

**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE : 2010**

**THESE N° : 28**

**LES INFECTIONS NEONATALES A CANDIDA  
- A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS -**

**THESE**

**Présentée et soutenue publiquement le :.....**

**PAR**

**Mr. Abdelhafid BENOMAR**

**Né le : 15 Avril 1983 à Tazarine**

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

**MOTS CLES: Candidose cutanée – Néonatale – Nosocomiale – Congénitale – Septicémie.**

**JURY**

**Mme. W. EL MELLOUKI**

Professeur de Pharmacologie

**PRESIDENTE**

**Mr. B.E. LIMIMOUNI**

Professeur Agrégé de Parasitologie

**RAPPORTEUR**

**Mme. A. AL BOUZIDI**

Professeur d'Anatomopathologie

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur Agrégé d'Hématologie

**Mr. A. AGADER**

Professeur Agrégé de Pédiatrie

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur 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

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor\*

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed\*
- 65. Pr. ADNANOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed\*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar\*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah\*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed\*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHE Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine\*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed\*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed\*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss\*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Anesthésie Réanimation
- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie

### Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha\*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi\*
- 139. Pr. HDA Ali\*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed\*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Anesthésie Réanimation
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Pédiatrie
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies Métabolique
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumatologie Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Dermatologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire

### Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed\*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed\*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie - Obstétrique  
Traumatologie - Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amocrane\*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali\*
- 172. Pr. DIMOU M'barek\*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid\*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya\*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

**Novembre 1997**

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Novembre 1998**

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

**Janvier 2000**

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid  
252. Pr. HAMMANI Lahcen  
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
257. Pr. TACHINANTE Rajae  
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia  
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
262. Pr. BENAMR Said  
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
266. Pr. CHERTI Mohammed  
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
268. Pr. EL HASSANI Amine  
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
270. Pr. EL KHADER Khalid  
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
274. Pr. MANSOURI Aziz  
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### PROFESSEURS AGREGES :

##### Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil  
280. Pr. AOUAD Aicha  
281. Pr. BALKHI Hicham\*  
282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
284. Pr. BENAMAR Loubna  
285. Pr. BENAMOR Jouda  
286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
287. Pr. BENNANI Rajae  
288. Pr. BENOUACHANE Thami  
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
290. Pr. BERRADA Rachid  
291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**Janvier 2004**

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 393. Pr. TIJAMI Fouad  
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
398. Pr. ALLALI fadoua  
399. Pr. AMAR Yamama  
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
402. Pr. BAHIRI Rachid  
403. Pr. BARAKAT Amina  
404. Pr. BENHALIMA Hanane  
405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
406. Pr. BENYASS Aatif  
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
408. Pr. BOUKALATA Salwa  
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina  
412. Pr. HAJJI Leila  
413. Pr. HESSISSEN Leila  
414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
415. Pr. KARIM Abdelouahed  
416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
420. Pr. RAGALA Abdelhak  
421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
422. Pr. SBIHI Souad  
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Néphrologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire  
Parasitologie  
Rgumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
426. Pr. AFIFI Yasser  
427. Pr. AKJOUJ Said\*  
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
430. Pr. BENCHEIKH Razika  
431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
436. Pr. DOGHMI Nawal  
437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
438. Pr. FELLAT Itissam  
439. Pr. FAROUDY Mamoun  
440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
441. Pr. HARMOUCHE Hicham  
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
444. Pr. JROUNDI Laila  
445. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*



*DEDICACES*




*A ma chère mère, Zohra ELWAJRI*

*Vous avez été pour moi au long de mes études le plus  
Grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni  
Cessés ni diminués.*

*Votre bonté et votre générosité sont sans limites.  
Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours  
de ce long parcours.*

*Pour tous les encouragements et le réconfort qui  
n'ont cessé de me servir de guide, je vous dédie ce  
travail en témoignage de mon grand amour que je  
n'ai su exprimer avec les mots.*



*Puisse dieu vous accorder sa sainte miséricorde,  
santé et longue vie, afin que je puisse  
vous combler à mon tour.*



*A mon cher père, Mohamed BEONOMAR*

*En témoignage de tant d'années de sacrifices,*

*d'encouragement et de prières.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur,*

*l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve*

*pour vous.*

*Veillez trouvez dans ce travail, le fruit de vos peines et*

*Vos efforts, ainsi que le témoignage de ma grande*

*reconnaissance.*



*Puisse dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie*

*Et vous garder à mes côtés le plus longtemps*

*possible.*



*A mes chers frères*

*Je ne saurais exprimer ma reconnaissance et ma  
gratitude envers vous pour votre soutien et  
votre patience.*

*Je vous dédiez ce travail avec la plus grande  
reconnaissance et la profonde affection.*

*Que dieu vous protègez et vous assurez bonheur,  
santé et succès dans votre vie.*





*A ma grand-mère*

*A mes oncles et tantes*

*A mes cousins et cousines*

*A tous les membres de la famille*

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection*

*la plus sincère, je vous dédie ce travail.*

*Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé*

*et prospérité.*





*A mes très chères amis et amies*

*H. Ait amar, H. Aissa, B. Adil, E. Adil, M. abdelhadi, B. Ismail, J. Kozih, D. Youssef, M. Abdrahim, A. Ouassou, R. Abdelhadi, J. Abdessamad, R. Farid, A. nabil, B. Mohammed, B. Toufik, F. Rabii, Brahim, E. Kamal, Khlafa, C. Nordin*

*B. Fatima, J. Hiba, ....*

*En témoignage de notre belle amitié, de ma profonde et sincère affection pour vous, pour tous les souvenirs qui nous lient, toutes nos joies et nos douleurs, tous les moments qu'on a partagé, je vous dédie ce travail.*

*Que notre amitié soit sans fin. Que dieu vous comble de bonheur, de santé et de succès.*



*A tous mes amis (es) et collègues.*

# *Remerciements*






*À notre maître et présidente de thèse*

*Madame le professeur W.EL MELLOUKI*

*Professeur de Parasitologie*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous prions, cher maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et notre sincère respect.*





*A notre maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur le professeur **BE. LMIMOUNI***

*Professeur agrégé de Parasitologie*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité*

*Avec lesquels vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, Monsieur, de vous exprimer*

*Notre reconnaissance, notre respect et notre estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner notre profond*

*respect et notre grande reconnaissance.*





*A notre maître et juge de thèse*


*Monsieur le professeur A.AL BOUZIDI*

*Professeur agrégé d'Anatomo-pathologie*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous*

*Nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensible à votre gentillesse et à votre accueil  
très aimable.*



*Votre culture, vos compétences professionnelles  
incontestables ainsi que vos qualités humaines vous  
valent l'admiration et le respect de tous.*

*Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux.*



*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur A. BELMEKKI*

*Professeur agrégé d'Hématologie.*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que*

*Vous nous faites en siégeant dans ce jury.*

*Nous vous sommes très reconnaissantes de la*

*spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous*

*avez accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire, Monsieur, à l'expression de nos*

*sentiments les plus distingués.*





*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur A. AGADER*

*Professeur agrégé de Pédiatrie.*

*Je suis très honoré de vous compter parmi le jury de*

*Ma thèse.*

*Puisse ce travail vous témoigner mes sincères*

*remerciements et ma profonde gratitude.*





*Au Dr. Nora TOUYAR,*

*Médecin biologiste*

*Je vous remercie pour le temps que vous avez  
bien voulu me consacrer, pour vos conseils  
et pour votre encadrement.*

*Votre disponibilité permanente et votre soutien*



*m'ont permis de mener à bien ce travail.*




*A tout le personnel du service de Parasitologie  
et Mycologie Médicale de l'hôpital militaire  
d'instruction Mohammed V*

*Je vous remercie infiniment pour votre  
Collaboration dans la réalisation de ce travail.*

*Je tiens à remercier particulièrement les Drs. H.NAOUI  
et M. BOUCHRIK,*

*Je vous exprime ici tout mon respect et  
toute ma reconnaissance.*





*LISTE DES ABREVIATIONS*

CCC : candidose cutanée congénitale

CCN : candidose cutanée néonatale

CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

CNS : candidose du système nerveux

CRP : protéine C réactive

CVC : Cathéter Veineux central

DIU : dispositif intra-utérin

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

GB : globule blanc

ILCV : infections liées au cathéter veineux

IMF : infection maternofoetale

LCR : liquide céphalorachidien

NFS : numération et formule sanguine

NICHHD: the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Children's Health and Development

PL : Ponction lombaire

PN : polynucléaire neutrophile

SA : semaine d'aménorrhée

SNC : système nerveux centrale

USIN : unité de soin intensif néonatale

VVC : Voie veineuse centrale

# **SOMMAIRE**

## **I. INTRODUCTION**

## **II. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

## **III. OBSERVATIONS**

## **IV. DISCUSSION**

IV.1 Définition

IV.2 Epidémiologie des candidoses néonatales

IV.3 Physiopathologie

IV. 4 Facteurs de risque

IV.5 Aspects cliniques

IV.6 Diagnostic biologique

IV.7 Traitement

## **V. CONCLUSION**

## **ANNEXES**

## **RESUMES**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## I.INTRODUCTION:

Les infections néonatales à *Candida* sont classées en infections précoces ou infections maternofoetales (IMF) survenant dans les quatre premiers jours de vie, mais également en infections tardives primitives et en infections nosocomiales [8, 12, 49].

Les infections à *Candida* représentent moins de 1% des IMF, leur diagnostic n'est qu'inconstamment orienté par des lésions cutanées qui peuvent être localisées ou s'accompagner d'une atteinte systémique. Les infections systémiques nosocomiales à *Candida* sont plus fréquentes (7% des infections nosocomiales chez le prématuré de moins de 1500 g), elles sont le plus souvent associées à un cathéter veineux central mais peuvent être transcutanées chez le grand prématuré [8].

Le *Candida* est quasi exclusivement en cause dans les infections fongiques néonatales [9, 31], *C.albicans* est plus fréquemment retrouvé dans les IMF et *C.parapsilosis* dans les infections nosocomiales [31].

Les infections à *Candida* sont responsables soit d'invasions multiviscérales soit de formes localisées cutanéomuqueuses. Si l'incidence des infections à *Candida* chez le nouveau-né est faible comparé à celle des infections bactériennes ou virales, elles sont généralement graves et responsables d'une lourde mortalité et morbidité, surtout chez le prématuré, mais leur fréquence est en constante augmentation favorisée par les interventions invasives maternofoetales anténatales et post-natales.

Nous rapportons deux observations de candidoses cutanées néonatales en précisant les arguments cliniques d'orientations puis la démarche diagnostique

et enfin en soulignant le rôle du laboratoire de mycologie dans la confirmation de ces infections ainsi que dans la prévention de ces infections néonatales.

## **II. Objectifs de l'étude :**

- Préciser les signes cliniques d'appel des candidoses cutanées néonatales.
- Discuter les facteurs de risque des candidoses cutanées néonatales.
- Différencier entre la candidose cutanée congénitale « CCC » et la candidose cutanée nosocomiale « CCN ».
- Souligner le rôle indéniable du laboratoire de mycologie dans le diagnostic et la prévention des candidoses cutanées néonatales.

## **III. OBSERVATIONS**

### **III.1 OBSERVATION N°1 :**

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin, prématuré issu d'une grossesse de 35 semaines d'aménorrhées (SA).

Dans les antécédents de la mère nous notons une agénésie du rein gauche suivie depuis 3 ans pour dilatation pyélo-calicielle droite traitée par sonde double J. La patiente est hospitalisée à 35 SA pour rupture spontanée des membranes amniotiques dans un contexte subfébrile avec une infection urinaire à *Escherichia coli*. L'accouchement se fait par voie basse, le liquide amniotique est purulent. L'Apgar est de 8/10 à la 1<sup>ère</sup> et 5<sup>ème</sup> minute ; le poids de naissance est de 1500g. A la deuxième heure de vie, le nouveau-né présente une détresse respiratoire. Devant la suspicion d'IMF, il est transféré en réanimation pédiatrique où il est intubé et ventilé avec injection d'une dose de surfactant rapidement résolutive.

Le bilan à l'admission montre une anémie à 13 g/dl normochrome normocytaire et un syndrome inflammatoire (CRP à 18 mg/l), Le reste du bilan biologique (ECBU, ponction lombaire) et radiologique est sans particularité.

A J6 de vie, une voie veineuse centrale est posée pour l'administration d'antibiotiques. Le nouveau-né est alors mis sous triple antibiothérapie : Céphalosporine 3<sup>ème</sup> génération, amoxicilline et gentamicine.

L'évolution est marquée par l'apparition à J15 de vie de lésions maculaires érythémateuses évoluant vers des vésiculopustules touchant le tronc, les paumes des mains et les plantes des pieds avec secondairement une desquamation généralisée (**figures 1, 2 ,3**). Le nouveau-né refuse la tétée et on note une perte de poids. Une infection nosocomiale est alors suspectée.



**Figure 1:** Lésions cutanées au niveau des jambes et les cuisses.



**Figure 2 :** Lésions au niveau des plantes des pieds et au niveau abdominal.



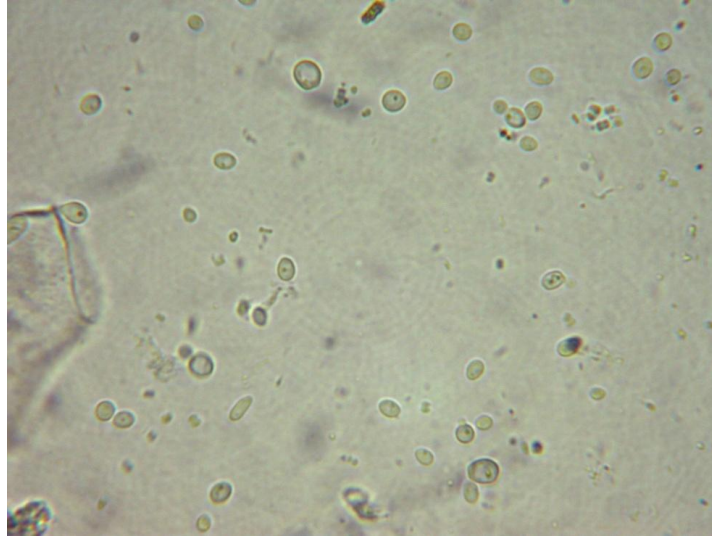
**Figure 3 :** lésions au niveau du cuir chevelu.

A J17 de vie, un nouveau bilan est réalisé, il montre toujours le syndrome inflammatoire (CRP à 70 mg /l) avec persistance de l'anémie, le reste du bilan est normal. A J23 de vie, un bilan mycologique est demandé suite à une suspicion de candidose cutanée généralisée. Des prélèvements au niveau nasal, auriculaire, anal, buccal, squames de cuir chevelu, squames du visage et de la peau, urine et sang sont effectués.

Tous les sites sont positifs à l'examen direct qui montre de nombreuses levures, parfois bourgeonnements associées par endroit à des pseudofilaments (**figures 4, 5**). et retrouvent du *Candida albicans* à la culture sur milieu Sabouraud Chloramphénicol. Seule l'hémoculture sur milieu mycosis (Bactec ® 9050) est restée négative après 7 jours d'incubation. Les examens cytobactériologiques se sont révélés négatifs.



**Figure 4** : Examen direct des squames, présence de pseudofilaments (Gr : x 400)



**Figure 5** : Examen direct des squames, présence de levures bourgeonnantes (Gr x 400)

Un traitement antifongique est ainsi instauré à base de Nystatine par voie orale pendant 15 jours avec une bonne évolution après 48 heures.

Chez la mère, l'anamnèse infectieuse est négative, le prélèvement vaginal effectué est stérile.

### **III OBSERVATION N°2 :**

Il s'agit d'un nouveau né de sexe féminin, G2P2 (2 grossesses, 2 enfants vivants) issu d'une grossesse à terme avec un accouchement par voie basse. L'Apgar est de 10/10 à la 1<sup>ère</sup> et 5<sup>ème</sup> minute, son poids est de 2800g. A J3 de vie, le nouveau né présente une éruption cutanée purpurique au niveau du visage et des membres avec desquamation généralisée (**Figure 6**) et un muguet (**Figure 7**).



**Figure 6 :** l'aspect rouge brique des lésions du visage.



**Figure 7 :** muguet buccal.

Le bilan à l'admission montre une thrombopénie à 67 000 éléments/mm<sup>3</sup> et un syndrome inflammatoire (CRP à 25 mg/l). Le reste du bilan biologique et radiologique est sans particularités. A J5 de vie, un bilan mycologique est demandé suite à une suspicion de candidose cutanée.

Des prélèvements au niveau nasal, auriculaire, anal, buccal, squames du cuir chevelu, squames du visage et peau, urines et sang sont effectués. Tous les sites sont positifs à l'examen direct qui montre de nombreuses levures, parfois bourgeonnantes associées par endroit à des pseudofilaments et retrouvent du *Candida albicans* à la culture sur milieu de Sabouraud. Seule l'hémoculture sur milieu mycosis (Bactec® 9050) est restée négative après 7 jours d'incubation. Les examens cytot bactériologiques se sont révélés négatifs.

Un traitement antifongique est ainsi instauré à base de fluconazole 6mg/kg/j pendant 21 jours, amphotéricine B suspension buvable par voie locale et miconazole gel buccal avec une bonne évolution après 48 heures.

Chez la mère, l'anamnèse infectieuse est négative, le prélèvement vaginal effectué est stérile.

## **IV. DISCUSSION**

### **IV.1 Définition**

Les infections néonatales à *Candida* sont séparées selon leur âge de survenue en infections précoces maternofoetales ou candidoses cutanées congénitales CCC, en infections tardives primitives et en infections nosocomiales ou CCN [8, 12].

La CCC est une mycose qui survient dans les 4 premiers jours de vie [63], le délai d'apparition des signes cliniques est variable selon les auteurs allant des

24 premières heures jusqu'au sixième jour de vie [19, 20, 49]. Pour notre cas de CCC (**observation 2**), l'atteinte cutanée a été constatée à J3 de vie. Le risque d'infection systémique voire de décès est important chez le prématuré et même chez le nouveau-né à terme.

La CCN ou acquise se déclare après un intervalle libre de 15 à 40 jours [4, 11, 12, 43], elle touche essentiellement le grand prématuré [11], l'absence de spécificité des signes cliniques révélant les infections nosocomiales à *Candida* associée au caractère retardé de la confirmation mycologique, est responsable d'un retard au diagnostic et donc à un traitement efficace, aggravant le pronostic [8, 11]. Pour notre cas de CCN (**observation 1**), l'atteinte cutanée a été constatée à J15 de vie avec un tableau clinique atypique nous orientant au départ vers une toxidermie.

#### IV.2 Epidémiologie

La CCC est rarement rapportée dans la littérature (moins de 100 cas seulement sont publiés) [20, 21], mais sa fréquence est sous estimée ; elle est de moins de 1% des infections néonatales précoces [8, 9, 51, 65].

La CCN par contre est plus fréquente (7% des infections nosocomiales chez le prématuré de moins de 1500g) [8]. Son incidence dans les unités de néonatalogie a brusquement augmenté au début des années 1990, passant de moins de 5 pour 1000 admissions à plus de 10 pour 1000, 12 /1000 pour Saiman et al [62] avec une densité d'incidence de 0,63 pour 1000 jours-cathéter.

Une analyse prospective sur 3 ans ayant inclue 2847 nouveau-nés admis aux différentes unités de soins intensifs néonatales a révélé une incidence cumulative

de 0,26% chez les nouveau-nés pesant 2500 g ou plus <sup>[61]</sup>. La fréquence est de 3,1% chez les nouveau-nés de poids de naissance < à 1500 g et a augmenté à 5,5% chez ceux dont le poids de naissance est plus faible. L'âge moyen d'apparition de la CCN varie entre 15 à 40 jours de vie <sup>[34]</sup> mais diminue à 7 jours chez les nouveau-nés issus d'une grossesse de moins de 26 semaines d'aménorrhée <sup>[42]</sup>.

Le groupe Pediatrix a montré que l'incidence de *Candida* est de 5,5% chez les nouveau-nés pesant moins de 1250 g, mais également chez ceux ayant un poids de naissance inférieur à 1000 g et ces résultats sont similaires à l'étude réalisée par le NICHD <sup>[15, 16]</sup>.

Il y a plus de 200 espèces identifiées de *Candida*, mais moins de 12 semblent causer la maladie chez les nouveau-nés, il s'agit de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida kefyr*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida dubliniensis*, *Candida intermedia*, et *Candida guilliermondii*.

Comparablement à l'adulte, *C. albicans* est le plus couramment isolé dans les candidoses néonatales <sup>[42, 34, 65]</sup>.

Dans une étude prospective de 1994 à 2000, *C. albicans* a été isolé dans 65,5% des cas de candidose néonatale. Cependant, le pourcentage d'infections néonatales causées par *C. albicans* a diminué de 80% à 40% dans certains centres <sup>[17, 48]</sup>. *C. albicans* est plus virulent que les autres espèces *non albicans* et est associé à un taux accru d'atteintes multiviscérales et à une mortalité plus élevée <sup>[17]</sup>.

*C. parapsilosis* vient en deuxième place, il représente l'espèce la plus isolée dans les USIN [16]. Une étude menée dans les USIN entre 1981 et 1990 a montré que 5% des causes de candidose sont dues à *C. parapsilosis*. Ce taux est passé à 60% de 1991 à 1995. *C. parapsilosis* est l'espèce la plus commune de *Candida* trouvé colonisateur des objets plastiques (CVC), des mains des infirmiers suggérant ainsi un véhicule possible pour la transmission. *C. parapsilosis* est responsable d'une mortalité inférieure à celle causée par les autres espèces. Dans une étude prospective, l'infection à *C. albicans* aboutit à des taux de mortalité néonatale de 40% contre 11% pour *C. parapsilosis*.

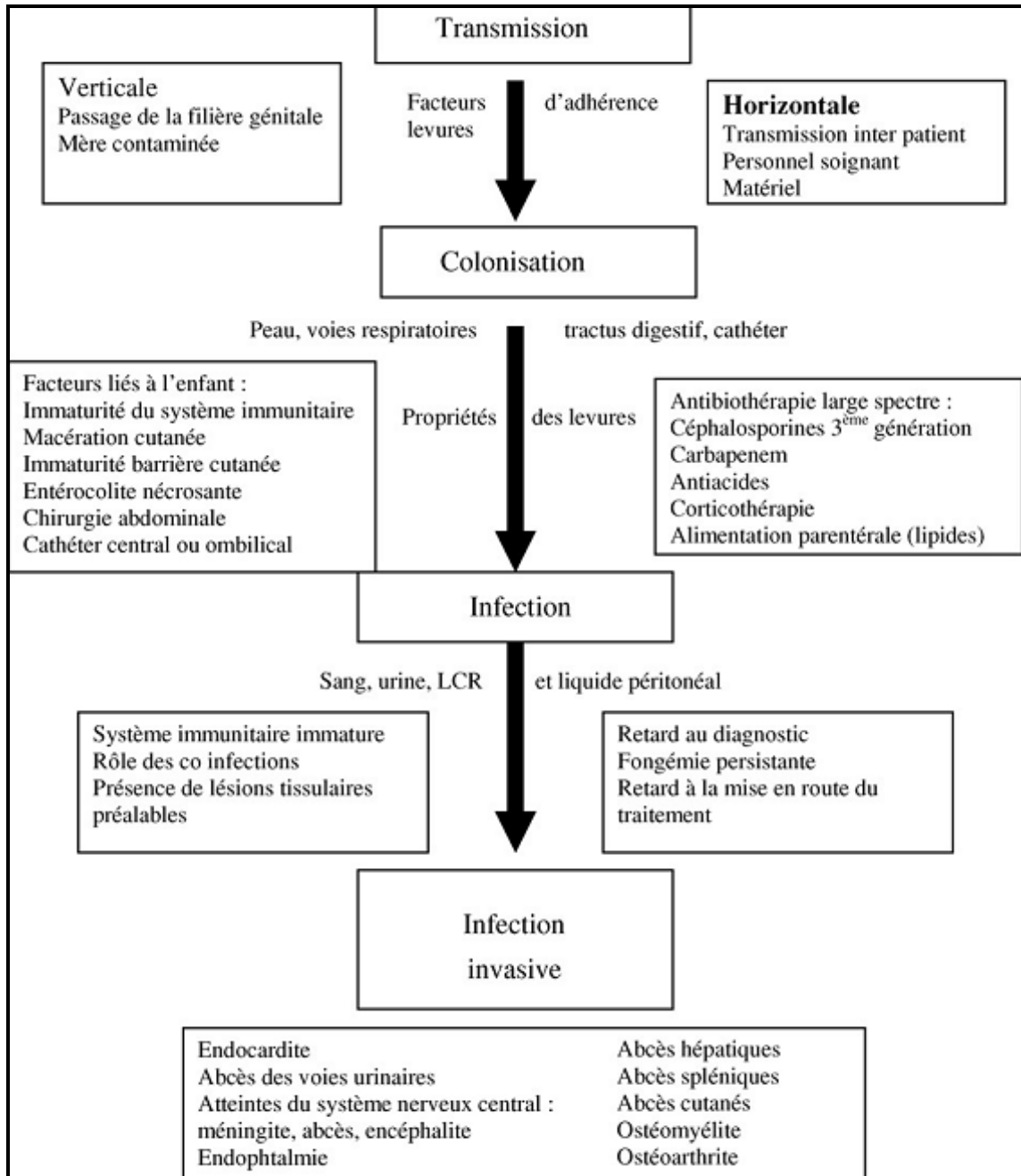
*C. glabrata*, souvent résistant au fluconazole, peut également donner une candidose néonatale ; des isolats de *C. glabrata* ont été rapportés chez des nouveau-nés de poids de naissance supérieur à 1500g [17, 65].

*C. tropicalis* est une espèce aussi bien pathogène que fréquente dans les USIN ; historiquement, il est considéré comme la deuxième espèce virulente [17, 65].

*C. krusei* et *C. lusitaniae*, résistants respectivement au fluconazole et à l'amphotéricine B, infectent rarement les nouveau-nés mais il faut tenir compte de leurs profils de résistance qui réduit la marge de manœuvre du clinicien [17, 65].

### IV.3 Physiopathologie

**Mécanismes de la colonisation fongique** [34] : Chez les enfants prématurés pesant moins de 1,5 kg, l'infection invasive à *Candida* est souvent précédée par une colonisation qui peut survenir soit de façon horizontale soit verticale. Ce dernier mécanisme étant le plus fréquent (**Figure 8**).



**Figure 8:** Schéma de la physiopathologie de l'infection fongique <sup>[34]</sup>.

La colonisation par *C. albicans* a souvent lieu dans les 15 premiers jours de vie [10,58]. *Candida* est un saprophyte de la flore vaginale fréquemment rencontré au cours de la grossesse, il siège préférentiellement au niveau des couches intermédiaires de la muqueuse vaginale. La colonisation vaginale est démontrée comme étant fréquente chez les femmes enceintes puisqu'elle est estimée à 45%, la levure essentiellement retrouvée reste *C. albicans*.

Plus rarement, d'autres espèces colonisent le vagin, il s'agit de *C. glabrata* et *C. tropicalis*. Le traitement des candidoses vaginales et des infections urinaires acquises au cours de la grossesse pourrait diminuer l'inoculum auquel l'enfant est exposé pouvant ainsi prévenir les infections invasives néonatales à *Candida*. L'utilisation des azolés en local pose le problème d'émergence de souches résistantes ou de moindre sensibilité comme *C. glabrata*.

La colonisation du nouveau-né par une souche de *Candida* peut aussi se faire par voie horizontale c'est à dire par transmission manuportée, il s'agit alors d'une acquisition nosocomiale transmise par le personnel soignant. Ainsi, dans une étude multicentrique réalisée au sein de six USIN, il a été démontré que 30% des soignants étaient porteurs de *Candida* au niveau des mains [61]. Malgré la prévalence élevée de *C. albicans* chez les prématurés, *C. parapsilopsis* représente l'espèce la plus fréquente chez les soignants. La transmission du soignant au malade a été démontrée dans des études de biologie moléculaire caractérisant les souches présentes sur les mains des soignants et celles retrouvées dans les hémocultures, on entrevoit d'emblée l'importance de l'hygiène des mains du personnel soignant dans la prévention. Le rôle de l'environnement dans l'acquisition des infections fongiques semble moins

important, ainsi des études ont démontré l'absence de levure au niveau de l'eau et des surfaces dans les USIN.

La colonisation par le *Candida* durant la première semaine de vie se voit plus souvent chez les enfants prématurés (26% à 62,5 %) moins souvent chez les nouveau-nés à terme (10 %). La peau et le tube digestif représentent les deux sites les plus fréquemment colonisés par le *Candida*.

**Colonisation de la peau :** Il s'agit le plus souvent d'une colonisation saprophyte à *C.albicans*. De cette simple colonisation peut se déclarer une candidose disséminée secondaire et ceci dans certaines conditions d'immunodépression (grande prématurité, antibiothérapie à large spectre...) [12]. Le plus souvent la colonisation a lieu dans les deux premières semaines de vie, c'est à dire avant maturation complète de la peau des grands prématurés. Le statut immunitaire du nouveau-né, surtout prématuré, semble jouer un rôle primordial ; il existe une immaturité immunitaire l'exposant ainsi au grand risque d'infection systémique [20]. En effet, d'après certaines études publiées, le risque de développer une infection systémique chez les prématurés nés avec une CCC ayant un poids inférieur à 1000g, est estimé à 67% avec un taux de décès de l'ordre de 40%. Chez les prématurés ayant un poids supérieur à 1000g, les risques de dissémination et de décès sont respectivement évalués à 10% et à 8% [20]. Une autre étude a montré que plus de 5% des grands prématurés développent une candidose systémique avec fongémie et risque de localisation méningée, ostéoarticulaire ou hépatique.

Par ailleurs, si la peau du nouveau-né à terme est tout à fait comparable à celle de l'adulte, celle du prématuré est différente et caractérisée par une immaturité

cutanée. La fonction essentielle de la peau est celle d'une interface entre l'organisme et le monde extérieur pour laquelle on utilise le terme de « barrière ». La fonction de barrière est assurée par le « stratum corneum », couche relativement déshydratée et rigide résultant de la kératinisation épidermique, qui se développe au cours du troisième trimestre de la gestation et qui est considérée comme mature à terme. Chez le prématuré, cette barrière est immature et insuffisamment fonctionnelle [11, 43, 66, 68].

Les souches de *Candida* sont alors capables de produire des enzymes lytiques notamment des protéases et des phospholipases qui détruisent la fine couche de kératine, favorisant ainsi l'invasion de l'épithélium [1, 27]. En fragilisant ainsi la barrière cutanée, *C. albicans* crée un environnement humide propice à sa croissance et surtout la médication de la perméabilité de la peau permet le passage du glucose nécessaire à sa croissance [1, 34].

**Colonisation du tube digestif :** Chez le nouveau-né, la colonisation du tube digestif est précoce, le plus souvent au cours du premier mois de vie ; cependant elle est plus précoce chez les prématurés. Ainsi le taux de colonisation rectale chez les grands prématurés varie selon les études de 9% à 45 % [58]. Chez les nouveau-nés d'âge gestationnel normal, la microflore bactérienne digestive joue un rôle majeur dans la défense innée contre le *Candida* en inhibant de façon compétitive sa croissance.

Il existe enfin une corrélation directe entre l'importance de la colonisation du tube digestif et la survenue d'une infection à *Candida*. Une étude a montré une corrélation entre le nombre de colonies dans les selles et la survenue dans les trois mois suivants d'une infection invasive. Un des mécanismes évoqués pourrait être une translocation à point de départ digestif. D'ailleurs des études de

biologie moléculaire ont confirmé cette hypothèse puisqu'elles ont mis en évidence une similitude entre les souches digestives et les souches isolées dans les candidémies <sup>[34]</sup>.

**Colonisation respiratoire :** La présence d'une sonde d'intubation et la ventilation mécanique sont des facteurs de risque de colonisation des voies respiratoires chez l'enfant prématuré, d'autant qu'il présente un déficit de la fonction des macrophages alvéolaires et une immaturité de l'appareil ciliaire bronchique. Cette colonisation endotrachéale concerne environ 6 % des enfants pesant entre 1 et 1,5 kg à la naissance pour atteindre 43 % des prématurés pesant moins de 1000 g à la naissance <sup>[24]</sup>. Rowen et al. ont démontré que la présence d'une colonisation endotrachéale est un facteur de risque majeur d'infection invasive à *Candida*, multipliant ainsi le risque par 15 par rapport à celui observé chez les enfants qui ne présentent aucune colonisation fongique <sup>[58]</sup>.

Au total, deux espèces de *Candida* colonisent précocement le grand prématuré, il s'agit de *C. albicans* (transmission verticale) et de *C. parapsilosis* (transmission horizontale). Les propriétés physicochimiques du *Candida* lui permettent d'adhérer à l'épithélium, initiant ainsi la colonisation qui constitue la première étape avant la survenue d'une infection systémique. Une meilleure compréhension de la survenue de la colonisation du prématuré par le *Candida* devrait permettre une meilleure prévention des infections fongiques invasives et ainsi le choix d'enfants devant recevoir une prophylaxie.

#### IV. 4 Les facteurs de risque

Le développement de la candidose néonatale dépend de plusieurs facteurs dont la sensibilité du nouveau-né, la taille de l'inoculum et la virulence des *Candida sp.* <sup>[41]</sup>. Les facteurs de risque spécifiques pour l'infection invasive se regroupent dans deux catégories: ceux qui entraînent l'augmentation de la colonisation des surfaces des muqueuses et ceux qui perturbent ou entravent l'immunité <sup>[22]</sup>.

##### *IV.4.1 Les facteurs de risque de la CCC*

La CCC peut être la conséquence d'une vulvo-vaginite candidosique symptomatique ou asymptomatique (favorisée par un pH bas, un épithélium riche en glycogène grâce aux œstrogènes et une imprégnation progestative propice à la croissance des *Candida* <sup>[67]</sup>) qui est présente chez 25% à 30% des femmes enceintes <sup>[5, 39]</sup>.

La contamination fœtale peut être également secondaire à une chorioamniotite candidosique d'origine ascendante, la voie hématogène semble être exclue car le *Candida albicans* ne franchit pas la barrière hémato-placentaire <sup>[6, 12, 26]</sup>; selon Bider et al <sup>[67]</sup> elle serait favorisée par un terrain d'immunodépression. Rarement, la contamination fœtale suit des gestes invasifs tels que les prélèvements villositaires et percutané de sang ombilical <sup>[20, 55]</sup>.

Cependant, le principal facteur de risque de l'accouchement prématuré avec CCC paraît être la présence intra-utérine de corps étranger (DIU, cerclage, synéchies secondaires à des manœuvres endo-utérines avec sutures cervicales) <sup>[8, 19, 20]</sup>. En effet, selon Darmstadt <sup>[26]</sup>, presque la moitié des

nouveaux-nés (7/15, soit 47 %) atteints d'une CCC ont un poids inférieur à 1 000 g et sont issus de mères ayant un corps étranger, un DIU ou un cerclage du col. Ces facteurs prédisposent au développement de la CCC et provoquent la naissance de prématurés de poids faible [26,55].

L'amniocentèse effectuée à visée diagnostique peut rarement déclencher la survenue d'une CCC [20, 26, 67]. Exceptionnellement, l'infection peut être rétrograde à partir de la cavité péritonéale via les trompes [67].

L'âge maternel, une infection bactérienne du tractus urinaire, une rupture prolongée de la poche des eaux, l'alimentation parentérale par cathéters épicutanéocave, une antibiothérapie à large spectre et la corticothérapie ne paraissent pas être des facteurs de risque pour le développement de la CCC [12, 20, 26, 55]. Cette dernière donnée est vérifiée dans le cas rapporté (**Observation 2**), puisque la mère n'a été mise sous aucun traitement médicamenteux au cours de sa grossesse.

Cependant d'après une étude publiée par Therby et al [67], certains facteurs semblent nécessaires au développement de la CCC : l'antibiothérapie prolongée (54 %), un cathéter intraveineux ou urinaire (25 %), la corticothérapie générale (17 %) et une alimentation parentérale (12%). Selon cette même étude, la ventilation et l'insémination artificielle semblent être inclus dans ces infections [67].

Pour le diabète comme facteur de risque, une seule référence dans la littérature relate une chorioamniotite candidosique (sans atteinte disséminée) avec mort fœtale à 33 semaines d'une grossesse gémellaire chez une patiente diabétique [67].

Dans l'observation que nous rapportons, la mère ne porte pas de dispositif intra-utérin et n'a pas bénéficié de prélèvement vaginal durant sa grossesse. L'infection fœtale serait donc due à une chorioamniotite ascendante, secondaire à une candidose vaginale asymptomatique survenue au cours de la grossesse.

Ainsi, le dépistage systématique et le traitement des vulvo-vaginites candidosiques s'imposent chez les femmes enceintes, particulièrement celles présentant des facteurs de risque [55, 68]. Le laboratoire de mycologie est indispensable dans le diagnostic précoce des candidoses vaginales permettant la prévention de la contamination ascendante et la survenue d'une chorioamniotite [55]. Cette dernière est fort impliquée dans le développement de la CCC et même de naissance prématurée, auquel cas le risque de survenue d'une candidose systémique est important.

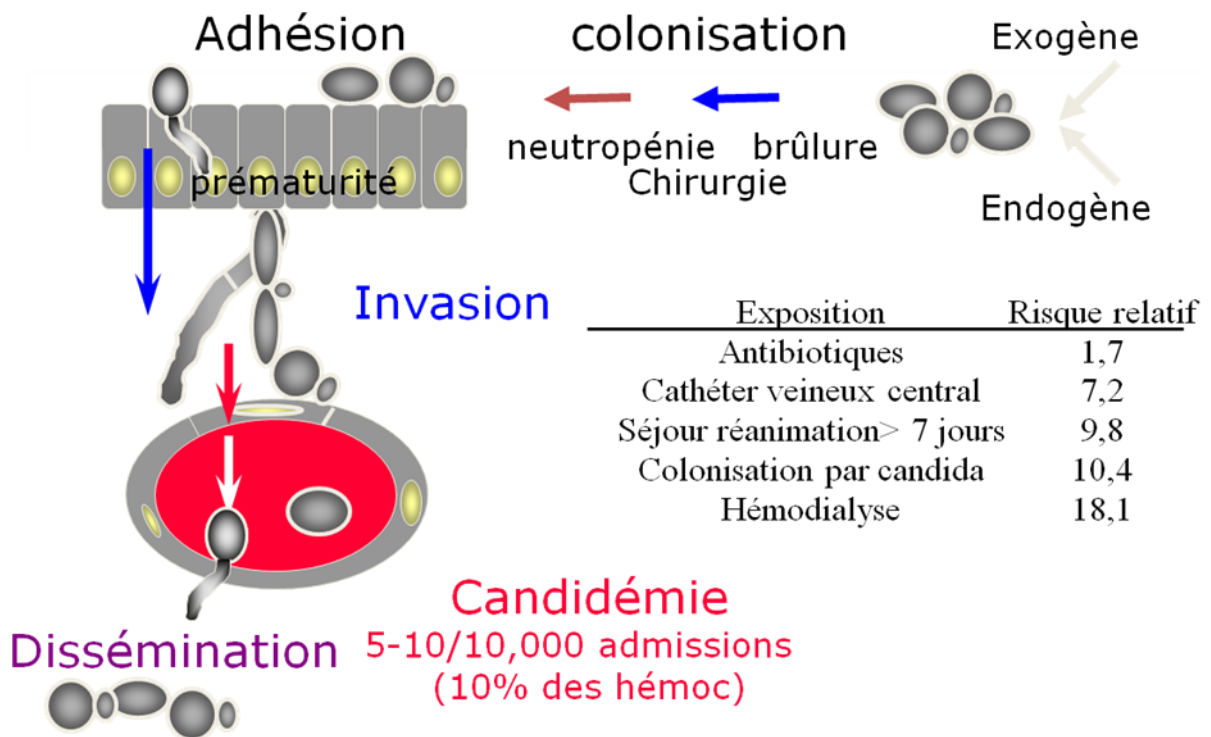
#### *IV.4.2 Facteurs de risque de la CCN*

On les classe en deux groupes :

**1. Augmentation du taux de colonisation [65] :** Des études utilisant le typage moléculaire ont confirmé qu'une grande partie des candidoses systémiques se développent à partir des souches endogènes dont le patient est porteur à l'admission ; on parle de colonisation endogène (**figure 9**) [29]. Les nouveau-nés sont colonisés par transmission horizontale après la naissance par les parents ou le personnel médical et/ou paramédical [6, 14, 34]. Concernant l'accès à l'USIN, 4,8% à 10% de tous les nourrissons sont colonisés par *Candida* sp. [10]. Des taux légèrement plus élevés sont observés chez les nouveau-nés de très faible poids de naissance. Le taux de colonisation est passé de 50% à 7 jours de vie à 64% à un mois de vie [14, 58]. Les taux sont plus élevés pour *C. albicans*, suivi par *C. parapsilosis*.

La colonisation de la muqueuse gastro-intestinale et de la peau favorise le développement du *Candida* [29, 34, 61]. Après la colonisation, la séquence des événements menant à des infections graves implique la pénétration de la barrière épithéliale suivie par une diffusion hématogène via la lymphe ou le sang **(Figure 9)** [14,34]. Une étude réalisée chez les nouveau-nés de très faible poids de naissance a montré que l'infection fongique invasive a été développée dans 7,7% chez ceux colonisés auparavant par *Candida* [10]. Aucun des 107 nouveau-nés non colonisés n'a développé la candidose invasive [65].

La colonisation par le *Candida* n'est pas un facteur de risque indépendant pour les infections invasives selon Saiman et al [62]. Nous interprétons les données comme suit : la colonisation joue probablement un rôle crucial dans le développement de la maladie, mais la colonisation a limité l'application clinique, en raison de son importante erreur de classification. Plus précisément, dans une faible incidence de la candidose néonatale (habituellement <10%), la sensibilité et la spécificité de la colonisation dans le dépistage n'est pas suffisantes pour guider la prophylaxie et le traitement empirique [65].



Eggimann Ph et al,  
Lancet Infect Dis, 2004

**Figure 9** : Principales étapes d'une infection fongique invasive [29]

Parmi les facteurs favorisant cette colonisation on peut citer :

**L'antibiothérapie à large spectre** : Les antibiotiques notamment les céphalosporines de troisième génération, (c'est le cas chez notre patiente qui a reçu une triple antibiothérapie au cours des premiers jours de vie), renforcent la colonisation fongique en détruisant la concurrence (rupture de l'équilibre) de la flore bactérienne [29, 30]. D'autant plus que l'antibiotique détruit la paroi

bactérienne en libérant l'acide muramique qui est un facteur favorisant la filamentation et par conséquence la pathogénie du *Candida*.

Une étude multicentrique ayant inclue 6132 nouveau-nés a indiqué que l'utilisation de céphalosporines de troisième génération ou l'utilisation de carbapénèmes dans les 7 jours précédant le diagnostic est associée à une candidose néonatale [15, 46].

**L'hyperglycémie** : est également signalée comme étant un facteur de risque pour la CCN [10]. Le niveau élevé de la glycémie fournit du substrat pour la croissance fongique et entraîne la régulation positive des gènes de pro-adhérence produits par des espèces de *Candida*. L'hyperglycémie entraîne également une production accrue d'une protéine fongique qui se lie à la composante C3b du complément et donc peut compromettre la capacité du système du complément dans l'opsonisation des *Candida* [65].

**Les antihistaminiques H2** : L'acidité gastrique est considérée comme protectrice contre l'infection à *Candida*. Les antihistaminiques H2 augmentent le pH gastrique est donc promouvoient la pullulation bactérienne et fongique du tractus gastro-intestinal supérieur [41, 57]. Une étude a démontré une association entre les antiH2 et la candidose néonatale [62]. Des études in vitro ont également révélée que ces médicaments antiacides altèrent la fonction des neutrophiles [62]. En outre, les inhibiteurs de la pompe à protons entraînent une augmentation de la prolifération du *Candida* dans le tractus gastro-intestinal des adultes et ce processus se produit aussi chez les nouveau-nés [62].

**Le recours à la ventilation mécanique** <sup>[28, 51, 58, 60]</sup> : Une étude réalisée chez les nouveau-nés a conclu que la colonisation endotrachéale augmente de six fois le risque de candidémie.

**La présence d'un cathéter central** <sup>[32]</sup> : Les infections à *Candida* liées au cathéter vasculaire font suite soit à une colonisation extraluminale à partir de la peau (flore cutanée normale ou colonisation cutanée secondaire contractée au cours de l'hospitalisation) <sup>[51, 60]</sup>, soit à un ensemenement hématogène de la lumière du cathéter veineux au décours d'une fongémie <sup>[65, 53]</sup>. Les espèces de *Candida* sont capables de creuser dans le cathéter lui-même et créer un biofilm qui offre une nouvelle barrière de défense. L'hôte est ainsi incapable de se débarrasser du *Candida* protégé tantôt par le milieu de la thrombine tantôt par la gaine de biofilm <sup>[25]</sup>.

Une étude faite sur 180 enfants admis à l'USIN a montré que les nouveau-nés atteints d'infections à *Candida* avait un CVC pour une moyenne de 22 jours, comparativement à 8 jours pour ceux qui n'ont pas une infection ( $p < 0,0001$ ) <sup>[24]</sup>. D'autres facteurs de risque pouvant être incriminés dans la CCN sont l'alimentation parentérale, l'utilisation de lipides IV et la CIVD <sup>[8]</sup>.

**2. Déficience du système immunitaire** <sup>[65]</sup> : La candidose invasive est une infection des immunodéprimés (prématurés). L'immaturité du système immunitaire <sup>[41, 51]</sup> des prématurés mène à des défauts dans la chimiotaxie, la production de cytokines, la phagocytose et la production d'anticorps. L'inefficacité de la réponse cellulaire et humorale, l'immaturité de la peau et la présence des dispositifs médicaux invasifs se combinent pour donner lieu à un grand risque pour la candidose invasive <sup>[7, 8, 43, 66]</sup>.

Parmi les facteurs favorisant cette déficience du système immunitaire on peut citer :

***Le poids à la naissance et l'âge gestationnel*** [8, 24, 28, 51, 60] : Une étude a montré que l'apparition tardive de septicémie y compris à *Candida* est plus fréquent chez les nouveau-nés les plus prématurés. Parmi les nouveau-nés de poids inférieur à 750 g, l'incidence cumulative est de 43%. Dans une cohorte de nouveau-nés admis dans 250 USIN aux Etats-Unis, il y avait 374 infections pour 1000 admissions pour les nouveau-nés de poids inférieur à 750 g et seulement 7 infections par 1000 admissions pour les nouveau-nés de poids de naissance supérieur à 2500 g. La majorité des infections surviennent dans les 40 premiers jours de vie. La candidose invasive survient dans 11,4% chez les nouveau-nés pesant 400 à 750 g à la naissance par rapport à seulement 3,4% chez ceux dont le poids est de 751 à 1000 g ( $p < 0,0001$ ) [17].

Dans notre cas clinique (**Observation N°1**) le poids à la naissance (1500g) et l'âge gestationnel (35 SA) semblent être des facteurs favorisant la survenue de cette infection.

***La formation de thrombine*** : la présence et la durée d'utilisation du CVC [41, 51, 57] sont importantes dans le développement de gaines, ce qui favorise donc l'adhérence des différentes espèces de *Candida* à cette matrice extracellulaire donnant un effet protecteur des défenses immunitaires de l'hôte fourni par la gaine de la thrombine. *C. albicans* et *C. parapsilosis*, sont capables de produire un biofilm qui dresse une barrière supplémentaire à l'attaque immunologique et à l'activité du médicament au cours du traitement [34].

**La corticothérapie :** Des études cas-témoins ont montré une association entre l'utilisation post-natale des stéroïdes [50] tels que l'hydrocortisone et la dexaméthasone et la présence des *Candida* chez les nouveaux nés. En plus de l'inhibition du système immunitaire néonatal [23, 51, 60], On pense que les corticostéroïdes sont des upregulate des gènes de la virulence de *Candida*. En outre, les corticostéroïdes produisent l'hyperglycémie en contribuant donc au développement de la candidose invasive [65].

**Les pathologies abdominales :** Plusieurs types de pathologies abdominales sont associés aux risques d'infection, y compris la distension abdominale et l'intolérance alimentaire [34]. Les nouveau-nés subissant une chirurgie abdominale ont plus du risque de développer une candidose invasive due à un compromis de la barrière intestinale [51,62]. Ces facteurs de risque illustrent l'importance de l'infection gastro-intestinale comme source d'infection invasive à *Candida* chez les nouveau-nés comme cela est également observé chez les adultes.

#### ***IV.4.3 Autres facteurs de risque :***

Le score d'Apgar est de 5 à la 5<sup>ème</sup> minute, pour notre patiente il est de 8/10 à la 1<sup>ère</sup> et 5<sup>ème</sup> minute [8, 28, 57] donc, il ne semble pas être un facteur de risque favorisant dans ce cas. Le séjour prolongé dans les USIN participe également dans la survenue de la CCN [57]. Pour notre cas, les facteurs de risque favorisant la survenue de la CCN sont le faible poids de naissance, l'âge gestationnel qui sont deux facteurs de risque majeurs [62], l'antibiothérapie à large spectre, la ventilation artificielle et enfin la mise en place de la VVC.

#### IV.5 Aspects cliniques

**Les candidoses localisées** : La contamination cutanéomuqueuse du prématuré se fait soit par la mère, soit en milieu pédiatriques. Si la contamination à lieu in utero, l'aspect clinique est celui de la candidose congénitale [8, 11, 12, 43, 49,55]. Elle se manifeste habituellement par une éruption pustuleuse disséminée, présente dès la naissance ou dans les premières heures de la vie dont la guérison est habituellement facile à obtenir par un traitement antifongique topique chez le nouveau-né à terme. Les lésions cutanées sont caractéristiques, donnant à l'enfant un aspect rouge brique très différent des lésions candidosiques postnatales (**figure 6**) [45].

Si la contamination se fait lors de l'accouchement, en particulier par voie basse, le tableau clinique peut être proche mais d'apparition retardée, ou se manifeste par une atteinte du siège et de la muqueuse buccale avec muguet [45, 68].

Dans notre cas, le nouveau-né a présenté à J3 de vie une éruption cutanée purpurique au niveau du visage (**figure 6**) et des membres avec desquamation généralisée et un muguet (**figure 7**). La région péri anale étant saine.

La colonisation du prématuré peut toutefois être nosocomiale, favorisée par les conditions environnementales. Chez le grand prématuré, la présentation clinique des infections fongiques cutanées peut être inhabituelle est donc manquer au tableau clinique c'est le cas pour notre patiente (observation 1) où l'orientation de départ était vers une toxidermie [8, 11,12]. Un de ces tableaux a été baptisé «dermatite fongique invasive» [45, 27]. Il se caractérise par l'apparition tardive (deuxième semaine) de lésions cutanées à type d'éléments crouteux et érosifs diffus (**figures 1, 2, 3**).

## **Les candidoses généralisées ou Candidose invasive :**

**1. Candidémie** <sup>[12, 34, 49, 65]</sup> : Les signes d'infection chez le nouveau-né ne sont pas spécifiques et souvent subtils. Ces symptômes comprennent l'instabilité de la température, la léthargie, l'apnée, l'hypotension, la détresse respiratoire, la distension abdominale, l'hyperglycémie, l'intolérance à l'alimentation <sup>[16]</sup>. L'allongement de la période de candidémie est associé à un risque accru de diffusion qui peut se produire lorsque l'hémoculture n'est pas positive <sup>[16]</sup>. Beaucoup de centres enregistrent des taux inférieurs des dommages aux organes, malgré une vigilance accrue de dépistage de ces complications <sup>[15, 48]</sup>. Dans nos deux cas, nous n'avons pas eu d'hémocultures positives.

**2. Méningo-encéphalite** <sup>[12, 34, 49, 65]</sup> : La méningite est trouvée dans environ 15% des cas de candidose disséminée. Les résultats d'une méta-analyse suggèrent que les taux rapportés de méningite à *Candida* sont enregistrés sur une période de 30 ans <sup>[16]</sup>. La baisse des taux de méningite associée à la candidémie s'explique par le fait que les cliniciens ne considèrent plus une hémoculture positive comme étant une contamination et entament la thérapie plutôt <sup>[22]</sup>. En outre les cliniciens peuvent être plus susceptibles de commencer un traitement antifongique empirique chez les nouveau-nés à haut risque permettant de diminuer le risque de l'invasion de l'organe. La candidose du système nerveux central est plus précisément décrite comme une méningo-encéphalite néonatale qui se traduit souvent par des granulomes parenchymateux, des abcès et des vascularites. Les complications des infections du SNC comprennent l'hydrocéphalie, les calcifications, la thrombose et l'encéphalomalacie <sup>[22]</sup>. La candidémie est également associée à la leucomalacie périventriculaire. Les

abcès causés par les espèces de *Candida* peuvent être microscopiques et non visibles.

**3. Infections du tractus urinaire** [12, 34,40, 49,65] : Les infections du système rénal sont de sévérité isolée, la candidurie fait suite à l'atteinte du parenchyme rénal ou la présence de débris fongiques dans la collecte rénale. L'atteinte rénale est caractérisée par l'augmentation de la créatinine. Une nécrose papillaire corticale et cicatrices causées par l'infection peuvent produire une insuffisance rénale. En outre, l'atteinte rénale se manifeste par le développement d'obstruction urinaire, de mycétome fongique. La candidurie peut être le premier signe de l'infection systémique à *Candida* chez le nouveau-né [16]. Des rapports ont noté que 33% à 52% des nouveau-nés avec candidurie sont finalement diagnostiqués grâce à l'hémoculture. Enfin, les nouveau-nés se trouvent avec des atteintes anatomiques sous forme d'obstructions, de malformations congénitales des voies urinaires ou vessie neurogène entraînant une stase urinaire. Tout ceci expose au risque accru de développement d'infections fongiques des voies urinaires [65]. Dans nos deux observations, les prélèvements urinaires sont restés stériles.

**4. Complications oculaires** [12, 34,36, 49,65] : L'endophtalmie à *Candida* peut provoquer la cécité. Sur l'ophtalmoscopie indirecte, les lésions chorio-rétiniennes progressent pour apparaître comme des boules duveteuses blanches qui se libèrent dans le corps vitré. Les lésions sont le plus souvent observées dans le corps vitré au pôle postérieur. Moins fréquemment, l'implication fongique de l'œil présente un abcès.

Une méta-analyse récente de l'atteinte d'organe au cours de la candidémie constate que les nouveau-nés signalés à la gamme d'endophtalmie étaient nombreux: de 0 à 57% avec une médiane de 3% <sup>[15]</sup>, qui est proche du chiffre de 3,7% observée chez les patients adultes atteints de *Candida*.

La candidémie est également associée à une augmentation du risque de développement de la rétinopathie sévère du prématuré nécessitant un traitement chirurgical ou une intervention au laser ; bien que la raison de cette association n'est pas claire en raison de facteurs angiogéniques. Même si le taux d'endophtalmie chez le nouveau-né prématuré soit de 3% ou moins, un examen ophtalmologique de la rétinite devrait être considéré comme une priorité. Dans nos deux cas, l'examen ophtalmologique n'a pas été effectué.

**5. Pneumopathie à *Candida* <sup>[8]</sup>** : La colonisation des voies aériennes supérieures par le *Candida* (trachée et bronches jusqu'au niveau segmentaire) est fréquente chez les nouveau-nés sous une ventilation mécanique, mais également suite à l'aspiration du liquide amniotique <sup>[8]</sup>. Cependant, l'invasion des voies respiratoires inférieures est une complication qui est mise en doute par de nombreux experts <sup>[3]</sup>. Une dissémination hématogène peut néanmoins être responsable d'une pneumopathie à *Candida* qui se présente alors sous forme d'abcès multiples et se manifeste cliniquement par une détresse respiratoire **[3]**.

**6. D'autres organes affectés <sup>[12, 34, 49,65]</sup>** : Les atteintes vasculaires surviennent dans 5,5 à 15,2 % des infections fongiques invasives avec une prévalence identique pour *C. albicans* et *C. parapsilosis*. La présence d'une endocardite est un signe de gravité <sup>[34]</sup>. Les cathéters vasculaires centraux, qui causent des dommages locaux à l'endocarde, sont un facteur de risque pour le

développement de cette complication <sup>[49]</sup>. En plus des organes discutés ci-dessus, la candidémie peut aussi entraîner des infections des os, des articulations, du foie et de la rate. L'évaluation des atteintes multiviscérales, en présence de candidémie, devrait inclure une échographie cérébrale et abdominale, une ponction lombaire, un examen ophtalmologique et une échocardiographie.

### **Pronostic des infections invasives à *Candida*** <sup>[12, 29,34]</sup>

La mortalité des infections à *Candida* reste élevée, elle est proche de 50%. Ce taux est d'autant plus grand que la prématurité est importante et le poids de naissance est faible. Le pronostic neurologique des enfants atteints d'infections invasives reste sombre, malgré les nouvelles armes thérapeutiques. Le pronostic neurologique n'est pas forcément lié à la présence d'une atteinte du SNC, mais reste corrélé à l'âge gestationnel et au poids du nouveau-né. Enfin, l'identification de facteurs de risque permet d'évoquer rapidement le diagnostic et de mettre en route un traitement le plus précoce possible. Une meilleure connaissance des risques d'infections fongiques a permis de mettre en place des attitudes thérapeutiques et préventives efficaces.

#### IV.6 Diagnostic biologique <sup>[1,2]</sup>

Le diagnostic biologique des candidoses néonatales repose sur l'isolement du *Candida* dans les différents prélèvements réalisés.

##### IV.6.1 Prélèvements <sup>[1,2]</sup>

Les modalités du prélèvement diffèrent selon le site de la lésion.

- Au niveau de la peau : par grattage des squames à l'aide d'un vaccinostyle stérile ; il s'agit des squames du cuir chevelu, du visage et de la peau.



**Figure 10** : prélèvement mycologique par grattage à l'aide de vaccinostyle.

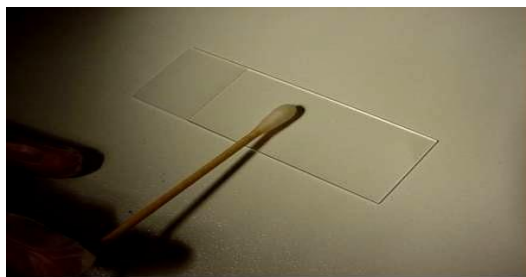
- Au niveau des muqueuses : généralement au moyen d'un écouvillon ; il s'agit d'écouvillonnages nasal, auriculaire, buccal et anal.
- Pour les selles et les urines : on recueille dans des flacons stériles le produit pathologique.
- Placenta et annexes, méconium, liquide amniotique lorsqu'il s'agit de la CCC.
- Hémoculture : sang prélevé sur milieu mycosis pour automate Bactec9050.



**Figure 11** : Flacon d'hémoculture avec milieu mycosis [HMIMV]

#### IV.6.2 Examen direct <sup>[1, 2]</sup>

Les prélèvements sont examinés au microscope (Objectif x10, x 40 et x100) <sup>[55]</sup> à l'état frais entre lame et lamelle (**figure 12**), sur frottis colorés au Gram et dans la potasse à 30%. L'examen direct met en évidence des levures qui sont en partie bourgeonnantes associées par endroit à des pseudofilaments et envahissant les squames. Il doit être réalisé immédiatement après le prélèvement car les *Candida* sont des micro-organismes très sensibles à la dissécatation <sup>[12]</sup>. En cas de positivité, le résultat est transmis au clinicien immédiatement.



**Figure 12** : Examen direct d'un écouvillonnage [HMIMV]

#### IV.6.3 Culture sur milieu spécifique

**1. Milieu Sabouraud :** Les produits sont ensemencés sur deux milieux de culture en tube : milieu gélosé de Sabouraud chloramphénicol et milieu de Sabouraud Actidione. L'isolement de la levure se fait en 24 à 48 heures à 37°C [1, 2, 12]

**2. Hémoculture** [29, 32, 65] : La spécificité de l'hémoculture pour la candidose est de presque 100%, mais la sensibilité dans le diagnostic de la candidose invasive est variable. Quand un organe est envahi par les espèces de *Candida*, la sensibilité de l'hémoculture est d'environ 30%, elle est de 60% quand deux ou trois organes sont affectés. Lorsque le *Candida* a envahi quatre ou plusieurs organes, la sensibilité de l'hémoculture est de 80%. Ainsi, l'utilisation du sang dans la culture comme le principal moyen épidémiologique et diagnostique de la candidose invasive donne une sous-estimation de l'impact de l'infection fongique invasive à *Candida* [25, 49]. La sensibilité de l'hémoculture est inférieure chez les prématurés à cause du faible volume de sang prélevé généralement. La faible sensibilité de la culture de sang pour déceler une candidose avec des volumes sanguins élevés rapportés par Berenguer en 1993 sera probablement aggravée pour le prématuré. En conséquence, nous serons moins aptes à diagnostiquer la candidose invasive chez le prématuré que chez les autres populations de patients.

Une culture positive à partir d'un prélèvement d'un site stérile (sang, LCR, liquide articulaire, biopsie...) est toujours significative. Une seule hémoculture positive doit toujours être traitée car les fongémies sont souvent très transitoires et difficiles à documenter.

Il est également recommandé devant la suspicion d'infection de cathéter veineux de réaliser au moins deux prélèvements d'hémoculture dont au moins un est réalisé en périphérie <sup>[53]</sup>. Actuellement il n'existe pas de techniques fiables validées pour identifier une infection de CV fongique avant son ablation.

Une culture négative n'exclut pas par ailleurs une candidose profonde. Des signes cliniques compatibles chez un patient à risque non amélioré par les antibiotiques doit faire suspecter une candidose et faire débiter un traitement antifongique. Selon Aujard Y et al, il faut pratiquer deux prélèvements pour confirmer les résultats d'une hémoculture, mais en pratique 1 seul prélèvement est réalisé. Pour nos deux observations, l'hémoculture après 7 jours d'incubation s'est révélée négative, mais il faut tenir compte de la faible sensibilité de cette dernière.

#### IV.6.4 Identification

L'identification mycologique des colonies se fait grâce à leurs caractères macroscopiques, microscopiques, le test de filamentation sur sérum et les galeries d'identification biochimique.

Caractères macroscopiques : colonies blanchâtres, crémeuses, constituées de levures bourgeonnantes <sup>[12]</sup>.



**Figure 13:**Aspect macroscopique des colonies [HMIMV].

Test d'identification rapide : test de filamentation (en 4 heures au maximum pour *Candida albicans*) <sup>[1, 2,12]</sup>.

La culture en milieu pomme de terre-carotte bile (PCB) est spécifique de *Candida albicans* par la formation de chlamydozoospores caractéristiques, terminales ou latérales, rondes ou ovales, à parois épaisses de 6 à 12 µm de diamètre <sup>[1]</sup>.



Pour nos deux cas, l'examen direct et l'examen après culture sur milieu Sabouraud et milieu chromogénique sont positifs et montrent le *Candida albicans*.

**Remarque :** L'identification de *Candida albicans* dans différents prélèvements tels que : placenta et annexes, méconium, liquide amniotique, peut constituer un argument d'infection anté-natale à condition qu'ils soient réalisés avant la sixième heure. Ceci n'a pu être fait dans notre cas. Si ces prélèvements s'avèrent positifs, ils témoignent de l'absorption par le fœtus du liquide amniotique contaminé. Cependant, effectués après la sixième heure, la positivité est explicable par la contamination per- ou post-natale [26,55].

#### IV.6.5 Histopathologie [6, 8, 37, 65,67]

Le diagnostic de candidose materno-fœtale est difficile et il est souvent évoqué tardivement devant un placenta visiblement pathologique ou devant la constatation d'une atteinte cutanée congénitale. L'examen des annexes fœtales constitue alors un apport diagnostique majeur dans ce type de situation [65].

L'analyse histologique du cordon ombilical et des annexes lors d'une suspicion d'infections materno-fœtales à *Candida* est particulièrement utile. La chorio-amniotite et la funiculite sont en effet pathognomoniques, associant un liquide amniotique contenant de nombreux flocons blanchâtres et la présence sur le cordon, de grains de riz de 0,5 à 2mm de longueur disposés en collier, triangulaires à la coupe, dont la pointe est dirigée vers les vaisseaux ombilicaux et qui contiennent de très nombreux éléments mycéliens [67]. L'examen du placenta révèle un épaissement de la plaque choriale surchargée d'un enduit jaunâtre adhérent. Cette sémiologie est absente dans les rares cas de

contaminations hématogènes [12,67]. Pour notre cas de CCC, cet examen n'a pas été réalisé.

#### IV.6.6 Bilan biologique [3,20, 30, 49,59, 64, 65]

Les caractéristiques biologiques des CCC sont, elles aussi, remarquables : une hyperleucocytose supérieure à 50 000 GB/mm<sup>3</sup> à polynucléaires neutrophiles associée à une CRP sérique le plus souvent normale est typique du tableau biologique [13, 14, 25,52,65], une thrombopénie [63,67] légèrement retardée peut être associée et une myélémie supérieure à 10% en l'absence de germes à l'examen direct par coloration de Gram des prélèvements périphériques [12]. Pour notre patiente, le bilan biologique a montré une thrombopénie à 67000 éléments/mm<sup>3</sup> avec une légère élévation de la CRP (25mg/l). Ainsi la précocité, l'étendue de l'éruption et la mise en évidence de *Candida albicans* au niveau des squames et vésiculo-pustules nous ont permis de retenir le diagnostic de la CCC et d'écarter les autres dermatoses à expression clinique similaire tels que une pustulose infectieuse (herpès, varicelle, infection à *Listeria monocytogenes*), la syphilis en raison des lésions papulo-érosives, les pustuloses amicrobiennes dont l'acropustulose et l'érythème toxique [20, 30, 59].

#### IV.6.7 Autres examens

**La glycémie :** La persistante de l'hyperglycémie et de la glycosurie est considérée comme étant un marqueur prédictif de la CCC [3,55].

**L'échographie** des voies urinaires et/ou de lésions au fond d'œil oriente plus précocement vers le diagnostic des CCC [6,7].

**Sérologie :** Les tests sérologiques ont peu de place en routine vue leur faible sensibilité et spécificité [12, 48,64].

#### IV.7 Traitements

**Traitement curatif** [8, 28,29, 38,47, 51, 57] : Les traitements antifongiques utilisés chez le nouveau-né restent peu nombreux et la molécule de référence, malgré sa toxicité hépatique, hématologique et rénale, reste l'amphotéricine B (Fungizone®) seule ou en association avec la 5-fluorocytosine (Ancotil®) [12]. La durée des traitements antifongiques dépend de la nature des atteintes et de l'évolution mycologique [8,18]. La dose de l'amphotéricine B débute par 0,1 mg/kg/j jusqu'à 0,8 à 1 mg/kg/j en augmentant la dose par palier de 0,1 mg/kg/j, en perfusion unique de 4 à 6 heures jusqu'à une dose totale de 25 à 30 mg/kg. Ce schéma posologique permet d'améliorer la tolérance, en particulier rénale; la néphrotoxicité pourrait être en partie prévenue par une charge en sodium. L'adjonction de 5-fluorocytosine a un effet synergique sur *C. albicans* à la posologie de 100 à 150 mg/kg/j en 4 perfusions; elle semble être particulièrement intéressante en cas d'atteinte méningée. Sa posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale [8]. La durée du traitement est d'au moins 21 jours. L'introduction des dérivés azolés a considérablement modifié le traitement des infections à *Candida* du nouveau-né. Le kétoconazole, le miconazole et l'Itraconazole ne sont utilisables que par voie orale. Ils ont été peu ou non évalués en période néonatale et sont utilisables pour la prophylaxie en cas de colonisation digestive, proposées chez le prématuré de poids de naissance < 1500g, en raison du risque de translocation et de septicémie secondaire [8].

Le fluconazole, en revanche, utilisable par voie orale et intraveineuse, apporte un progrès indiscutable en raison de son efficacité sur les souches de *Candida* habituellement responsables d'infection néonatale. La toxicité rénale et hépatique est faible. Son élimination rénale implique d'espacer les intervalles

d'administration chez le prématuré dans les deux premières semaines de vie. La surveillance des taux sériques permettrait d'adapter les posologies mais n'est réalisable que dans quelques laboratoires spécialisés <sup>[8]</sup>.

Dans les deux cas cliniques le traitement est variable selon l'étendue de l'infection:

L'observation N°1 : il s'agit de Nystatine par voie orale pendant 15 jours avec une bonne évolution après 48 heures.

L'observation N°2 : le traitement antifongique est à base de fluconazole 6mg/kg/j pendant 21 jours, amphotéricine B suspension buvable par voie locale et miconazole gel buccal avec une bonne évolution après 48 heures.

**Prévention et recommandations :** Les candidoses néonatales imposent une stratégie préventive adéquate vue les difficultés diagnostiques de ces infections et la mortalité et morbidité qu'elles engendrent.

- ❖ la prévention de la prématurité, une prise en charge de la grossesse et de l'accouchement, qui tiennent compte du risque nosocomial, avec maîtrise de la prescription antibiotique chez la mère <sup>[44]</sup>.
- ❖ La prise en charge de ces infections candidosiques intra amniotiques ou systémiques chez la femme enceinte <sup>[67]</sup>.
- ❖ le traitement correct des infections génitales à *Candida* <sup>[64]</sup>
- ❖ il faut favoriser l'alimentation maternelle qui réduirait de 60 % le risque de sepsis <sup>[44, 65]</sup>
- ❖ l'utilisation de pression positive au lieu de la ventilation mécanique <sup>[65]</sup>

- ❖ Des méthodes préventives standards incluent le lavage strict des mains : ces mesures préventives devraient viser à réduire au minimum la transmission par le personnel soignant et l'exposition aux contaminants <sup>[49]</sup> atmosphériques dans les USIN. La mise à jour des schémas d'hygiène aux USIN est impérative; des études montrent pourtant que le respect par le personnel de santé de ces schémas d'hygiène est souvent absent <sup>[66]</sup>.
- ❖ Compenser la barrière immature du nouveau-né prématuré pour protéger ces personnes vulnérables en particulier pendant le premier mois de vie <sup>[43]</sup>.
- ❖ Ablation rapide des cathéters centraux en l'absence de nécessité, sinon chez les patients pour lesquels la conservation du CV est primordiale, il a été proposé de réaliser un verrou antifongique en association la caspofungine et l'amphotéricine B de préférence sous sa forme liposomale <sup>[34,56]</sup>.
- ❖ l'utilisation prudente des antibiotiques <sup>[46]</sup>, en particulier les céphalosporines de troisième génération, en l'absence d'infection bactérienne prouvée sinon il faut associer un traitement antifongique à base de fluconazole comme moyen de prophylaxie <sup>[32,65]</sup>.
- ❖ L'utilisation d'agents antifongiques pour la prophylaxie des formes envahissantes à *Candida* sp dans les centres de soins intensifs néonataux surtout pour les prématurés a fait l'objet d'un grand nombre de progrès

### **1. Nystatine**

Une étude, publiée par Ozturk et al <sup>[24]</sup> évaluant l'utilisation de Nystatine par voie orale, a démontré une réduction significative de l'incidence de la colonisation de *Candida* et de l'incidence des infections systémiques, ainsi 3991 enfants ont été regroupés en 3 groupes: ceux qui ont reçu la nystatine, ceux qui ont reçu la nystatine et étaient colonisés par le *Candida* et ceux qui n'ont reçu

aucun traitement. Cette étude a montrée un taux réduit de la Candidose invasive avec respectivement des taux d'infection de 1,8%, 5,6% et de 14,2%.

## **2 .Miconazole gel**

Le Miconazole gel a démontré une réduction significative de la colonisation du rectum <sup>[41]</sup>.

## **3. Fluconazole**

La pharmacocinétique et la sécurité du fluconazole lui permet d'être un antifongique attractif pour la prophylaxie. En plus de la bonne absorption entérale, le médicament a une excellente pénétration dans le LCR. *C.albicans* et *C. parapsilosis*, les deux espèces communes de la candidose invasive chez les nouveaux- nés, sont sensibles à cet agent <sup>[49]</sup>.

Au cours d'une étude prospective, une prophylaxie par le fluconazole a permis de réduire la colonisation (de 60 % à 20 %) et la proportion des infections invasives (de 22 % à 0%). L'effet est encore plus marqué pour les prématurés de moins de 1 000 g. Ce bénéfice a été confirmé par des études récentes et une prophylaxie antifongique systémique est actuellement appliquée aux prématurés de moins de 1 500g dans la plupart des services de néonatalogie <sup>[29, 35,50]</sup>.

En outre, le fluconazole en prophylaxie diminue la colonisation rectale, mais le souci de la prophylaxie de la candidose est le développement de la résistance par *C. albicans* ou la prolifération des autres agents résistants au fluconazole. Ce phénomène est documenté chez les patients adultes ayant reçu une prophylaxie par le fluconazole. Malgré l'étude de Kaufman démontrant la réduction de la candidose invasive, la prophylaxie par le fluconazole n'est pas devenue une pratique très répandue en unité de soins intensifs <sup>[49]</sup>.

Il y a seulement deux agents antifongiques qui ont à la fois une bonne pénétration et une forte concentration dans les urines: le fluconazole et l'amphotéricine B désoxycholate. Les reins sont des réservoirs importants et communs à *Candida* chez le nouveau-né et ces réservoirs contiennent souvent une forte charge de germes <sup>[49]</sup>.

Tout ceci nécessite des enquêtes approfondies multicentrique, des essais contrôlés avec un suivi suffisant pour évaluer correctement les risques potentiels de la prophylaxie.

### **Conclusion**

Malgré les difficultés rapportées à la CCN de point de vue clinique et diagnostique, une bonne connaissance de sa physiopathologie doit permettre au clinicien de détecter précocement les facteurs de risque qui prédisposent à son développement. En maintenant un indice de suspicion élevé, qui permet un diagnostic rapide et la mise en route d'un traitement empirique précoce, le pronostic des infections nosocomiales à levures du genre *Candida* pourra être amélioré.

Si la CCC du nouveau-né à terme est généralement bénigne, il n'en est pas de même pour celle du prématuré pour lequel le risque d'une dissémination systémique est réel. Ainsi, le dépistage et le traitement des vulvo-vaginites candidosiques s'imposent chez les femmes enceintes, particulièrement celles présentant des facteurs de risque.

La place du laboratoire de mycologie est indéniable dans ce type d'infection par le diagnostic et le dépistage chez la mère.



## RESUME

**Titre:** Les infections néonatales à *Candida* – à propos de deux observations-

**Mots clés :** Candidose cutanée – Néonatale – Nosocomiale – Congénitale – Septicémie.

**Auteur:** Abdelhafid BENOMAR

Les atteintes cutanées au cours des infections fongiques, principalement représentées par *le Candida albicans*, sont responsables d'une mortalité et d'une morbidité croissantes chez les nouveau-nés de poids de naissance inférieur à 1500g, mais également chez les nouveaux nés à terme.

L'objectif de ce travail est de rapporter l'observation de deux cas cliniques de *candidose* cutanée : congénitale (CCC) et nosocomiale (CC Nosocomiale), en précisant les arguments cliniques d'orientation, les facteurs de risques puis la démarche diagnostique et enfin de souligner le rôle indéniable du laboratoire de mycologie dans la confirmation diagnostic de cette infection ainsi que dans la prévention qui passe par le dépistage chez la mère.

**ABSTRACT**

**Title:** Les infections néonatales à *Candida* – à propos de deux observations-

**Keywords:** Candidose cutanée – Néonatale – Nosocomiale – Congénitale – Septicémie.

**Author:** Abdelhafid BENOMAR

The most common problems in fungal infections, mainly represented by *Candida albicans*, cause of mortality and morbidity increasing among infants with birth weight less than 1500g, but also among new-born term. The objective of this work is to report the observation of two clinical cases of cutaneous candidiasis: congenital (CCC) and nosocomial (CCN), setting out the arguments clinical guidance, risk factors and the diagnostic process and finally emphasize the undeniable role of the mycology laboratory confirmation in the diagnosis of this infection and in preventing that happening by screening the mother.

## ملخص

العنوان: الانتانات حديثي الولادة بالمبيضات بصدده حالتين

الكلمات الأساسية: مبيضات الجلد - الوليد - نوسكميل - الخلقية - الإنتان.

المؤلف: عبد الحفيظ بن عمار

تمثل المبيضات البيض أكثر المشاكل شيوعا في العدوى الفطرية وتتسبب في زيادة معدلات الوفيات والمرضاة بين الرضع ذوي الوزن عند الولادة أقل من 1500g ، ولكن أيضا بين المواليد المستوفية الأجل. الهدف من هذا العمل هو تقديم تقرير مراقبة اثنين من الحالات السريرية لداء المبيضات الجلدية : الخلقية (سي سي سي) ونوسكميل (جيم نوسكميل) ، تحديد وجهات النظر السريرية التوجيه ، وعوامل الخطر في عملية التشخيص وأخيرا نؤكد على الدور الهام لمختبر علم الفطريات في تشخيص هذا المرض ومنع حدوث ذلك عن طريق فحص الأم.

--



*REFERENCES*

- [1] **Agbo-Godeau S, Guedj A.** Mycoses buccales. *EMC-Stomatologie*. 2005; 1: 30–41
- [2] **Agoumi A.** Précis de parasitologie médical, *collection MEDIKA*, 2003.
- [3] **Aldana-Valenzuela C, Morales-Marquéc M, Castellanos-Martínez J, Deanda-Gómez M.** Congenital candidiasis: a rare and unpredictable disease. *J Perinatol*. 2005; 25(10):680-682
- [4] **Amri I H, cheikhrouhou F, Makni F, Sellami H.** les candidoses cutanées chez le nouveau né. *Rev tun infectioll*, Avril 08; Vol 2, Supplément N°2, 1
- [5] **Anane S, Kaouech E, Zouari B, Belhadj S, Kallel K, Chaker E.** Les candidoses vulvovaginales : facteurs de risque et particularités cliniques et mycologiques. *Journal de Mycologie Médicale*. 2010; 6: 1156-5233
- [6] **Aujard Y.** Infections néonatales. *Encycl Méd Chir Pédiatrie*. 4-002-R-90, 2001 ; 16 p.
- [7] **Aujard Y.** Infections néonatales primitives. *Encycl Méd Chir ,Encyclopédie Pratique de Médecine*, 8-0350, 2003, 9 p
- [8] **Aujard Y, Farnoux C, Lefevre S, Maury L, Delezoide AL, Mariani-Kurdjian P.** Infections néonatales à *Candida*. *Archives de pédiatrie*. 2003; 10 suppl. 5: 569s-574s.
- [9] **Baley JE.** Neonatal candidiasis. *Clin Perinatol*. 1991; 18: 263-280.
- [10] **Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA.** Disseminated fungal in very low birth weights infants:clinical manifestation and epidemiology. *Pediatrics*. 1984; 73: 144-152

- [11] **Barbarot S, Stalder JF.** Dermatologie néonatale. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* 4-107-D-30, **2003**, 18 p
- [12] **Baud O.** Infections néonatales à *Candida*. *Pédiatrie.* **1999** ; 2 (2): 111-116.
- [13] **Baud O, Boithias C, Lacaze-Masmonteil T et al.** Infection materno-foetale disséminée à *Candida albicans* et grande prématurité. *Arch Pédiatr.* **1997** ; 4 : 331-334.
- [14] **Bendel CM.** Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol.* **2003**;27(5):357–64.
- [15] **Benjamin Jr DK, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ.** Neonatal candidemia and endorgan damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* **2003**; 112:634-40
- [16] **Benjamin Jr DK, Ross K, McKinney Jr RE, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG.** When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *C. albicans* and *C. parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics.* **2000**;106:712—8.
- [17] **Benjamin Jr DK, Stoll BJ, Fanaroff AA et al.** Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neuro-developmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* **2006**; 117:84-92
- [18] **Brenuchon C, LEBAS D, Rakza et al.** La candidose cutanée invasive du grand prématuré, une forme clinique particulière de candidose systémique. *Ann Dermatol Venereol.* **2006**; 133:341-6

- [19] **Brunhes A et Wallach D.** Pustuloses néonatales. *Ann Dermatol Venereol.* **1999**; 126:950-956.
- [20] **Cambazard F.** Urgences dermatologiques néonatales. *Ann Dermatol Venereol.* **1999**; 126: 939-949.
- [21] **Carmo KB, Evans N, Isaacs D.** Congenital candidiasis presenting as septic shock without rash. *Arch Dis Child.* **2007**; 92(7): 627-628.
- [22] **Chapman RL, Faix RG.** Invasive neonatal candidiasis: an overview. *Semin Perinatol.* **2003**; 27: 352-356.
- [23] **Charles R, Ostrosky-Zeichner SL and Rex JH.** Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Archives of Medical Research.* **2005**; **36**: 660–671.
- [24] **Corbin DL, Brian SP, Daniel K, Benjamin Jr.** Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Human Development.* **2010**; 6: 378-372
- [25] **Daniel K, Benjamin Jr, Harmony G, Stienbach WJ.** Candida Bloodstream Infection in Neonates. *Seminars in Perinatology.* **2003**; 27: 375-385
- [26] **Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z.** Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. *Pediatrics.* **2000**; 105: 438-444.
- [27] **Develoux M, Bretagne S.** Candidoses et levuroses diverses. *EMC-Maladies Infectieuses.*, **2005**; 2: 119–139

- [28] **Edina H, Moylett MD.** Neonatal Candida Meningitis. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases.* **2003**; 14: 115-122
- [29] **Eggimann P, Pittet D.** Candidémie et candidose généralisée. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation.* 36-983-D-10, **2010.**
- [30] **Esposito P, Zerr N, Kehrli P, Pain L et al.** Complication neuroméningée d'une infection systémique à *Candida albicans* chez un prématuré. *Rev Neurol (Paris).* **2005**; 161: 8-9
- [31] **Faix RG.** Invasive neonatal candidiasis : comparison of *Candida albicans* and parupsilosis infection. *Pediatr Infect Dis J*; 1992; 11: X8-93.
- [32] **Gallien S, Sordet F, Enache-Angoulvant A.** Traitement des candidemies chez un patient porteur d'un cathéter vasculaire. *Journal de Mycologie Médicale.* **2007**; 17: 42-49.
- [33] **Hajjeh RA , Sofair AN , Harrison LH , Lyon GM et al.** Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol.* **2004**;42:1519—27
- [34] **Hot A, Mittaine B, Dupont B.** Infections fongiques invasives du grand prématuré. *Journal de Mycologie Médicale.* **2007**; 17: 33-41.
- [35] **Isaacs D, Barfield CP, Grmwood K et al.** Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. *Med J Aust.* **1995**; 162: 198-201

- [36] **Jill E, Baley JE and Forrest EJ.** Neonatal Candidiasis: Ophthalmologic Infection. *Elsevier Inc.* **2003**; **27**:401-425
- [37] **Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P.** Systemic candidiasis in very low birth weight infants (< 1 500 grams). *Pediatrics.* **1984**; **73**: 138-143
- [38] **Joseph M, Melanie WB et Gigliotti F.** Antifungal Pharmacotherapy for Neonatal Candidiasis. *Seminars in Perinatology.* **2003**; **27**: 365-374.
- [39] **Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, et al.** Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol.***1998**; **111**:320–6.
- [40] **Karlowicz MG.** Candidal renal and urinary tract infection in neonates. *Semin Perinatol.* **2003**; **27**: 393-400.
- [41] **Kaufman D.** Strategies for Prevention of Neonatal Invasive Candidiasis. *Seminars in Perinatology.* **2003**; **27**: 414-424
- [42] **Kaufman D, Fairchild KD.** Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants. *Clin Microbiol Rev.* **2004**; **17**: 638-80.
- [43] **Kimberly A, Horii MD, Nopper AJ.** Emerging Cutaneous Infections in the Prémature Neonate. *Advanced in dermatology.* **2007**; **23**: 177-195
- [44] **Lachassinne H, Letamendia-Richard E, Gaudelus J.** Épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie. *Archives de pédiatrie.* **2004**; **11**:229–233
- [45] **Lacour JP, Boutté P.** Dermatoses du prématuré. *Ann Dermatol Venereol.* **1999**; **126**: 933-938

- [46] **Langhendries JP.** Microflore de la mère et du nouveau-né: quelques aspects périnataux. *Journal de pédiatrie et de puériculture.* **2008**; 21: 339-343
- [47] **Laniado-Labori R and Noemi Cabrales-Vargas M.** Amphotericin B: side effects and toxicity. *RevIberoamMicol.* **2009**; 26:223–227
- [48] **Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B.** Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel. *A national survey Pediatrics.***2002**; 109: 34-39
- [49] **Maltof A, Habzi A.** les infections néonatales à candida. *medcine du maghreb,* **2009**; 1
- [50] **Manzoni P, Arisio R, Mostert M, et al.** Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates. *Pediatrics.***2006**;117:22–32.
- [51] **Maria L, Agueroa A, Alejandro CC et al.** Risk factors for Candida infections in a neonatal intensive care unit in Costa Rica. *International Journal of Infectious Diseases,* **2005**; 9:90—95
- [52] **Melville C, Kempley ST, Graham J, Berry E.** onset systemic Candida infection in extremely preterm neonates. *Eur J pediatr,* **1996**; 155: 904-906
- [53] **Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O’Grady N, Harris JS et al.** Guidelines for the management of intravascular catheterrelated infections. *Clin Infect Dis,* **2001**; 32:1249-72.

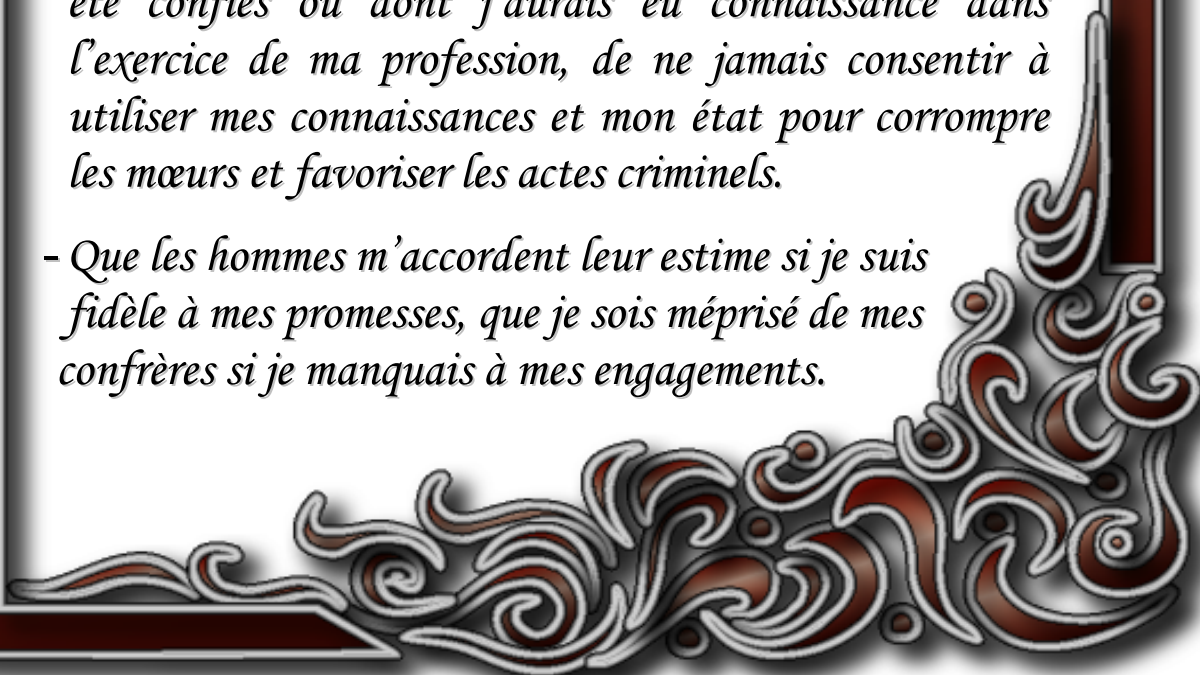
- [54] **Miranda LN, van der Heijden SF, Costa AS et al**, Candida colonisation as a source for candidaemia. *Journal of Hospital Infection*, **2009**; 72: 9-16
- [55] **Moutaj R, Tligui H, Sbai M, Lmimouni B, El Mellouki W**. Congenital cutaneous candidiasis : a case report and review. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*. **2005**, 98 (5) : 354-358.
- [56] **Pranab K, Mukherjee LL, Hyung GK, Ghannoum MA**. Amphotericin B lipid complex is efficacious in the treatment of Candida albicans biofilms using a model of catheter-associated .Candida biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **2009**; 33: 149–153
- [57] **Rachel L, Chapman MD**. Prevention and Treatment of Candida Infections in Neonates. *Semin Perinatol*. **2007**; 31:39-46
- [58] **Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, Baer SC, Baker CJ**. Invasive fungal dermatitis in the < or 1000-gram neonate. *Pediatrics*. **1995**; 95: 682–7.
- [59] **Saiman L**. Neonatal candidiasis. *Clinical Microbiology Newsletter*. **1998**; 20 (18): 149-152.
- [60] **Saiman L**. Risk Factors for Hospital acquired infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *Seminars in Perinatologie*. **2002**; 26:315-321
- [61] **Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al**. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. **2001**; 20:1119-24.

- [62] **saiman L ,ludington E ,pfaller M ,Dawson JD et al.** Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* **2000**; 19: 319-24.
- [63] **Sheng-Yuan R, Po-Ren H.** Invasive Candidiasis. *J Formos Med Assoc.* **2009**; 108:443–451
- [64] **Shwu-Meei W, Chyong-Hsin H, Jui-Hsing C.** Congenital Candidiasis. *Pediatr Neonatol.* **2008**; 49(3): 94–96.
- [65] **Smith BP, William J, Steinbach DK, Benjamin Jr.** Invasive Candida infections in the neonate. *Drug Resistance Updates.* **2005**; 8:147–162.
- [66] **Srivastava S, Shetty N.** Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *Journal of Hospital Infection,* **2007**; 65: 292-306
- [67] **Therby A, Dupont B, Timsit J, Martinovic J et al.** candidose systemique et grossesse. *J Mycol Med.* **2003** ; 13 : 40-47
- [68] **Waguespack LJ, Chen SH, Yen A.** Disseminated congenital candidiasis in premature infant. *Arch Dermatol.* **1999**; 135: 510-512.

## *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 humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas 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.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

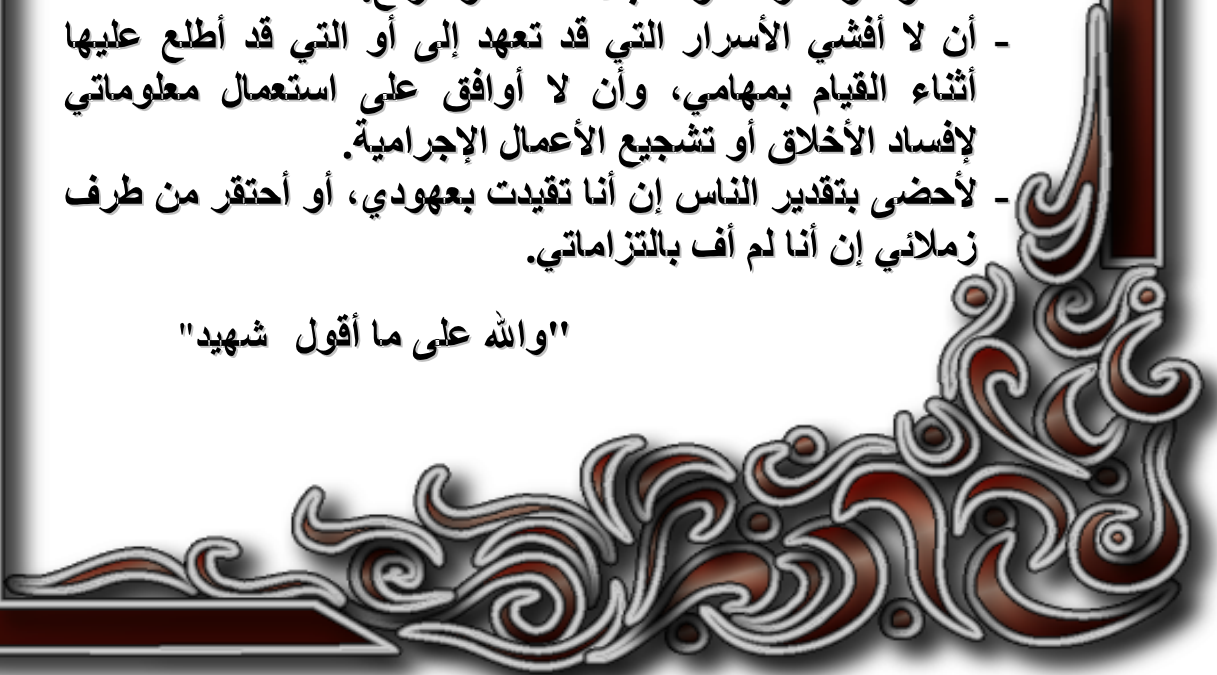
### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها 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 إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



الانتانات حديثي الولادة بالمبيضات

--بصدد حالتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....  
من طرف

السيد: عبد الحفيظ بن عمار  
المزاداد في: 15 أبريل 1983 بتازارين

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة  
الكلمات الأساسية: مبيضات الجلد - الوليد - نوسكميل - الخلقية - الإنتان.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: وفاء الملوكي

أستاذة في علم الطفيليات

مشرف

السيد: بدر الدين الميموني

أستاذ مبرز في علم الطفيليات

السيد: عبد الرحمان البوزيدي

أستاذ مبرز في التشريح المرضي

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم

السيد: عمر أكادر

أستاذ مبرز في طب الأطفال

أعضاء

}