives par le test t de Student ou le test U de Mann-Whitney. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue pour la significativité statistique.

2. Résultats et discussion :

Durant la période d'étude, nous avons inclus 49 patients répartis en 3 groupes.

Groupe 1 : patients avec infection fongique prouvée N= 4

Groupe 2 : patients avec infection fongique probable N= 17

Groupe 3 : patients sans infection fongique N= 28.

L'âge moyen de nos patients est de 62 ans [21 - 90 ans], avec une nette prédominance masculine, le sexe ratio H/F étant de 1,44. La durée moyenne du séjour est de 37,4 jours [4-119 jours]. 28 patients avaient un IC < 0,5, donc colonisés et 21 patients avaient un IC $\geq 0,5$ qui est un facteur prédictif de candidoses systémiques. Nous avons retrouvé 4 hémocultures positives. Trois espèces de Candida ont été retrouvées : Candida albicans, Candida glabrata et Candida tropicalis. Concernant les hémocultures, 3 sont positives à Candida glabrata et une positive à Candida albicans.

Le délai moyen entre l'admission et le dosage de la PCT est de 12,7 jours. La moyenne de la PCT est de 3,6 ng/ml [0-56,4 ng/ml].

En fonction des groupes d'interprétation, 21 patients (42,85 %) présentent une PCT franchement positive et 26 patients (53,06 %) un taux négatif de PCT (Tableau IV).

Tableau IV: Répartition des patients en fonction des taux de PCT

Taux de PCT	N (patients)
Négatif (< 0,1 ng/ml)	26
Faible (0,1 – 0,5 ng/ml)	2
Elevé (> 0,5 ng/ml)	21

Chez les 49 patients étudiés, les taux de PCT varient en fonction du statut infectieux qui dépend de l'index de colonisation. En effet, en absence d'infection ou chez les patients uniquement colonisés, la procalcitonine reste normale ou faible, alors que chez les patients avec un index de colonisation en faveur d'une infection systémique, la PCT max est élevée (Tableau V).

Tableau V: Taux moyen de PCT en fonction des index de colonisation

Taux PCT/ IC	< 0,5	≥ 0,5
Négatif	26 pts	0
Faible	2 pts	0
Elevé	0	21 pts

En fonction des critères d'interprétation de l'EORTC, la comparaison des moyennes de la PCT entre le groupe 1 (IF prouvée) et 2 (IF probable) et celle du groupe 3 (IF possible) montre que la différence est très significative ($p < 0,05$) (Tableau VI). En effet, cette moyenne est de 4,96 ng/ml versus 0,65 ng/ml. Ceci confirme que les concentrations de la PCT sont significativement différentes selon qu'il s'agit d'un patient infecté ou colonisé. Par ailleurs, les résultats indiquent un taux de PCT élevé > 2 ng/ml chez les 4 patients ayant fait une candidose systémique confirmée.

Tableau VI: Taux moyen de PCT en fonction des groupes EORTC

Groupe 1 et 2	Groupe 3	p
4,96 ng/ml	0,65 ng/ml	< 0,0001

Le tableau VII décrit la comparaison des taux de PCT en fonction des résultats de l'antigénémie. Ainsi nous avons remarqué que tous les patients qui ont une antigénémie positive ont des taux de PCT élevés. Cependant une antigénémie négative n'exclut pas une infection fongique puisque les taux de PCT sont également élevés pour environ 50 % des patients.

Tableau VII: Taux moyen de PCT en fonction de l'antigénémie

Taux PCT	Antigénémie	
	Négative	Positive
Négatif	20 pts	0
Faible	2 pts	0
Elevé	11 pts	16 pts

Le tableau VIII décrit la comparaison des taux de PCT en fonction de l'évolution des patients. Ainsi, 81,25 % des patients décédés ont un taux de PCT élevés.

Tableau VIII: Taux moyen de PCT en fonction du pronostic

	Bonne évolution	Décès
Négatif	26 pts	2 pts
Faible	4 pts	1 pt
Elevé	3 pts	13 pts

Le tableau IX décrit la comparaison des antigénémies en fonction de l'évolution des patients. Ainsi, seulement 42,8 % des patients décédés ont une antigénémie positive.

Tableau IX: Antigénémie en fonction du pronostic

Antigénémie	Bonne évolution	Décès
Négative	36	4
Positive	6	3

La comparaison des moyennes de la PCT entre le groupe décédés et les patients qui ont bien évolué montre que la différence est très significative ($p < 0,05$) (Tableau X).

Tableau X: Taux moyen de PCT en fonction de l'évolution

Décédés	Bonne évolution	p
6,35 ng/ml	0,45 ng/ml	< 0,0001

Les applications potentielles du dosage de la PCT chez les patients de réanimation sont multiples notamment pour distinguer un état inflammatoire d'un état infectieux ou une infection bactérienne. Son intérêt diagnostique dans les infections bactériennes est ainsi confirmé aussi bien chez le patient immunocompétent qu'immunodéprimé. Par contre très peu d'études ont ciblé les infections fongiques. De plus, la revue de la littérature montre des résultats variables concernant ce rôle de marqueur dans les infections fongiques invasives et en particulier dans les candidoses invasives.(34–38)

Concernant notre étude, chez tous nos patients, les taux de PCT varient en fonction du statut infectieux qui dépend de l'index de colonisation. En effet, en absence d'infection ou chez les patients uniquement colonisés, la PCT reste normale ou faible, alors que chez les patients avec un index de colonisation en faveur d'une infection systémique, la PCT est élevée.

Nos résultats concordent avec ceux de plusieurs autres études qui montrent une augmentation significative de la PCT en fonction de la sévérité de l'infection, avec des taux très élevés lors des chocs septiques et une corrélation très significative : $p = 0,001$.(34–36,38)

Des valeurs de PCT élevées dépassant les 10 ng/ml sont de très mauvais pronostic comme cela a été retrouvé chez 5 patients faisant partie de notre étude et qui sont décédés. Ce résultat est également confirmé par plusieurs auteurs.(34–36,39)

Dans notre étude, on observe une augmentation significative ($p < 0,05$) de la PCT sérique dans les candidoses profondes, puisque dans les groupes 1 (patients avec infections fongiques prouvées) et 2 (patients avec infections fongiques probables) les valeurs sont importantes et significatives, le taux moyen de PCT étant de 4,96 ng/ml, alors que dans le groupe 3 (patients sans infections fongiques) le taux moyen de PCT est de 0,65 ng/ml.

La concentration de PCT était élevée >2 ng/ml pour tous les patients du groupe 1. Elle était au-dessus de ce seuil pour 16 des 17 patients du groupe 2. Tous les patients du groupe 3 avaient par contre une PCT négative.

Tous ces résultats sont confortés par les résultats d'une étude tunisienne qui a inclus 52 Patients et qui a montré une augmentation significative de la PCT en fonction de la sévérité de l'infection et une différence significative entre les taux de PCT qui sont élevés chez les patients avec IF prouvée et les patients colonisés où les taux de PCT sont faibles. Les auteurs concluent enfin dans cette étude qu'en cas de PCT élevée, il faut évoquer une infection bactérienne en première intention et fongique en seconde intention.(37)

Par ailleurs, la comparaison des antigénémies et des taux de la PCT en fonction de l'évolution des patients a montré que la différence est non significative pour l'antigénémie ($p = 0,483$) et significative pour la PCT ($p < 0,0001$). Ce résultat confirme la valeur pronostique de la PCT comme cela a été démontré par plusieurs auteurs (36,37,40). La PCT est plus discriminante que l'antigénémie pour différencier les infections profondes à levures.

Un autre intérêt de la PCT est la surveillance thérapeutique. En effet, son taux diminuerait rapidement sous traitement. A contrario, une concentration élevée de PCT, ou sa persistance, serait un facteur pronostique défavorable. Une étude a montré qu'un groupe de patients chez qui la concentration de PCT ne diminuait pas rapidement après traitement avait présenté une issue fatale, alors que les patients de l'autre groupe où la PCT diminuait rapidement avaient tous survécu.(39)

Actuellement, le principal intérêt du dosage de la PCT est de différencier les infections fongiques, avec des concentrations entre 20 à 200 ng/ml, des infections virales ou autres syndromes inflammatoires, avec des concentrations ne dépassant pas 1 ng/ml.

Ainsi, un marqueur biologique comme la PCT peut être important pour la gestion de ces patients. Notre étude indique que la PCT sérique peut être un marqueur pronostique cliniquement important pour les infections fongiques systémiques. L'analyse statistique a montré que la différence de taux moyens de PCT, était significative entre les deux groupes de patients décédés et ayant bien évolué. Le suivi quotidien de l'évolution de la PCT nous aurait certainement permis de déterminer à quel jour se situe le pic de la PCT qui est associé aux complications cliniques de l'infection fongique mais pour des contraintes financières mais également de lourdeur de ce suivi nous n'avons pas pu le réaliser. Ceci fera l'objet d'une étude ultérieure sur une série plus importante.

En réanimation, la PCT n'apparaît pas être le marqueur diagnostique absolu d'infection fongique, mais ce marqueur n'existe probablement pas. La libération de PCT s'intègre dans la réponse de l'hôte à l'agression. Toute situation générant une inflammation avec retentissement systémique semble être la source d'une élévation de la PCT. Malgré tout, sur la base des données récentes, cette pro hormone apparaît actuellement être parmi les meilleurs marqueurs biologiques disponibles. De plus, son dosage est l'un des plus simples et des plus rapidement disponibles.

Son intérêt pronostique dès l'admission et au cours du traitement, en présence ou non d'une infection, semble ressortir de l'ensemble des études. Sa valeur diagnostique pour la détection d'une infection fongique paraît être l'une des plus spécifiques. Toutefois, l'interprétation diagnostique de ce polypeptide est difficile et nécessite de prendre en compte le retentissement systémique de l'infection et/ou la présence d'un état inflammatoire sous-jacent. Ainsi, face à une hyperthermie isolée des taux de PCT $< 0,5$ ng/ml n'excluent pas une infection localisée débutante. Face à une réponse systémique généralisée, des taux de PCT compris entre 0,5 et 2 ng/ml (voir entre 0,5 et 5 ng/ml), peuvent être le témoin de la seule réponse inflammatoire. À l'inverse, en l'absence de pathologie sous-jacente à l'origine d'une inflammation, il convient de considérer ces taux comme évocateurs d'infection. Quel que soit le contexte inflammatoire sous-jacent, des taux de PCT > 5 ng/ml orientent vers une infection fongique ou bactérienne génératrice ou associée aux manifestations systémiques. L'utilisation du dosage de la PCT en réanimation comme marqueur d'orientation vers une infection, comme marqueur de gravité initiale et d'évolution sous traitement et comme élément

pronostique, paraît donc intéressante en pratique courante. Il convient toutefois d'utiliser des dosages répétés et de ne pas dissocier les résultats de la PCT du contexte clinique et des autres paramètres biologiques.

Cependant, son rôle en tant que marqueur de survenue d'une infection nosocomiale, en réanimation, reste à évaluer sur des séries plus importantes. De nombreuses études sont encore nécessaires du point de vue expérimental et clinique, afin d'utiliser au mieux cette nouvelle molécule.

Enfin, une récente méta-analyse basée sur la revue de 8 études représentant 474 patients admis en unités de soins intensifs, confirme l'intérêt du dosage de la PCT dans de telles situations.(41) En effet, dans cette méta-analyse, les auteurs ont inclus les études prospectives et rétrospectives, de cohorte et cas témoins, ayant inclus le dosage de la PCT et uniquement les patients avec IFI prouvée et probable. Ont été exclus les cas clinique, séries de cas, revue de la littérature et éditorial. 542 études ont ainsi été sélectionnées mais seulement 11 études étaient de cohorte ou de cas témoins et finalement seulement 8 études ont été retenues pour l'analyse.

4 études ont comparé les taux de PCT chez les patients avec IFI vs infections bactériennes. La sensibilité retrouvée est de 88% (IC 95% de 0,71 à 0,96) et la spécificité de 81% (IC 95% de 0,60 à 0,91). Les 4 autres études ont comparé les taux de PCT chez les patients avec IFI vs patients sains. La sensibilité retrouvée est de 82% (IC 95% de 0,48 à 0,95) et la spécificité de 80% (IC 95% de 0,68 à 0,90) .(41)

Enfin concernant le coût du test il est estimé entre 350 et 500 MAD. Ce montant peut paraître élevé mais il faut le rapporter au coût d'une journée d'hospitalisation en réanimation (environ 12000 MAD pour une colonisation et 28000 MAD pour une candidose invasive prouvée) et d'un traitement antifongique inadapté.

Le dosage de la PCT, au-delà de sa capacité à différencier les infections bactériennes des infections virales ou parasitaires ou inflammatoires, elle joue un rôle important dans l'identification des infections fongiques invasives. En effet, la littérature internationale montre que le suivi du dosage sérique de la PCT permet la distinction entre patients infectés et patients colonisés et peut pallier aux inconvénients des hémocultures.(42)

3. Conclusion et recommandations :

“PCT is not a gold standard for infection but may make this diagnosis easier, especially in the emergency context of systemic inflammation or shock. “ Uzzan, 2006

Autrefois très rares, les candidoses invasives ne touchaient que des sujets très fragiles, mais avec le développement des techniques de réanimation, on assiste à une augmentation progressive de leur fréquence. Ces infections graves souffrent généralement d'un retard diagnostique compliquant leur prise en charge thérapeutique. Notre étude a montré que le taux de PCT augmente également dans le cas de ces infections.

L'augmentation du taux de PCT a été prouvée dans plusieurs études concernant les infections bactériennes, mais peu de publications font état de son application dans les infections fongiques invasives. Les quelques études concernent un nombre faible de patients. Notre étude vient confirmer ce qui a déjà été décrit, à savoir que l'augmentation de la PCT doit faire évoquer en plus des infections bactériennes, les infections fongiques invasives particulièrement chez les patients de réanimation. Par ailleurs, elle permettrait de différencier les patients avec une candidose profonde de ceux qui restent uniquement colonisés par les levures.

Enfin, de grandes études prospectives sont nécessaires pour déterminer la valeur diagnostique de la PCT dans les candidoses invasives. Ainsi, les voies d'avenir doivent surtout concerner:

- la distinction entre patients colonisés et patients infectés ;
- l'intérêt pronostique;
- l'utilisation de la PCT pour guider le traitement antifongique;
- la corrélation entre PCT et efficacité du traitement.

Pour répondre à ces questions, nous comptons continuer le travail sur une plus grande série de patients dans le cadre d'une école doctorale.



RESUMES



Résumé

Titre : Procalcitonine: Marqueur prédictif des candidoses invasives ?

Auteur : Hajar El Moutaouakil

Mots clés : Infections fongiques, procalcitonine, pronostic, réanimation, Vidas.

Introduction : Le diagnostic des candidoses systémiques est difficile à établir vu la non spécificité des signes cliniques et les difficultés du diagnostic biologique, or tout retard diagnostique complique la prise en charge thérapeutique de ces infections graves. C'est dans ce cadre que s'inscrit le dosage de la procalcitonine dont le rôle en tant que marqueur dans les infections bactériennes, a été reconnu alors que dans les infections fongiques invasives, en particulier, les candidoses invasives, ce rôle reste controversé. Nous proposons dans cette étude, d'évaluer l'intérêt du dosage de la procalcitonine sérique chez des patients en milieu de réanimation comme un possible indicateur prédictif des candidoses invasives.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude prospective monocentrique sur une période de 7 mois (Juin 2021 à Janvier 2022). Elle porte sur tous les patients hospitalisés en réanimation et présentant une fièvre résistant à une antibiothérapie à large spectre. Nous avons exclu tous les patients avec des affections connues pour augmenter la procalcitonine. La PCT a été dosée par technique VIDAS® Bio Mérieux à l'admission, J0, J2, J4, J6 et J8. Nous avons retenu la valeur la plus élevée qui correspond à la PCT max. En parallèle, nous avons procédé à la recherche bi- hebdomadaire de l'Ag mannane et des Ac anti Candida, à la détermination de l'index de colonisation et à la réalisation des hémocultures.

Résultats : Durant la période d'étude, 49 patients ont été retenus. 4 patients sont classés dans le groupe infection fongique prouvée, 17 dans le groupe probable et 28 patients dans le groupe sans infection. L'âge moyen est de 62 ans. Le sexe ratio H/F est de 1,44. La PCT moyenne est de 3,6 ng/ml avec des extrêmes de 0 à 56,4 ng/ml. La PCT moyenne dans les 2 groupes avec infection fongique est de 4,96 ng/ml versus 0,65 ng/ml dans le groupe sans infection ($p < 0,001$).

Conclusion : Notre étude a montré un intérêt non négligeable dans les infections fongiques invasives. Cependant, de grandes études prospectives sont nécessaires pour déterminer la valeur diagnostique de la PCT dans les candidoses invasives.

Summary

Title : Procalcitonin : Predictive indicator of invasive candidiasis ?

Author : Hajar El Moutaouakil

Keywords: Fungal infections, procalcitonin, prognostics, resuscitation, Vidas.

Introduction: The diagnosis of systemic candidiasis is difficult to establish due to the non-specificity of clinical signs and the difficulties of biological diagnosis, and any delay in diagnosis complicates the therapeutic management of these serious infections. This is the context of the procalcitonin assay, whose role as a marker in bacterial infections has been recognized, whereas in invasive fungal infections, in particular, invasive candidiasis, this role remains controversial. We propose in this study to evaluate the interest of serum procalcitonin determination in patients in the resuscitation as a possible predictive indicator of invasive candidiasis.

Patients and method: This is a prospective monocentric study over a period of 7 months (June 2021 to January 2022). It concerns all patients hospitalized in the resuscitation with fever resistant to broad-spectrum antibiotic therapy. We excluded all patients with conditions known to increase procalcitonin. PCT was measured by VIDAS® Bio Merieux technique at admission, D0, D2, D4, D6 and D8. We retained the highest value which corresponds to the maximum PCT. In parallel, we in parallel, we proceeded to the bi-weekly research of Ag mannan and anti-Candida Ac, to the colonization index and blood cultures.

RESULTS: During the study period, 49 patients were selected. 4 patients were classified in the proven fungal infection group, 17 in the probable group and 28 patients in the group without infection. The mean age was 62 years. The sex ratio M/F is 1.44. The mean PCT was 3.6 ng/ml with a range of 0 to 56.4 ng/ml. The mean PCT in the 2 groups with fungal infection is 4.96 ng/ml versus 0.65 ng/ml in the group without infection ($p < 0,001$).

Conclusion: Our study has shown a significant interest in invasive fungal infections. However, large prospective studies are needed to determine the diagnostic value of PCT in invasive candidiasis.

ملخص

العنوان: البروكالسييتونين: مؤشر تنبؤي لداء المبيضات الغازي؟

المؤلف: المتوكل هاجر

الكلمات الأساسية: الالتهابات الفطرية، البروكالسييتونين، تشخيص ، الإنعاش ، فيداس.

المقدمة: من الصعب إثبات تشخيص داء المبيضات الغازي نظرًا لعدم خصوصية العلامات السريرية وصعوبات التشخيص البيولوجي، وأي تأخير في التشخيص يعقد الإدارة العلاجية لهذه العدوى الخطيرة. ضمن هذا الإطار، يتم تحديد البروكالسييتونين، الذي تم التعرف على دوره كعلامة في العدوى البكتيرية، بينما في حالات العدوى الفطرية الغازية، وخاصة داء المبيضات الغازي، يظل هذا الدور مثيرًا للجدل. نقترح في هذه الدراسة تقييم الفائدة من مقايسة البروكالسييتونين في مصل دم المرضى في العناية المركزة كمؤشر تنبؤي محتمل لداء المبيضات الغازي.

المرضى والطريقة: هذه دراسة مستقبلية أحادية المركز امتدت على مدى 7 أشهر (يونيو 2021 إلى يناير 2022). وهي تغطي جميع مرضى العناية المركزة والذين يعانون من الحمى المقاومة للعلاج بالمضادات الحيوية واسعة الطيف. استبعدنا جميع المرضى الذين يعانون من ظروف معروفة بزيادة البروكالسييتونين. تم قياس البروكالسييتونين باستخدام تقنية VIDAS® Bio Mérieux عند القبول و D0 و D2 و D4 و D6 و D8. لقد احتفظنا بأعلى قيمة تتوافق مع الحد الأقصى للبروكالسييتونين. في الوقت نفسه، أجرينا بحثًا كل أسبوعين على Mannan Ag و Anti-Candida Ac ، وتحديد مؤشر الاستعمار و المزارع الدموية.

النتائج: خلال فترة الدراسة، تم الاحتفاظ بـ 49 مريضًا. تم تصنيف 4 مرضى في مجموعة العدوى الفطرية المؤكدة و 17 في المجموعة المحتملة و 28 مريضًا في مجموعة الغير مصابين بالعدوى. متوسط الأعمار 62 سنة. النسبة بين الجنسين M / F هي 1.44. يبلغ متوسط البروكالسييتونين 3.6 نانو غرام / مل مع حدود قصوى من 0 إلى 56.4 نانو غرام / مل. متوسط PCT في المجموعتين المصابتين بالعدوى الفطرية هو 4.96 نانو غرام / مل مقابل 0.65 نانو غرام / مل في المجموعة غير المصابة. ($p < 0.001$)

الخلاصة: أظهرت دراستنا دورًا لا يستهان به في العدوى الفطرية الغازية. ومع ذلك، هناك حاجة لدراسات مستقبلية كبيرة لتحديد القيمة التشخيصية للبروكالسييتونين في داء المبيضات الغازي.



ANNEXES



Annexe 1 : Les Critères de diagnostic des IFI EORTC révisé en 2008

➤ Critères d'hôte :

- Une neutropénie avec PNN < 500/mm³ pendant plus de dix jours.
- Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.
- Une corticothérapie >0,3 mg/kg/jour pendant plus de trois semaines.
- Immunosuppresseurs cellulaires T dans les 3 mois avant (ciclosporine, anti TNF α , Ac monoclonal, analogues nucléosidiques).
- Un déficit immunitaire congénital.

➤ Critères cliniques :

- Pneumonie = un des trois signes suivants au scanner :
 - ✓ Une lésion dense, limitée, avec ou sans halo ; croissant gazeux ; cavité.
- Trachéo-bronchite = un des signes suivants aperçu en fibroscopie bronchique :
 - ✓ ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque ou escarre.
- Sinusite = imagerie de sinusite plus un des trois signes suivants :
 - ✓ Douleur aigue localisée ;
 - ✓ Ulcération nasale avec escarre ;
 - ✓ élargissement du sinus para-nasal hors limites osseuses, compris l'orbite.
- Infection au niveau du système nerveux central = un des deux signes suivants :
 - ✓ Lésion focale à l'imagerie; Prise de contraste méningée à l'IRM ou au scanner
- Candidose invasives (dont hépatosplénique) = un de ces deux signes survenant dans les suites d'une candidémie dans les 15 jours :

✓ Un micro abcès hépatiques +/- spléniques ; Des exsudats rétinien.

➤ Critères mycologiques :

-Détection directe (cytologie, examen direct et culture) : présence d'un champignon filamenteux dans les crachats, le LBA, une biopsie de la muqueuse des VAS, une aspiration sinusienne.

-Détection indirecte :

✓ Aspergillus : Ag galactomannane dans le sérum, le plasma, LBA ou LCR

✓ Mycoses invasives (sauf zygomycoses et cryptococcoses) : BG sérique.

-Pas de d'utilisation en routine pour : Ac/Ag Candida ; PCR.(4)



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] Rouzaud C. Infections Fongiques Invasives. :114.
- [2] Caractérisation des champignons d'importance médicale.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2021/Caract%C3%A9risation%20des%20champignons%20d%E2%80%99importance%20m%C3%A9dicale.pdf>
- [3] Botterel F. Démarche diagnostique et prise en charge des infections fongiques chez les patients immunodéprimés. *Antibiotiques*. févr 2007;9(1):34-43.
- [4] Frédéric N. Haute Autorité de santé. 2017;123.
- [5] Infections fongiques 08.05.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/journee_sfax/Infections%20fongiques%2008.05.pdf
- [6] Hilbert G. Infections fongiques invasives en réanimation et place de l'anidulafungine dans l'arsenal thérapeutique. *Réanimation*. déc 2007;16:280-4.
- [7] Le diagnostic des infections fongiques invasives [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-13/le-diagnostic-des-infections-fongiques-invasives>
- [8] Eggimann P, Pittet D. Candidoses en réanimationCandidiasis and intensive care patients. *Réanimation*. mai 2002;11(3):209-21.
- [9] Eggimann P, Pittet D. Candidémie et candidose généralisée. *EMC - Anesth-Réanimation*. janv 2010;7(1):1-25.
- [10] sendid.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.smartbiocontrol.eu/wp-content/uploads/2019/02/sendid.pdf>

- [11] Clavier T, Lefevre-Scelles A, Veber B. Les infections à levures en réanimation. :20.
- [12] Cours [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/aspergillose/site/html/4.html>
- [13] Accoceberry DI. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES. 2019;12.
- [14] Chabasse D, Contet-Audonneau N. Examen direct et place de l'histologie en mycologie. Rev Fr Lab. nov 2003;2003(357):49-54.
- [15] Bertholom C. Le diagnostic des infections fongiques invasives. Option/Bio. avr 2009;20(417):18-9.
- [16] Chourrout P. La procalcitonine : de la découverte à l'utilisation clinique. Médecine Nucl. 1 mars 2008;32(3):132-7.
- [17] Hausfater P. Procalcitonine et infection. Ann Fr Médecine Urgence. 2011;1(3):206-12.
- [18] Gendrel D, Bohuon C. La procalcitonine, un marqueur de l'infection bactérienne. Médecine Mal Infect. 1 août 2000;30(8):497-509.
- [19] Gaillard O. La procalcitonine (PCT). Immuno-Anal Biol Spéc. avr 2002;17(2):82-4.
- [20] Meisner M. Procalcitonin (Pct). Georg Thieme Verlag; 2000. 206 p.
- [21] Venet C, Tardy B, Zéni F. Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte: place de la procalcitonine. Réanimation. 2002;11(3):156-71.
- [22] Hausfater P. Procalcitonine et infection. Ann Fr Médecine Urgence. 15 mai 2011;1(3):206.
- [23] Wolff M, Joly-Guillou ML. La procalcitonine (PCT) : Un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique. Rev Francoph Lab. juill 2011;2011(434):39-43.

- [24] Pinet C. Intérêt de la procalcitonine en pathologie respiratoire. Rev Mal Respir. nov 2006;23(5):75-9.
- [25] Bohuon C, Gendrei D. La procalcitonine : nouvel indicateur d'infection bactérienne. Intérêt et perspectives. Arch Pédiatrie. févr 1999;6(2):141-4.
- [26] PROCALCITONINE.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROCALCITONINE.pdf>
- [27] Emile C. Intérêt du dosage de la procalcitonine - biomarqueur d'infection : indications validées et perspectives. Option/Bio. janv 2016;27(537-538):24-5.
- [28] Émile C. La procalcitonine: quid, pour qui, comment? Option/Bio. juill 2011;22(458):18-9.
- [29] Chalumeau M, Leroy S, Gendrel D, Bréart G, Moulin F, Dubos F. Procalcitonine semi-quantitative aux urgences pédiatriques. Arch Pédiatrie. juin 2007;14(6):529-31.
- [30] thermo-scientific-brahms-pct-q-immunochromatographic-rapid-test.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: <https://5.imimg.com/data5/CN/FO/XP/SELLER-2305501/thermo-scientific-brahms-pct-q-immunochromatographic-rapid-test.pdf>
- [31] HAMIMAZ EH. INTERET DU DOSAGE DE LA PROCALCITONINE EN INFECTIOLOGIE [PhD Thesis]. 2019.
- [32] Hocqueloux DL, D'Orléans C. PERTINENCE DU DOSAGE DE LA PROCALCITONINE. :20.
- [33] Hausfater P. Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l'adulte. Rev Médecine Interne. mai 2007;28(5):296-305.

- [34] Montagna MT, Coretti C, Caggiano G. Procalcitonin: a possible marker of invasive fungal infection in high risk patients? *J Prev Med Hyg.* mars 2011;52(1):38-9.
- [35] Montagna MT, Coretti C, Rella A, Barbuti G, Manca F, Montagna O, et al. The role of procalcitonin in neonatal intensive care unit patients with candidemia. *Folia Microbiol (Praha).* 2013;58(1):27-31.
- [36] Charles PE, Dalle F, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Aube H, et al. Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* oct 2006;32(10):1577-83.
- [37] Dahraoui S, Kabbage S, Bouazizi Amrani L, Naoui H, Bouchrik M, Haimeur C, et al. Procalcitonine et candidoses invasives en réanimation. *J Mycol Médicale J Med Mycol.* 2017;27(3):e28-9.
- [38] FT-Procalcitonine.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: https://www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF_FR/FT-Procalcitonine.pdf
- [39] Martini A, Gottin L, Menestrina N, Schweiger V, Simion D, Vincent JL. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infect.* juin 2010;60(6):425-30.
- [40] La procalcitonine (PCT) : un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique - EM consulte [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/300610/la-procalcitonine-lpctrc-un-outil-diagnostique-et->
- [41] Dou YH, Du JK, Liu HL, Shong XD. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* août 2013;76(4):464-9.
- [42] Procalcitonin as a marker of *Candida* species detection by blood culture and polymerase chain reaction in septic patients | *BMC Anesthesiology* | Full Text [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2253-14-9>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

القسم بآلله المظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وآلله على هآ أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 21

سنة: 2023

البروكالسيتونين: مؤشر تنبؤي لداء المبيضات الغازي؟

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023/ /

من طرف

السيدة هاجر المتوكل
المزادة في 21 شتنبر 1998 بفاس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الإلتهابات الفطرية؛ البروكالسيتونين؛ تشخيص؛ الإنعاش؛ فيداس

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة الزوهرة أوزيف

مشرف

أستاذة في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيد بدر الدين الميموني

عضوة

أستاذة في علم الطفيليات

السيدة حفيظة الناوي

عضوة

أستاذة في علم الطفيليات والفطريات

السيدة مريم إيكن

عضوة

أستاذة في علم الطفيليات والفطريات

السيدة حكيمه قباج

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة