

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 67

**LES CANDIDOSES NEONATALES :
EPIDEMIOLOGIE, STRATEGIES DIAGNOSTIQUES
ET THERAPEUTIQUES
(A PROPOS DE 10 CAS)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Zaynab BENZIANE
Née le 05 Décembre 1986 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Candidose – Nouveau-né – Epidémiologie – Antifongique.

JURY

Mr. I. AMINE LAHLOU
Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. B. LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie

RAPPORTEUR

Mr. M. RABHI
Professeur de Médecine Interne

Mr. S. ZOUHAIR
Professeur de Microbiologie

Mr. A. AGADR
Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَدَقَ
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



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 étudiantes : Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie : Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Professeur Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie-Thoracique

11. Mai et Novembre 1982

12. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
13. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
14. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
15. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Novembre 1983

17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

18. Pr. BALAFREJ Amina

19. Pr. BELLAKHDAR Fouad

20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Physiologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Neurochirurgie

Rhumatologie

Cardiologie

Décembre 1984

22. Pr. BOUCETTA Mohamed*

23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

26. Pr. NAJI M'Barek *

27. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie

Radiothérapie

Médecine Interne

Anesthésie -Réanimation

Immuno-Hématologie

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

28. Pr. BENJELLOUN Halima

29. Pr. BENSALID Younes

30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

31. Pr. IHRAI Hssain *

32. Pr. IRAQI Ghali

33. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

Pneumo-phtisiologie

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

34. Pr. AJANA Ali

35. Pr. AMMAR Fanid

36. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE

37. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq

38. Pr. EL HAITEM Naïma

39. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

40. Pr. EL YAACoubi Moradh

41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

42. Pr. LACHKAR Hassan

43. Pr. OHAYON Victor*

44. Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie

Pathologie Chirurgicale

Gastro-Entérologie

Pneumo-phtisiologie

Cardiologie

Chimie-Toxicologie Expertise

Traumatologie Orthopédie

Gastro-Entérologie

Médecine Interne

Médecine Interne

Neurologie

Décembre 1988

45. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

46. Pr. DAFIRI Rachida

47. Pr. FAIK Mohamed

48. Pr. HERMAS Mohamed

49. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Médecine-Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADN AOUI Mohamed

51. Pr. AOUNI Mohamed

52. Pr. BENAMEUR Mohamed*

53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

54. Pr. CHAD Bouziane

Médecine Interne

Médecine Interne

Radiologie

Cardiologie

Pathologie Chirurgicale

55. Pr. CHKOFF Rachid
56. Pr. KHARBACH Aïcha
57. Pr. MANSOURI Fatima
58. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
59. Pr. SEDRATI Omar*
60. Pr. TAZI Saoud Anas
61. Anesthésie Réanimation

Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
63. Pr. ATMANI Mohamed*
64. Pr. AZZOUZI Abderrahim
65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
69. Pr. BENSOUDA Yahia
70. Pr. BERRAHO Amina
71. Pr. BEZZAD Rachid
72. Pr. CHABRAOUI Layachi
73. Pr. CHANA El Houssaine*
74. Pr. CHERRAH Yahia
75. Pr. CHOKAIRI Omar
76. Pr. FAJRI Ahmed*
77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
78. Pr. KHATTAB Mohamed
79. Pr. NEJMI Maati
80. Pr. OUAAALINE Mohammed*
81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
82. Pr. TAOUFIK Jamal

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

83. Pr. AHALLAT Mohamed
84. Pr. BENOUDA Amina
85. Pr. BENSOUDA Adil
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
87. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
88. Pr. CHRAIBI Chafiq
89. Pr. DAOUDI Rajae
90. Pr. DEHAYNI Mohamed*
91. Pr. EL HADDOURY Mohamed
92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
93. Pr. FELLAT Rokaya
94. Pr. GHAFIR Driss*
95. Pr. JIDDANE Mohamed
96. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
97. Pr. TAGHY Ahmed
98. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen
100. Pr. AL BAROUDI Saad
101. Pr. BENCHERIFA Fatiha
102. Pr. BENJAAFAR Noureddine
103. Pr. BENJELLOUN Samir
104. Pr. BEN RAIS Nozha
105. Pr. CAOUI Malika
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
108. Pr. EL AOUAD Rajae
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
110. Pr. EL HASSANI My Rachid
111. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader
114. Pr. ESSAKALI Malika
115. Pr. ETTAYEBI Fouad
116. Pr. HADRI Larbi*
117. Pr. HASSAM Badredine
118. Pr. IFRINE Lahssan
119. Pr. JELTHI Ahmed
120. Pr. MAHFOUD Mustapha
121. Pr. MOUDENE Ahmed*
122. Pr. OULBACHA Said
123. Pr. RHRAB Brahim
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
125. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*
127. Pr. ABDELHAK M'barek
128. Pr. BELAIDI Halima
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane
130. Pr. BENTAHILA Abdelali
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
133. Pr. CHAMI Ilham
134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
135. Pr. EL ABBADI Najia
136. Pr. HANINE Ahmed*
137. Pr. JALIL Abdelouahed
138. Pr. LAKHDAR Amina
139. 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

140. Pr. ABOUQUAL Redouane
141. Pr. AMRAOUI Mohamed
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

143. Pr. BARGACH Samir
144. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
145. Pr. BENAZZOZ Mustapha
146. Pr. CHAARI Jilali*
147. Pr. DIMOU M'barek*
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
149. Pr. EL MESNAOUI Abbes
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
151. Pr. FERHATI Driss
152. Pr. HASSOUNI Fadil
153. Pr. HDA Abdelhamid*
154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
155. Pr. IBRAHIMY Wafaa
156. Pr. MANSOURI Aziz
157. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
158. Pr. RZIN Abdelkader*
159. Pr. SEFIANI Abdelaziz
160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
 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
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation-Médicale

Décembre 1996

161. Pr. AMIL Touriya*
162. Pr. BELKACEM Rachid
163. Pr. BELMAHI Amin
164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
166. Pr. EL MELLOUKI Wafa*
167. Pr. GAOUZI Ahmed
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed
171. Pr. MOULINE Soumaya
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed
173. Pr. OUZEDDOUN Naima
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
176. Pr. BEN AMAR Abdesslem
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis
178. Pr. BIROUK Nazha
179. Pr. BOULAICH Mohamed
180. Pr. CHAOUIR Souad*
181. Pr. DERRAZ Said
182. Pr. ERREIMI Naima
183. Pr. FELLAT Nadia
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
185. Pr. HAIMEUR Charki*
186. Pr. KANOUNI NAWAL
187. Pr. KOUTANI Abdellatif
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

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

189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
190. Pr. NAZI M'barek*
191. Pr. OUAHABI Hamid*
192. Pr. SAFI Lahcen*
193. Pr. TAOUFIQ Jallal
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie-Obstétrique

Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
197. Pr. ALOUANE Mohammed*
198. Pr. BENOMAR ALI
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam
200. Pr. ER RIHANI Hassan
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima
202. Pr. KABBAJ Najat
203. Pr. LAZRAK Khalid (M)
204. Pr. BENKIRANE Majid*
205. Pr. KHATOURI ALI*
206. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*
208. Pr. AIT OUMAR Hassan
209. Pr. BENCHERIF My Zahid
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
212. Pr. CHAOUI Zineb
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
215. Pr. EL FTOUH Mustapha
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
217. Pr. EL OTMANY Azzedine
218. Pr. GHANNAM Rachid
219. Pr. HAMMANI Lahcen
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
221. Pr. ISMAILI Hassane*
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
224. Pr. TACHINANTE Rajae
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
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

226. Pr. AIDI Saadia
227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
228. Pr. AJANA Fatima Zohra
229. Pr. BENAMR Said
230. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
231. Pr. CHERTI Mohammed
232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation

233. Pr. EL HASSANI Amine
 234. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 235. Pr. EL KHADER Khalid
 236. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 237. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 238. Pr. HSSAIDA Rachid*
 239. Pr. LACHKAR Azzouz
 240. Pr. LAHLOU Abdou
 241. Pr. MAFTAH Mohamed*
 242. Pr. MAHASSINI Najat
 243. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 244. Pr. NASSIH Mohamed*
 245. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

246. Pr. ABABOU Adil
 247. Pr. AOUAD Aicha
 248. Pr. BALKHI Hicham*
 249. Pr. BELMEKKI Mohammed
 250. Pr. BENABDELJLIL Maria
 251. Pr. BENAMAR Loubna
 252. Pr. BENAMOR Jouda
 253. Pr. BENELBARHDADI Imane
 254. Pr. BENNANI Rajae
 255. Pr. BENOUACHANE Thami
 256. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 257. Pr. BERRADA Rachid
 258. Pr. BEZZA Ahmed*
 259. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 260. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 261. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 262. Pr. CHAT Latifa
 263. Pr. CHELLAOUI Mounia
 264. Pr. DAALI Mustapha*
 265. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 266. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 267. Pr. EL HIJRI Ahmed
 268. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 269. Pr. EL MADHI Tarik
 270. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 271. Pr. EL OUNANI Mohamed
 272. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 273. Pr. ETTAIR Said
 274. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 275. Pr. GOURINDA Hassan
 276. Pr. HRORA Abdelmalek
 277. Pr. KABBAJ Saad
 278. Pr. KABIRI EL Hassane*
 279. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 280. Pr. LEKEHAL Brahim

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

281. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 282. Pr. MEDARHRI Jalil
 283. Pr. MIKDAME Mohammed*
 284. Pr. MOHSINE Raouf
 285. Pr. NABIL Samira
 286. Pr. NOUINI Yassine
 287. Pr. OUALIM Zouhir*
 288. Pr. SABBAH Farid
 289. Pr. SEFIANI Yasser
 290. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 291. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

292. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 293. Pr. AMEUR Ahmed *
 294. Pr. AMEUR Ahmed *
 295. Pr. AMRI Rachida
 296. Pr. AOURARH Aziz*
 297. Pr. BAMOU Youssef *
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima
 300. Pr. BENZEKRI Laila
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310. Pr. EL MANSARI Omar*
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313. Pr. HADDOUR Leila
 314. Pr. HAJJI Zakia
 315. Pr. IKEN Ali
 316. Pr. ISMAEL Farid
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318. Pr. KRIOULE Yamina
 319. Pr. LAGHMARI Mina
 320. Pr. MABROUK Hfid*
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

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

- 329. Pr. RHOU Hakima
- 330. Pr. SIAH Samir *
- 331. Pr. THIMOU Amal
- 332. Pr. ZENTAR Aziz*
- 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Janvier 2004

- 334. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 335. Pr. AMRANI Mariam
- 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 340. Pr. BOULAADAS Malik
- 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 343. Pr. CHERRADI Nadia
- 344. Pr. EL FENNI Jamal*
- 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
- 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 348. Pr. HACHI Hafid
- 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 351. Pr. KHABOUZE Samira
- 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 353. Pr. LEZREK Mohammed*
- 354. Pr. MOUGHIL Said
- 355. Pr. NAOUMI Asmae*
- 356. Pr. SAADI Nozha
- 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 358. Pr. TARIB Abdelilah*
- 359. Pr. TIJAMI Fouad
- 360. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
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

- 361. Pr. ABBASSI Abdellah
- 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 364. Pr. ALLALI Fadoua
- 365. Pr. AMAR Yamama
- 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 367. Pr. AZIZ Nouredine*
- 368. Pr. BAHIRI Rachid
- 369. Pr. BARKAT Amina
- 370. Pr. BENHALIMA Hanane
- 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 372. Pr. BENYASS Aatif
- 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 374. Pr. BOUKLATA Salwa

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie

375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAoui Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUazzani Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAoui Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badre Eddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana

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
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique

456. Pr. SOUALHI Mouna
457. Pr. TELLAL Saida*
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

OCTOBRE 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
462. Pr. BAITE Abdelouahed *
463. Pr. TOUATI Zakia
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
466. Pr. SELKANE Chakir *
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
469. Pr. EL ABSI Mohamed
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
473. Pr. GHARIB Nouredine
474. Pr. TABERKANET Mustafa *
475. Pr. ISMAILI Nadia
476. Pr. MASRAR Azlarab
477. Pr. RABHI Monsef *
478. Pr. MRABET Mustapha *
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
480. Pr. SEFFAR Myriame
481. Pr. LOUZI Lhoussain *
482. Pr. MRANI Saad *
483. Pr. GANA Rachid
484. Pr. ICHOU Mohamed *
485. Pr. TACHFOUTI Samira
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
487. Pr. MELLAL Zakaria
488. Pr. AMMAR Haddou *
489. Pr. AOUI Sarra
490. Pr. TLIGUI Houssain
491. Pr. MOUTAJ Redouane *
492. Pr. ACHACHI Leila
493. Pr. MARC Karima
494. Pr. BENZIANE Hamid *
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
496. Pr. EL OMARI Fatima
497. Pr. MAHI Mohamed *
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
499. Pr. KEBDANI Tayeb
500. Pr. SIFAT Hassan *
501. Pr. HADADI Khalid *
502. Pr. ABIDI Khalid

Anatomie pathologique
Anesthésie réanimation
Anesthésier réanimation
Anesthésie réanimation
Anesthésie réanimation
Cardiologie
Biochimie
Biochimie
Chirurgie cardio vasculaire
Chirurgie cardio vasculaire
Chirurgie cardio vasculaire
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie plastique
Chirurgie vasculaire périphérique
Dermatologie
Hématologie biologique
Médecine interne
Médecine préventive santé publique et hygiène
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Virologie
Neuro chirurgie
Oncologie médicale
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
ORL
Parasitologie
Parasitologie
Parasitologie
Pneumo phtisiologie
Pneumo phtisiologie
Pharmacie clinique
Pharmacie galénique
Psychiatrie
Radiologie
Radiologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Radiothérapie
Réanimation médicale

503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie

Mars 2009

506. Pr. BJIJOU Younes
507. Pr. AZENDOUR Hicham *
509. Pr. BELYAMANI Lahcen*
510. Pr. BOUHSAIN Sanae *
511. Pr. OUKERRAJ Latifa
512. Pr. LAMSAOURI Jamal *
513. Pr. MARMADE Lahcen
514. Pr. AMAHZOUNE Brahim*
515. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
516. Pr. BOUNAIM Ahmed *
517. Pr. EL MALKI Hadj Omar
518. Pr. MSSROURI Rahal
519. Pr. CHTATA Hassan Toufik *
520. Pr. BOUI Mohammed *
521. Pr. KABBAJ Nawal
522. Pr. FATHI Khalid
523. Pr. MESSAOUDI Nezha *
524. Pr. CHAKOUR Mohammed *
525. Pr. DOGHMI Kamal *
526. Pr. ABOUZAHIR Ali *
527. Pr. ENNIBI Khalid *
528. Pr. EL OUENNASS Mostapha
529. Pr. ZOUHAIR Said*
530. Pr. L'kassimi Hachemi*
531. Pr. AKHADDAR Ali *
532. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
533. Pr. AGADR Aomar *
534. Pr. KARBOUBI Lamya
535. Pr. MESKINI Toufik
536. Pr. KABIRI Meryem
537. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation

Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

Dédicaces



A mes grands parents :

Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A mon très cher père : MOHAMED BENZIANE

A qui je dois tout et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et de souffrances qu'il a endurée pour pouvoir m'éduquer, pour me voir heureuse.

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.

A ma très chère mère : NADIA BENZIANE

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton amour, n'aurait pu voir le jour.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.

Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.

A mon frère : AHMED BENZIANE

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je te porte et de l'attachement qui nous unit.

Je te souhaite le bonheur et le succès dans toute votre vie.

A ma très chère tante : SOUAD BENZIANE

Je te dédie ce travail afin de témoigner toute ma reconnaissance de m'avoir autant aimé et d'avoir apporté au cours de mon existence tout ce dont j'avais besoin.

En témoignage de mon profond respect je te dédie ce modeste travail qui est aussi le tien.

A mon Oncle : ABDELHAMID BENZIANE, sa femme SAMIRA et ses enfants SELMA & YASSINE BENZIANE.

En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A toute la famille BHAIRIS

ainsi qu'à mon cher fiancé MOHAMED BHAIRIS :

Aucune dédicace, aucun mot, aucune expression aussi élaborée soit-elle, ne pourrait traduire au juste la valeur, le respect, la reconnaissance et l'Amour que je vous porte.

A la famille :

Habibi, Hamdaoui, Azzaoui, Abrouk, Najab, Lamrabet,

Salah eddine.

Avec tout mon respect et toute mon affectation.

A mes chers amis et camarades de promotion :

*Rhouni FZ, Bougataya latifa,,Bennani fouzia , Chattahi sarah,
Boulaghlagh Meriem, Benddine sanae, Berrada firdaous,
Bensaid rajae, Balamhitou asmae, Chiboub maria , Berkati issam,
Abdelhalim boukaid, Aba ilham, Serghini louai, Sasbou younes,
Bouchikhi saad.*

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération
et de reconnaissance envers votre soutien et vos encouragements
le long de mes études.*

*Vous avez toujours donné l'exemple des amis attentifs et fidèles,
et des camarades serviables.*

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

A tous ceux qui me sont cher :

*Khattane Mustapha, Zahra Moussaoui, Madani Kerroum,
Boubrahim Hafid, Hassan Saif Eddine.*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que
j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de
santé et de réussite.*

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique,
psychique et social.*

Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur I.AMINE LAHLOU

Professeur de Microbiologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Badre Eddine LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqué.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur M. RABHI
Professeur de Médecine Interne

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour
vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur S.ZOUHAIR
Professeur de Microbiologie

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.

Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute considération.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur A.AGADR
Professeur agrégé de Pédiatrie

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION :	2
II. MATERIELS ET METHODES :	6
II.1 Période, type et lieu de l'étude :	6
II.2 Critères d'inclusion :	6
II.3 Méthodologie de l'étude :	7
II.3.1 Prélèvement des hémocultures, sites périphériques et conditions de transports :	7
II.3.2 Définition des cas :	7
II.3.3 Collecte de données :	8
II.3.4 Démarche diagnostique adoptée:	14
II.4 Analyse des données :	19
III. RESULTATS :	22
III.1 Analyse descriptive de la population d'étude.....	22
III.2 Analyse de deux cas cliniques.....	31
Observation n°1 :	31
Observation n°2 :	33
IV. DISCUSSION :	36
IV.1 Epidémiologie des candidoses en néonatalogie :	36
IV.2 Physiopathologie :	44
IV.3 Facteurs de risque :	50
VI.4. Aspects cliniques :	58
VI.4.1.La candidose localisée /cutanéomuqueuse:	58
VI.4.2.La candidose invasive :	59

IV.5 Stratégies diagnostiques :	63
IV.5.1 Méthodes diagnostiques basées sur la culture :	64
IV.5.2 Méthodes non basées sur la culture :	74
IV.6 Stratégies thérapeutiques.....	78
IV.6.1 Les différents antifongiques	78
IV.6.2 Conclusion sur l'utilisation des antifongiques	85
IV.6.3 Stratégie de prise en charge des candidémies	86
IV.6.4 Recommandations thérapeutiques :	94
IV.7 Stratégies préventives :	100
 V. CONCLUSION :	 106
 RESUMES.....	 107
 BIBLIOGRAPHIE	 111

Abréviations

<i>C.albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>C.parapsilosis</i>	: <i>Candida parapsilosis</i>
<i>C.tropicalis</i>	: <i>Candida tropicalis</i>
<i>C.glabrata</i>	: <i>Candida glabrata</i>
<i>C.krusei</i>	: <i>Candida krusei</i>
<i>C.lusitaniae</i>	: <i>Candida lusitaniae</i>
<i>C.kefyr</i>	: <i>Candida kefyr</i>
<i>C.pseudotropicalis</i>	: <i>Candida pseudotropicalis</i>
<i>C.dubliniensis</i>	: <i>Candida dubliniensis</i>
<i>C.intermedia</i>	: <i>Candida intermedia</i>
<i>C.guilliermondii</i>	: <i>Candida guilliermondii</i>
CCC	: <i>Candidose cutanée congénitale.</i>
CIVD	: <i>Coagulation intravasculaire disséminée.</i>
CVC	: Cathéter veineux central.
FCZ	: Fluconazole.
5-FC	: 5-flucytosine.
HER	: L'Hôpital d'Enfants de Rabat .
HMIMV	: L'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V
IMF	: Infection maternofoetale
KET	: Ketoconazole.

VCZ	: Voriconazole.
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development (L'institut national de la santé de l'enfant et du développement humain.)
PN	: Poids de naissance
NNIS	: Le Réseau Nationale de La surveillance de L'Infection Nosocomiale
SA	: Semaines d'aménorrhées.
SNC	: Le système nerveux central.
USIN	: Unités de soins intensifs.



INTRODUCTION

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 ^[12,16].

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. Chez le nouveau-né à terme, cette infection est généralement limitée à la peau, tandis que chez les prématurés, la forme systémique est plus redoutable et responsable d'un taux de mortalité de 15 à 40% ^[146]. La candidose congénitale ne survient que dans 10 à 35% des grossesses, le plus souvent secondaire à une infection ascendante prénatale vaginale après la rupture des membranes amniotiques ou en présence de corps étrangers avec des membranes intactes ^[88]. Les infections systémiques nosocomiales à *Candida* sont plus fréquentes (7% des infections nosocomiales chez le prématuré de moins de 1500 g), souvent associées à un cathéter veineux central (CVC), mais peuvent être transcutanées chez le grand prématuré ^[8]. Aux Etats-Unis, les infections invasives à *Candida* concernent respectivement 0.3% des nouveau-nés de plus de 2500 g et jusqu'à 20% des nouveau-nés de moins de 1000g. Leur diagnostic est difficile et souvent retardé car la clinique est polymorphe, d'où l'intérêt de l'administration d'un traitement prophylactique chez les nouveau-nés à haut risque. La mortalité attribuable à cette maladie est de 20 à 50% et la morbidité concerne essentiellement le système nerveux central (SNC) et le poumon.

Ainsi, 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.

L'évolution de l'épidémiologie a provoqué une augmentation de l'incidence des infections à *Candida non albicans*. Les essais thérapeutiques en pédiatrie doivent être encouragés sans qu'il soit nécessaire de reproduire à l'identique des résultats validés en médecine adulte. Pour établir un traitement adapté, il est important de prendre en compte les données des études cliniques, les données pharmacocinétiques pédiatriques, les profils de tolérance et d'interactions médicamenteuses et la sensibilité des espèces fongiques. Pour la plupart des indications, le meilleur traitement initial n'est pas encore déterminé.

La prophylaxie s'avère efficace dans certaines situations, bien que la sélection de souches résistantes soit une préoccupation à évaluer.

Ainsi, une meilleure connaissance des données épidémiologiques est essentielle pour établir des stratégies adéquates de prévention et des Recommandations Thérapeutiques Universelles.

Aussi, les objectifs de notre étude sont :

- Déterminer la prévalence de la candidose néonatale.
- Préciser les signes d'appel cliniques des infections fongiques à *Candida* chez le nouveau-né.

- Déterminer les facteurs de risque des infections fongiques à *Candida* en néonatalogie.
- Déterminer l'intérêt de l'index de colonisation dans les infections néonatales à *Candida*.
- Identifier les différentes espèces incriminées ainsi que leurs profils de sensibilité.
- Préciser l'attitude thérapeutique et prophylactique des infections néonatales à *Candida*.

Nous rapportons également deux observations de candidoses cutanées néonatales dont l'objectif est de préciser les signes cliniques d'appel, de discuter les facteurs de risque et de souligner le rôle indéniable du laboratoire de mycologie dans le diagnostic et la prévention des candidoses cutanées néonatales.

*MATERIELS
ET METHODES*

II. MATERIELS ET METHODES :

II.1 Période, type et lieu de l'étude :

Notre étude est une étude observationnelle prospective de 13 mois (1^{er} Décembre 2012 – 31 Décembre 2013) réalisée au niveau du service de néonatalogie de l'Hôpital des Enfants de Rabat et le service de pédiatrie de l'Hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat en collaboration avec le service de parasitologie du même Hôpital. L'étude est coordonnée par un biologiste qui de façon bi-hebdomadaire, assure le suivi des prélèvements des patients inclus, l'examen des dossiers médicaux et la tenue de la fiche d'observation.

II.2 Critères d'inclusion :

Sont inclus dans notre étude tous les nouveau-nés hospitalisés au service de néonatalogie à l'Hôpital d'Enfants de Rabat et le service de pédiatrie de l'Hôpital militaire d'Instruction Mohamed V et qui présentent un des critères suivants :

- Prematurés de moins de 37 SA dont le poids à la naissance est inférieur à 1500g avec facteurs de risque (CVC, antibiothérapie à large spectre, hospitalisé plus de 48 h).
- Les enfants nés à terme ou prématurés ayant présenté une éruption cutanée généralisée les premières heures /jours de vie ou localisée (muguet buccal, localisation péri anale).

II-3 Méthodologie de l'étude :

II.3.1 Prélèvement des hémocultures, sites périphériques et conditions de transports :

Durant la période d'étude, en présence d'un des facteurs d'inclusion précités, les hémocultures à la recherche de *Candida* sont réalisées par voie veineuse périphérique (5 ml de sang) sur milieu fongique Bactec ® MYCOSIS-IC/F une fois par jour pendant trois jours successifs. En cas de positivité, une hémoculture est réalisée deux fois par semaine jusqu'à la négativation. Le transport des flacons d'hémoculture vers le Laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'HMIM V de Rabat, se fait dans des sacs isothermes, dans l'heure qui suit le prélèvement.

Concernant les sites périphériques, ils sont utilisés pour la détermination de l'index de colonisation. Les prélèvements à pratiquer sont : l'écouvillonnage anal, endobuccal, nasal, axillaire et le prélèvement urinaire. L'index de colonisation est effectué à l'admission puis en cas de fièvre résistante à l'antibiothérapie à large spectre pendant 3 jours.

II.3.2 Définition des cas :

Un cas de candidémie est défini comme l'isolement de l'une des espèces de *Candida* dans l'une des hémocultures réalisées. Tous les patients qui développent une candidémie font l'objet d'une surveillance renforcée. Un index de colonisation supérieur à 0,5 est prédictif d'une candidose invasive.

II.3.3 Collecte de données :

Les données cliniques et épidémiologiques sont collectées prospectivement pour l'ensemble des patients en temps réel, en utilisant une fiche d'observation standard. En cas d'un nouvel épisode de candidémie à distance de la précédente la notification se fait sur une nouvelle fiche d'exploitation.

Fiche d'exploitation : Prévalence des infections néonatales à *Candida*

Prévalence des infections fongiques à *CANDIDA* au service de néonatalogie à l'hôpital d'enfants de Rabat :

Détails des patients : Nom et prénom :

Patient code n° :

Age :

Sexe : ☐ M ☐ F

1.1 Date d'hospitalisation .../.../.....

1.2 Motif d'hospitalisation :

1.3 Age :

1.4 Accouchement : AVB ☐

AVH ☐

A terme ☐

Prématuré ☐

1.5 PN :

1.6 Apgar score :

1.7 Silverman score :

1.8 Durée d'hospitalisation jusqu'à détection de l'infection fongique (jours) :

1.9 Sites de l'infection fongique :

LES PATHOLOGIES SOUS JACENTES

2.1 Diabète ☐

2.2 VIH ☐

2.3 Pathologies abdominales :date.../.../.....

2.4 Autres :date.../.../.....

**Prévalence des infections fongiques à *CANDIDA* au service de
néonatalogie à l'hôpital d'enfants de Rabat :**

Détails des patients : Nom et prénom :

Patient code n ° :

Age :

Sexe : ☐ M ☐ F

LES FACTEURS DE RISQUE

3.1 vulvo-vaginite candidosique ☐

corps étranger intra- utérin ☐

Rupture prolongée de la poche des eaux ☐ autre:.....

3.2 Antibiotique à spectre élargie ☐

Corticothérapie ☐

antiH2☐

Neutropénie ☐

hyperglycémie☐

3.3 Immunodépression ☐

PN :.....☐

AG:.....☐

3.4 Nutrition parentérale (jours) :.....

3.5 Ventilation assistée (jours) :.....

3.5 ☐ KT veineux central

☐ KT artériel

☐ Sonde urinaire

☐ autre:.....

**Prévalence des infections fongiques à *CANDIDA* au service de
néonatalogie à l'hôpital d'enfants de Rabat :**

Détails des patients : Nom et prénom :

Patient code n ° :

Age :

Sexe : ☐ M ☐ F

TRAITEMENT

4.1 Antifongique systémique prophylactique ☐ oui ☐ non

Le médicament :

Durée du traitement prophylactique:

4.2 Traitement initial de la candidose invasive / L'infection fongique ☐ oui ☐ non

Le médicament :

La durée du traitement thérapeutique :

EVOLUTION

☐ Vivant

☐ Décédé date .../...../.....

**Prévalence des infections fongiques à *CANDIDA* au service de
néonatalogie à l'hôpital d'enfants de Rabat :**

Détails des patients : Nom et prénom :

Patient code n ° :

Age :

Sexe : ☐ M ☐ F

FONGEMIE

5.1 Date de la première culture du sang positive : date .../.../.....

5.2 Site de prélèvement: ☐ KT veineux central ☐ KT artériel ☐ périphérique

5.3 Heure de détection de l'échantillon :.....

5.4 La culture du sang positive:

☐ Avant ☐ après traitement antifongique systémique ;

Le médicament :

5.5 Espèce(s) identifiée(s) :.....

5.6 Association fongique /bactérienne:.....

5.7 Date de la dernière culture positive du sang : date .../.../.....

5.8 Nombre total de cultures positives du sang / le nombre total des cultures du sang :..... /

5.9 Autres sites de prélèvements : en fonction des signes d'appel :

Cutanée : cuir chevelu ☐ visage ☐

.....

.....

**Prévalence des infections fongiques à *CANDIDA* au service de
néonatalogie à l'hôpital d'enfants de Rabat :**

Détails des patients : Nom et prénom :

Patient code n ° :

Age :

Sexe : ☐ M ☐ F

INDEX DE COLONISATION

- | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------|-----------|
| 6.1 Buccal | ☐ positive | ☐ négative | ☐ non | Espèce(s): | Date :... |
| 6.2 Nasal | ☐ positive | ☐ négative | ☐ non | Espèce(s): | Date :... |
| 6.3 Auriculaire | ☐ positive | ☐ négative | ☐ non | Espèce(s): | Date :... |
| 6.4 Urine | ☐ positive | ☐ négative | ☐ non | Espèce(s): | Date :... |
| 6.5 Rectal | ☐ positive | ☐ négative | ☐ non | Espèce(s): | Date :... |
| 6.6 Pulmonaire | ☐ positive | ☐ négative | ☐ non | Espèce(s): | Date :... |
| 6.7 Autre :..... | ☐ positive | ☐ négative | ☐ non | Espèce(s): | Date :... |

6.8 Nombre de sites colonisés ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ ≥3

6.9 Nombre de culture positive / Totale des cultures :/.....= index de colonisation....

CULTURE DU KT

7.1 Site de prélèvement : ☐ KT veineux central ☐ KT artériel

7.2 Date de la culture positive :

7.3 Espèce(s) identifiée(s) :

II.3.4 Démarche diagnostique adoptée:

Culture : Après enregistrement au laboratoire, l'incubation de l'hémoculture se fait à 37°C dans l'automate Bactec®9050 qui détecte rapidement la croissance des levures, en mesurant la variation de l'émission du CO₂ fluorescent. Le délai minimal de détection est de 8h30 et le délai maximal est de 7 jours ; au-delà de ce délai les résultats sont rendus négatifs. Le milieu de résine BACTEC permet de neutraliser la plupart des antibiotiques utilisés dans le traitement prophylactique. Grâce aux résines, la concentration de ces derniers décroît de l'ordre de 90% au bout de 1 à 2h d'incubation, et ceci permet de minimiser les faux négatifs. Un flacon est détecté positif si la production de CO₂ augmente de façon exponentielle au cours du temps et l'alarme est déclenchée par l'automate.

L'ensemencement des écouvillons ayant servi aux prélèvements des sites périphériques se fait sur milieu chromogène Candiselect 4. La lecture est effectuée après une incubation à 37°C pendant 24 à 48 heures.

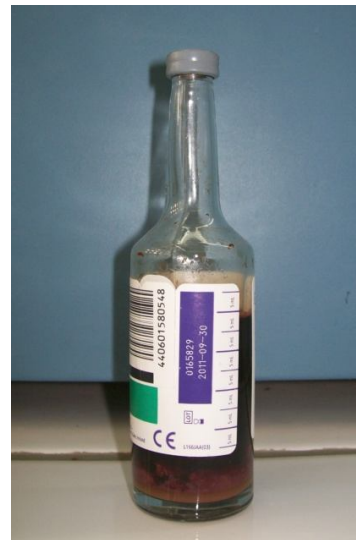


Figure 1 : Bactec 9050® et Flacon Mycosis ICF®
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)

Identification : En cas de positivité de l'hémoculture, un examen à l'état frais entre lame et lamelle et une coloration de Gram sont effectués. En cas de présence de levures, la mise en culture par repiquage se fait sur milieu sélectif chromogénique Candiselect® et incubé à 37°C. La lecture se fait après 48h d'incubation. La morphologie et la couleur des colonies permettent d'identifier les 4 espèces de *Candida*. En cas de présence de *C. albicans* et *C. tropicalis*, le résultat est direct. La présence de *C. glabrata* est confirmée par un test rapide RTT Glabrata®, et celle de *C. Krusei* par le Krusei-Color®. Pour les autres espèces, leur identification est réalisée par la galerie Auxacolor®.

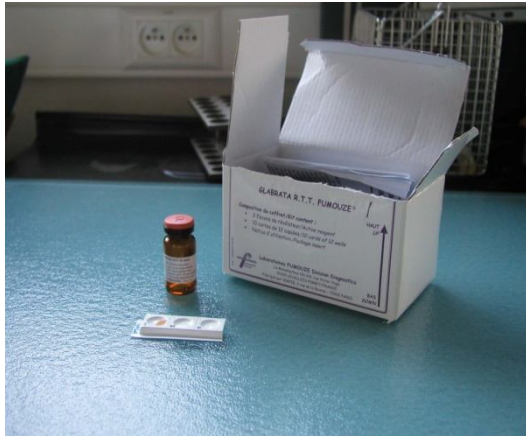


Figure 2 : RTT Glabrata® et Krusei-Color®
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)

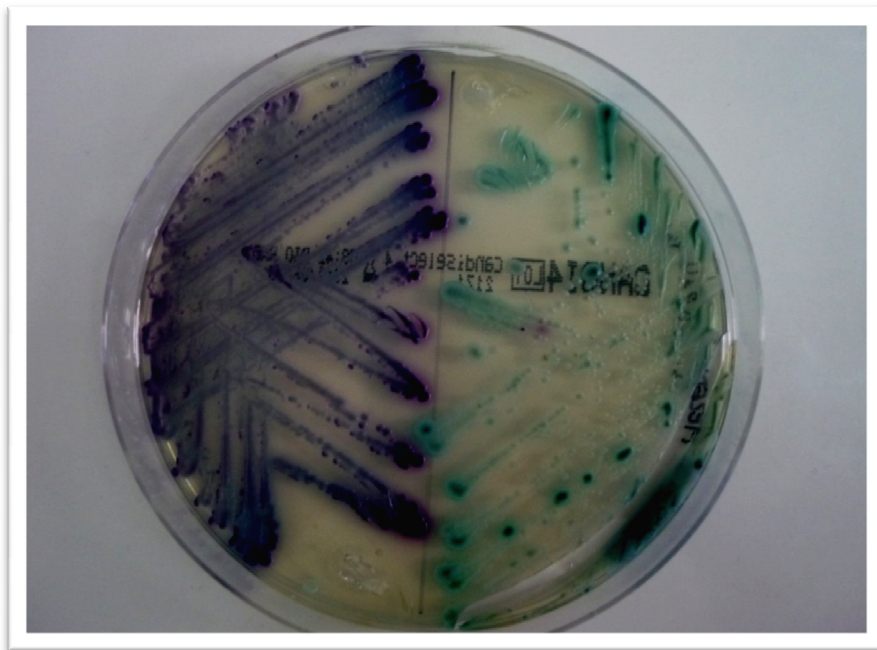


Figure 3 : Aspect et couleur des colonies sur milieu chromogène, *C. albicans* à gauche et *C. glabrata* à droite
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)

Toutes les souches isolées sont conservées à -80°C dans des cryotubes, pour une identification complémentaire par méthode moléculaire. En cas de présence de bactéries, le flacon d'hémoculture est renvoyé au service de bactériologie afin d'identifier les germes responsables de la bactériémie.

Antifongigramme : Un antifongigramme est réalisé par méthode de disque sur toutes les souches isolées, afin de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI). Pour chaque souche, les antifongiques suivant sont testés: le fluconazole, le voriconazole, la 5-fluorocytosine et le kétoconazole.

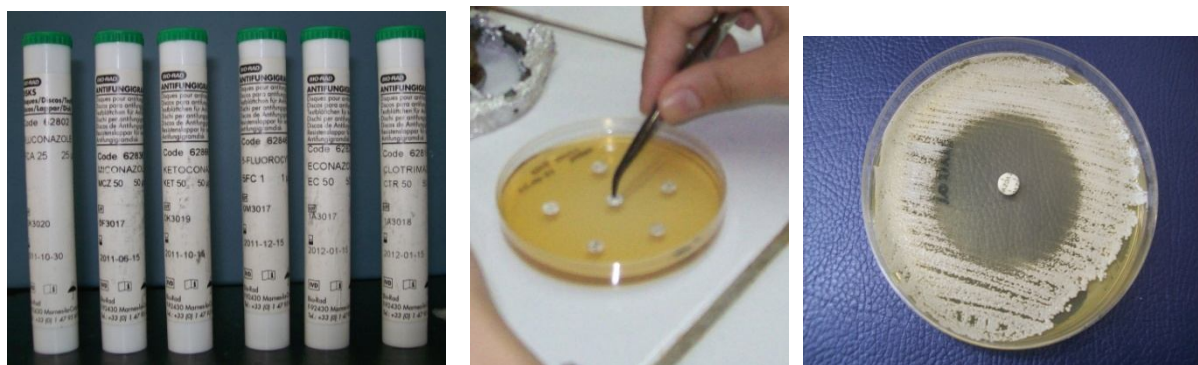


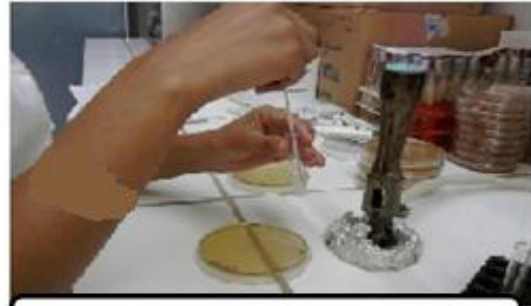
Figure 4 : Disques antifongiques protocole opératoire d'un antifongigramme
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)



Figure 5: Milieu Muller Hinton pour antifongigramme
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)



Préparation de la suspension



Ecouvillon plongé dans la suspension



Dépôt des disques d'antifongiques
sur les boîtes ensemencées



Ensemencement de la totalité de la
boîte par l'écouvillon

Lecture et interprétation des résultats : La lecture des boîtes est faite après 48h d'incubation. Elle consiste à déterminer les diamètres des zones d'inhibition, pour ceci les boîtes sont placées sur un fond noir non réfléchissant. La mesure est faite jusqu'aux colonies de type normales, car il est possible d'observer des colonies de petite taille (microcolonies) qui ne doivent pas être prises en compte. Les diamètres des zones d'inhibition sont exprimés en millimètre, la correspondance diamètre, concentration minimale inhibitrice (CMI) et catégorisation clinique est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 1: Résumé de la correspondance diamètre, catégorisation clinique et concentration minimale inhibitrice (CMI) (Données du fabricant)

Antifongique	Charge	Symbole	Diamètre de la zone d'inhibition en mm			Concentration minimum inhibitrice en µg/mL		
			R	SDD	S	R	SDD	S
Fluconazole	25 µg	FCA 25	≤ 14	15-18	≥19	≥ 64	16-32	≤ 8
Voriconazole	1 µg	VCZ 1	≤ 12	14-16	≥17	≥ 4	2	≤ 1
Kétoconazole	50 µg	KET 50	10	10-20	20	≥ 6,4	1,56-6,4	≤ 1,56
5-fluorocytosine	1 µg	5FC 1	10		>10	-		

R:résistant, S:sensible, SDD: sensibilité dose dépendante.

II.4 Analyse des données :

Les données de l'ensemble des fiches d'exploitation sont saisies sur le logiciel SPSS version 18.0. Les données qualitatives sont analysées en utilisant le test χ^2 ou le test exact de Fisher et les variables quantitatives par le test t Student ou le test U de Mann-Whitney. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

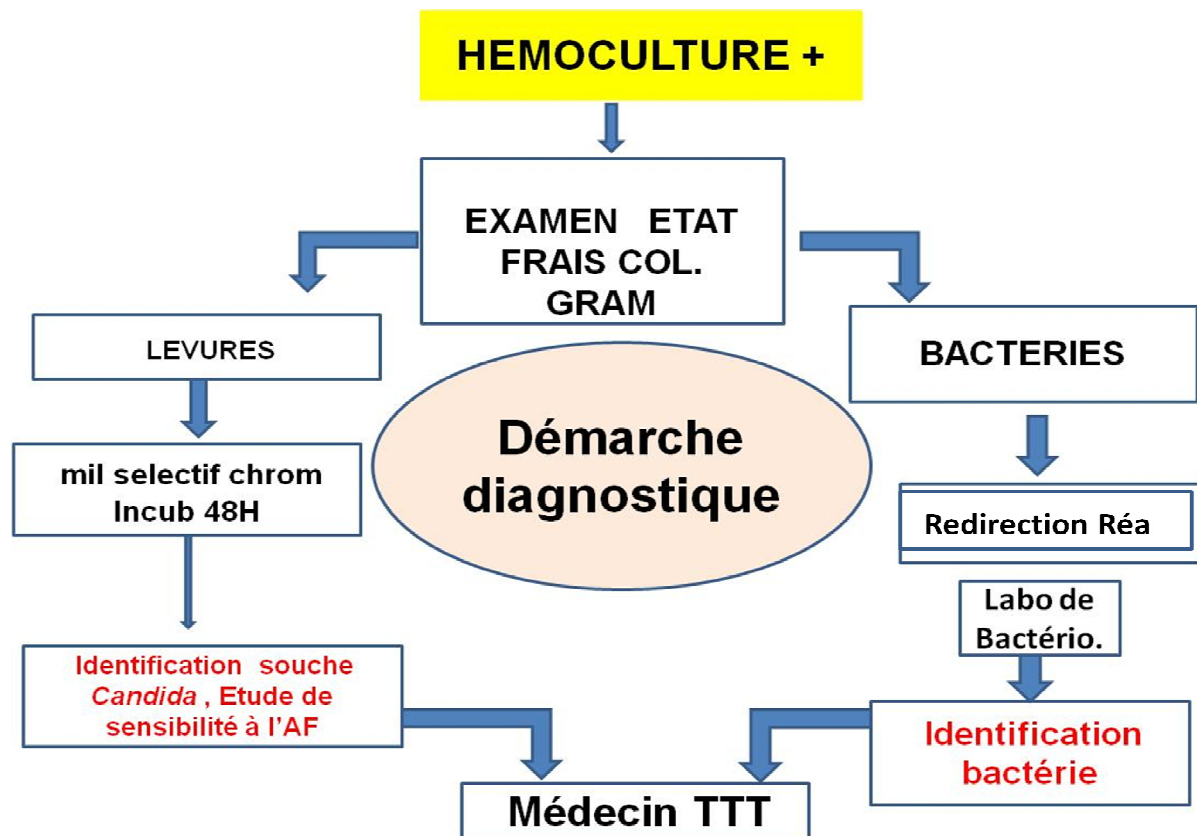


Figure 6 : Démarche diagnostique adoptée



RESULTATS

III. RESULTATS :

III.1 Analyse descriptive de la population d'étude

Nous allons rapporter les résultats préliminaires sur 2 mois. Durant cette période 10 patients sont inclus, 65 prélèvements de sites périphériques ainsi que 19 hémocultures sont réalisées. 3 patients fébriles ont fait l'objet de prélèvements de sites périphériques et d'hémocultures supplémentaires.

Sexe : Notre population d'étude est constituée de 6 garçons et de 4 filles soit un **sexe ratio M/F= 1,5**.

Age : L'âge moyen des patients est de **5,6 jours** [2-10].

Facteurs de risque:

- < 32 SA (3/10)
- Poids < 1500 g (2/10)
- Nutrition parentérale (8/10)
- Lipides IV (4/10)
- Triple antibiothérapie (7/10)
- Apgar < 5 à 5 min (3/10)
- Intubation (4/10)

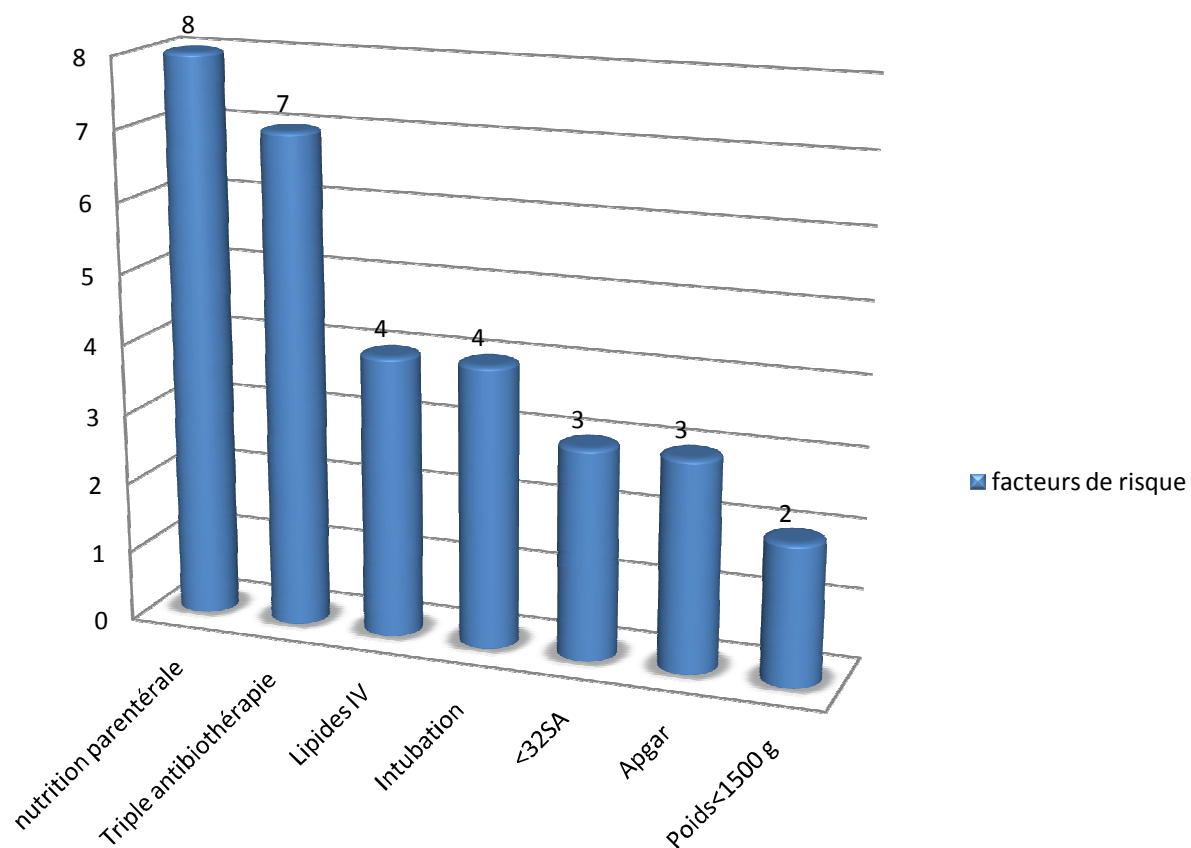


Figure 7 :Répartition des patients selon les facteurs de risque

Tableau 2: Résultats de la surveillance

Patients	Sexe	Terme	Poids (g)	Sites périphériques	IC	HC
1	G	38 SA	2400	Urine : CA Buccal : CA	0.4	Négative
2	G	35 SA	2600	Nasal : CA	0.2	Négative
3	F	33 SA	2700	Urine : CA Rectal : CG	0.4	Négative
4	G	Terme	2800	Négatifs	0	Négative
5	G	32 SA	1250	Urine 1 : CG Rectal 1 : CT Urine 2 : CG Rectal 2 : CT Buccal 2: CG	0.6	Négative
6	F	28 SA	1400	Urine 1 : CA Rectal 1 : CT Buccal 1 : CT Urine 2 : CA Rectal 2 : CT Buccal 2: CT Nasal 2: CT	0.8	<i>C.Albicans</i>
7	F	Terme	2900	Négatifs	0	Négative
8	F	Terme	2800	Urine 1 : CA Rectal 1 : CA Buccal 1 : CA Nasal 1 : CA Axillaire 1: CA Urine 2 : CA Rectal 2 : CA Buccal 2: CA Nasal 2 : CA Axillaire 2: CA	1	Négative
9	G	31 SA	1900	Buccal : CA	0.2	Négative
10	G	Terme	2800	Buccal : CA	0.2	Négative

CA= C.albicans, CT= C.tropicalis, CG=C.glabrata

Durant cette période, 30 souches de *Candida* sp sont isolées des services, dont 1 souche est isolée à partir des hémocultures, alors que 29 souches proviennent des autres sites périphériques (tableau 3).

Tableau 3: Types des prélèvements et leurs pourcentages

Type de prélèvement	Nombre de souches	Pourcentage (%)
Hémocultures	1	3,33%
Sites périphériques	29	96,66%

La répartition des souches isolées montre une prédominance de *Candida albicans* (19 souches) par rapport au *Candida non albicans* (11 souches).

Tableau 4: Proportion des espèces *albicans* et *non albicans* dans les prélèvements effectués

Espèces	Nombre	Pourcentage
<i>C. albicans</i>	19	63,33%
<i>C. non albicans</i>	11	36,66%
Totale	30	100%

Notre collection de souches nous a permis d'isoler 3 espèces différentes de *Candida*, dont la prédominance revient à *Candida albicans* avec 19 souches, suivie de *Candida tropicalis* et *Candida glabrata*. La répartition des souches isolées est illustrée dans le tableau 5 :

Tableau 5: Proportion des différentes espèces de *Candida* isolées

Espèces	Nombre	Pourcentage (%)
<i>C.albicans</i>	19	63,33
<i>C.glabrata</i>	4	13,33
<i>C.tropicalis</i>	7	23,33
Totale	30	100

A partir des sites corporels périphériques, 3 espèces différentes ont été isolées dont l'espèce la plus représentée est le *Candida albicans* avec 62,06%, suivie de *Candida tropicalis* 24,13%, la troisième place est occupée par le *Candida glabrata* 13,79% (tableau 6).

Tableau 6: Proportion des différentes espèces de *Candida* isolées à partir des sites périphériques

Espèces	Nombre	Pourcentage (%)
<i>C.albicans</i>	18	62,06
<i>C.glabrata</i>	4	13,79
<i>C.tropicalis</i>	7	24,13
Total	29	100

Sensibilité des souches isolées vis- à-vis des antifongiques : Le diamètre des zones d'inhibition observées autour des disques des antifongiques est mesuré avec précision, les diamètres sont exprimés en mm. Sur la base des diamètres des zones d'inhibition, la catégorisation clinique des souches est effectuée et résumée dans le tableau suivant :

Tableau 7: Catégorisation clinique des souches de *Candida* isolées sur la base des diamètres des zones d'inhibition

Antifongiques Souches	FCZ	VCZ	KET	5-FC
S1 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S2 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S3 <i>C.albicans</i>	S	S	S	R
S4 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S5 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S6 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S7 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S8 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S9 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S10 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S11 <i>C.albicans</i>	S	S	S	R
S12 <i>C.albicans</i>	S	R	S	R
S13 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S14 <i>C.albicans</i>	S	S	S	R
S15 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S16 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S17 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S18 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S19 <i>C.albicans</i>	S	S	S	S
S20 <i>C.tropicalis</i>	R	S	S	S
S21 <i>C.tropicalis</i>	R	S	S	S
S22 <i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S
S23 <i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S
S24 <i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S
S25 <i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S
S26 <i>C.tropicalis</i>	S	S	S	R
S27 <i>C.glabrata</i>	S	R	S	S
S28 <i>C.glabrata</i>	S	S	S	S
S29 <i>C.glabrata</i>	R	R	S	R
S30 <i>C.glabrata</i>	R	S	S	R

Les résultats de la sensibilité des souches de *Candida* isolées aux agents antifongiques sont présentés pour chaque molécule antifongique, puis pour chaque espèce.

Sensibilité au fluconazole : L'étude de la sensibilité *in vitro* au fluconazole a démontrée des taux de résistance de l'ordre de 13,33%.

Tableau 8: Sensibilité des souches de *Candida* isolées vis à vis du Fluconazole

Catégorie clinique	Nombre	Pourcentage(%)
R	4	13,33
S	26	86,66
Total	30	100

Sensibilité au voriconazole : L'évaluation de la sensibilité *in vitro* du voriconazole illustre une fréquence de souches sensibles élevée égale à 90%, alors que seulement 10% des souches isolées sont résistantes au voriconazole.

Tableau 9: Sensibilité des souches de *Candida* isolées vis à vis du voriconazole

Catégorie clinique	Nombre	Pourcentage (%)
R	3	10
S	27	90
Total	30	100

Sensibilité au kétoconazole : L'étude de la sensibilité *in vitro* au kétoconazole montre que 100% des souches de *Candida* isolées sont sensible à cet agent antifongique.

Sensibilité au 5-Flucytosine : L'étude de la sensibilité *in vitro* à la 5-flucytosine indique que 23,33% des souches testées résistent, alors que 76,66% des souches sont sensibles à la 5FC.

Tableau 10 : Sensibilité des souches de *Candida* isolées vis à vis de la 5-flucytosine

Catégorie	Nombre	Pourcentage %
R	7	23,33
S	23	76.66
Total	30	100

Sensibilité des souches isolées vis-à-vis de tous les antifongiques testés :
L'étude de la sensibilité *in vitro* des souches de *Candida* isolées vis-à-vis des 4 antifongiques disponibles au cours de l'étude permet d'évaluer la fréquence de résistance pour chaque molécule afin de comparer leurs activités.

Tableau 11: % de sensibilité des souches de *Candida* vis à vis des antifongiques testés

	Fluconazole %	Voriconazole %	Kétoconazole %	5- Flucytosine%
R	13,33	10	0	23,33
S	86,66	90	100	76,66

***Candida albicans* :**

Tableau 12: Sensibilité des souches de *Candida albicans*

	Fluconazole %	Voriconazole %	Kétoconazole %	5- Flucytosine%
R	0	3,33	0	13,33
S	63,33	60	63,33	50

Candida glabrata :

Tableau 13: Sensibilité des souches de *Candida.glabrata*

	Fluconazole %	Voriconazole %	Kétoconazole %	5- flucytosine%
R	6,66	6,66	0	6,66
S	6,66	6,66	13,33	6,66

Candida tropicalis :

Tableau 14: Sensibilité des souches de *Candida.tropicalis*

	Fluconazole %	Voriconazole %	Kétoconazole %	5- flucytosine%
R	6,66	0	0	3,33
S	16,66	23,33	23,33	20

III.2 Analyse de 2 cas cliniques

Observation n°1 :

Il s'agit d'un nouveau né de sexe féminin, G2P2 issu d'une grossesse à terme avec un accouchement par voie basse. L'Apgar est de 10/10 à la première et cinquième 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 8) et un muguet (Figure 9).

Le bilan à l'admission montre une thrombopénie à 67 000 éléments/mm³ 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 pseudo-filaments et retrouvent du *Candida albicans* à la culture sur milieu Sabouraud sauf l'hémoculture sur milieu mycosis (Bactec 9050) qui est restée négative.

Les examens cytobactériologiques se sont révélés négatifs.

Un traitement antifongique est ainsi instauré à base de Fluconazole 6mg/kg/j pendant 21 jours, Amphotéricine B 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.



Figure 8 : Desquamation généralisée
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)



Figure 9 : Muguet
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)

Observation n°2 :

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 première et cinquième minute ; le poids de naissance est de 1500 g. 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^{ème} génération, Amoxicilline et Gentamicine.

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

A J7 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. 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 bourgeonnantes associées par endroit à des pseudofilaments et retrouvent du *Candida albicans* à la culture sur milieu Sabouraud Chloramphénicol. Seule l'hémoculture sur milieu mycosis (Bactec 950) est restée négative après 7 jours d'incubation. Les examens cytot bactériologiques se sont révélés négatifs.

Un traitement antifongique est ainsi 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.



Figure 10 : Lésions cutanées au niveau du tronc (à gauche), Lésions au niveau du cuir chevelu, absence de muguet buccal (à droite).



DISCUSSION

IV. DISCUSSION:

IV.1 Epidémiologie des candidoses en néonatalogie :

Les infections materno-fœtale à *Candida* sont rarement rapportées dans la littérature (moins de 100 cas sont publiés) ^[29,31], leur fréquence est sous estimée, elle est moins de 1% des infections néonatales précoces ^[12,100-131].

Par contre, l'incidence des infections nosocomiales à *Candida* dans les unités de soins intensives (USIN) en 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. ^[124] avec une densité d'incidence de 0.63 pour 1000 jours-cathéter.

Le taux d'incidence cumulé sur trois ans concernant une cohorte de 2847 nouveau-nés hospitalisés dans six centres de réanimation néonatale était de 0.26% chez les nouveau-nés de plus de 2500 grammes. Il est de 2.6 à 16.7% chez les moins de 1500 grammes et peut atteindre 20% chez les nouveau-nés de moins de 1000 grammes ^[34,133]. Dans cette dernière catégorie de patients, le taux de mortalité en relation avec une infection invasive néonatale à *Candida* varie de 10 à 32% jusqu'à 50% dans certaines séries de nouveau-nés < 26 semaines d'aménorrhée (SA) et de poids de naissance (PN) < 1000g ^[75].

Le groupe Pediatrix a également démontré 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 ^[19,20].

Ainsi, les données récentes du *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)*, ont mis en évidence que 73% des nouveau-nés prématurés de très petits poids ayant une candidose néonatale, décédaient ou présentaient des anomalies du développement neurologique ^[34].

Dans une étude récente, Benjamin retrouve une mortalité de 32% chez les nouveau-nés pesant moins de 1000 g ^[21, 136, 136]. Ainsi, La mortalité attribuable aux infections à *Candida* est de 20 à 50% selon les études ^[24] et varie selon l'espèce.

Une douzaine d'espèce de *Candida* sont pathogènes pour le nouveau-né sur près de 200 espèces recensées ^[133]. Il s'agit de *Candida.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.lusitaniae*, *C.kefyr*, *C.pseudotropicalis*, *C.dublinsiensis*, *C.intermedia*, et *C.guilliermondii*.

C. albicans est l'espèce le plus souvent retrouvée. L'étude réalisée par Benjamin a révélé que 42% des mortalités sont dues à *C.albicans* versus 20% pour *C.parapsilosis* ^[21, 136, 136].

Cependant, depuis quelques années, l'épidémiologie se modifie avec une diminution d'infections à *C. albicans* au profit de *C. non albicans* ^[24,133].

Une étude prospective menée à l'Hôpital Universitaire de Jordanie sur une période de 10 mois; de Mars 2008 à Décembre 2008. L'étude était approuvée par le comité des études supérieures de la Faculté de médecine, et le comité d'éthique de l'Hôpital Universitaire de Jordanie, Amman. Elle a inclut 492 nourrissons comme suit :

- Groupe 1 : 265 nouveau-nés admis en USIN.
- Groupe 2 : 37 nourrissons admis au service de pédiatrie pour des pathologies des voies urinaires et rénales.

- Groupe 3 :190 nourrissons examinés en ambulatoire.

Un total de 61/492 (12,4%) des nourrissons étaient colonisés soit par voie orale et/ou rectale par des espèces de *Candida*. La colonisation rectale était présente dans 64,6% des cas alors que la colonisation par voie orale n'était présente que dans 35,4%.

L'espèce et le taux de colonisation étaient les suivants: *C.albicans* était l'espèce la plus commune isolée à partir des deux sites et a représenté 67,1%, suivie par *C.kefyr* (11,4%). *C. tropicalis* et *C. glabrata* étaient présents dans 8,9% des prélèvements et 3,8% pour *C. parapsilosis*.

Candida albicans est la troisième cause responsable du sepsis néonatale après 72 heures de vie.

Ainsi, l'évaluation de la fréquence , l'étiologie et les facteurs de risque de survenue de sepsis au service de néonatalogie à l'Hôpital pédiatrique 'Dr. Elias TORO' (Venezuela) durant deux années (2002-2003) chez 44/128 nouveau-nés hospitalisés en USIN présentant des signes cliniques de sepsis et chez qui on suspecte l'infection fongique. Des hémocultures, des prélèvements urinaires, gastro-intestinaux, endo-buccaux, et cutanés. Ainsi que des prélèvements des mains de professionnels de santé et de l'environnement hospitalier sont mis en culture. Le profil de sensibilité aux antifongiques des souches isolées a été également évalué.

La prévalence des souches de *Candida* isolées était comme suit : *C. albicans* (72.06%), *C. parapsilosis* (13.24%), *C. tropicalis* (10.29 %), *C. guilliermondii* (2.94%), et *C. glabrata* (1.47%). Cette étude a également démontré que le mode de transmission de l'infection fongique est horizontal d'origine nosocomiale. Et les facteurs de risque susceptibles d'entraîner une

infection fongique à *Candida* sont : le séjour prolongé en USIN ($p < 0.05$), l'absence de contrôle prénatale des nouveau-nés ($p < 0.05$), la nutrition parentérale ($p < 0.05$).

Seulement 2,9% des hémocultures sont en faveur de *Candida. Spp.* L'étude a également démontré que l'administration d'un traitement empirique à base de l'amphotéricine B (0.5-1mg/kg/jour) était marquée par une bonne évolution clinique.

Une étude multicentrique du NICHD ayant évaluée 6956 nouveau-nés (dont le PN entre 401 et 1500g) sur une période de 2 ans (1998-2000) ^[137]. Durant cette période, les souches isolées responsables de sepsis néonatale étaient comme suit :

6% en faveur de *C.albicans*, 48% en faveur de *staphylocoque coagulase* (-), *staphylocoque aureus* dans 8% des cas et *C.parapsilosis* dans 4% des cas. Une autre étude menée par Le Réseau Nationale de La surveillance de L'Infection Nosocomiale (NNIS) durant 09 années (entre 1995 et 2004) sur 130.523 nouveau-nés admis dans 128 USIN ^[151]. L'incidence de l'infection à *Candida* est importante chez les nouveau-nés de faible poids de naissance PN<1000g. Le taux global de candidémie était de 1.5 pour 1000 jours d'hospitalisation. Le taux d'incidence annuel de candidémie pour 1000 jours d'hospitalisation varie en fonction du poids de naissance :- supérieur à 2501 g (0.5%), entre 1501 et 2500 g (0.42%), entre 1001 à 1500 g (0.9%) et inférieur à 1000g. Dans ce dernier cas, l'incidence était de 3,51 % de 1995 à 1999, et a diminué entre 2000 et 2004 pour atteindre 2,68 %. Pour le taux d'infection global chez les nouveau-nés de PN<1000g était de 5,1 pour 1000 jours d'hospitalisation.

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'infection néonatale causée par *C.albicans* a diminué de 80% à 40% dans certains centres ^[21,91].

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 ^[21].

C.parapsilosis vient en deuxième place, il représente l'espèce la plus isolée dans les USIN ^[20]. 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 6% de 1991 à 1995. *C.parapsilosis* est responsable d'une mortalité inférieure à celle causée par les autres espèces. *C.glabrata* souvent résistant au fluconazole. Des isolats de *C.glabrata* ont été rapportés chez des nouveau-nés de poids de naissance supérieur à 1500 g ^[21,133].

C.tropicalis est une espèce aussi bien pathogène que fréquente dans les USIN ; historiquement, il est considéré comme la deuxième espèce virulente ^[21,133].

C.krusei et *C.lusitaniae* résistant 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 ^[21,133].

Tableau 15 : Espèces de *Candida* retrouvées lors des infections invasives chez le nouveau-né d'après ^[24, 133, 120]

Espèce	Pourcentage	Remarques
<i>C. albicans</i>	40-65%	Des études récentes semblent infirmer le fait que la mortalité liée à <i>C.albicans</i> soit supérieure à celle liée à <i>C. parapsilosis</i> .
<i>C. parapsilosis</i>	16-40%	<i>C. parapsilosis</i> est l'espèce la plus souvent retrouvée dans les infections liées au cathéter.
<i>C. tropicalis</i>	7%	Incidence en augmentation dans les unités de réanimation néonatale.
<i>C.lusitaniae</i>	5%	Résistance à l'amphotéricine B
<i>C. guilliermondii</i>	3%	
<i>C. glabrata</i>	3%-6%	
Autres	2%	Depuis les années 1990 son incidence a doublé; résistance fréquente au fluconazole. Dont <i>C. krusei</i> : résistance naturelle au fluconazole

Dans trois études multicentriques prospectives, *C. albicans* et *C. parapsilosis* sont les deux espèces les plus communément rencontrées. *C. albicans* représente environ 50% des cas, *C. parapsilosis* 25%, *C. glabrata* 6% des espèces isolées des hémocultures en réanimation pédiatrique ^[91, 136, 138]. À L'instar des phénomènes observés chez les adultes, *C. glabrata* semble occuper une place croissante dans les infections fongiques observées dans les unités de réanimation néonatale.

Dans une étude rétrospective réalisée entre 1991 et 1998, 15,5% des candidémies seraient liées à *C. glabrata* ^[54]. Même si ces infections à *C. glabrata* ont la même présentation clinique que celles dues à *C. albicans* et *C. parapsilosis*, elles surviennent chez des enfants de poids et d'âge gestationnel plus élevé ^[54]. Enfin, parmi les prématurés atteints d'infections à *C. glabrata*, deux tiers ont un antécédent de chirurgie digestive qui constitue un facteur de risque indépendant.

Dans une étude prospective réalisée du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2009 au sein de L'Hôpital Universitaire *Farhat-Hached* de Sousse (Tunisie), le nombre d'épisodes de candidoses invasives a varié de 10 à 49 épisodes par an avec une moyenne de 24 épisodes par an. Cette fréquence a progressivement augmenté au cours des 15 années de l'étude. Le nombre de cas le plus élevé a été observé au service de néonatalogie (61.1%). Dix espèces de *Candida* ont été isolées dont quatre d'entre elles : *C.albicans* 64%, *C.parapsilosis* 13.3%, *C.tropicalis* 11.6% et *C.glabrata* 5.4% ont représenté 94.3% des isolats. L'étude a révélé un changement du spectre des espèces en cause avec une augmentation des espèces non *albicans*.

Rappelons que notre étude observationnelle prospective de 13 mois (1^{er} Décembre 2012 – 31 Décembre 2013) réalisée au service de néonatalogie de l'Hôpital des Enfants de Rabat et le service de pédiatrie de l'Hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat en collaboration avec le service de parasitologie du même Hôpital. L'étude a inclut :

- Les prématurés de moins de 37 SA dont le poids à la naissance est inférieur à 1500g avec facteurs de risque (CVC, antibiothérapie à large spectre, hospitalisé plus de 48 h).
- Les enfants nés à terme ou prématurés ayant présenté une éruption cutanée généralisée les premières heures /jours de vie ou localisée (muguet buccal, localisation péri anale).

Nous avons rapporté les résultats préliminaires sur 2 mois. Durant cette période 10 patients sont inclus, 65 prélèvements de sites périphériques ainsi que 19 hémocultures sont réalisées. 3 patients fébriles ont fait l'objet de prélèvements de sites périphériques et d'hémocultures supplémentaires. Durant cette période, 30 souches de *Candida sp.* sont isolées des services, dont 1 souche isolée à partir des hémocultures, alors que 29 souches proviennent des autres sites périphériques. Parmi les 30 souches isolées : 19/30 en faveur de *Candida.albicans* (63,33%), 11/30 souches en faveur de *Candida non albicans* (36,66%) dont 13,33% représentent *Candida.glabrata* et 23,33% en faveur de *Candida.tropicalis*.

	USA (%)	Tunis (%)	Notre étude Maroc (%)
<i>Candida .albicans</i>	50	64	63.33
<i>Candida.glabrata</i>	6	5.4	13.33
<i>Candida .tropicalis</i>	7	11.6	23.33
<i>Candida.parapsilosis</i>	25	13.3	-

Tableau 16 : Comparaison des espèces *Candida* retrouvées dans les études Américaine, Tunisienne et notre étude (Marocaine).

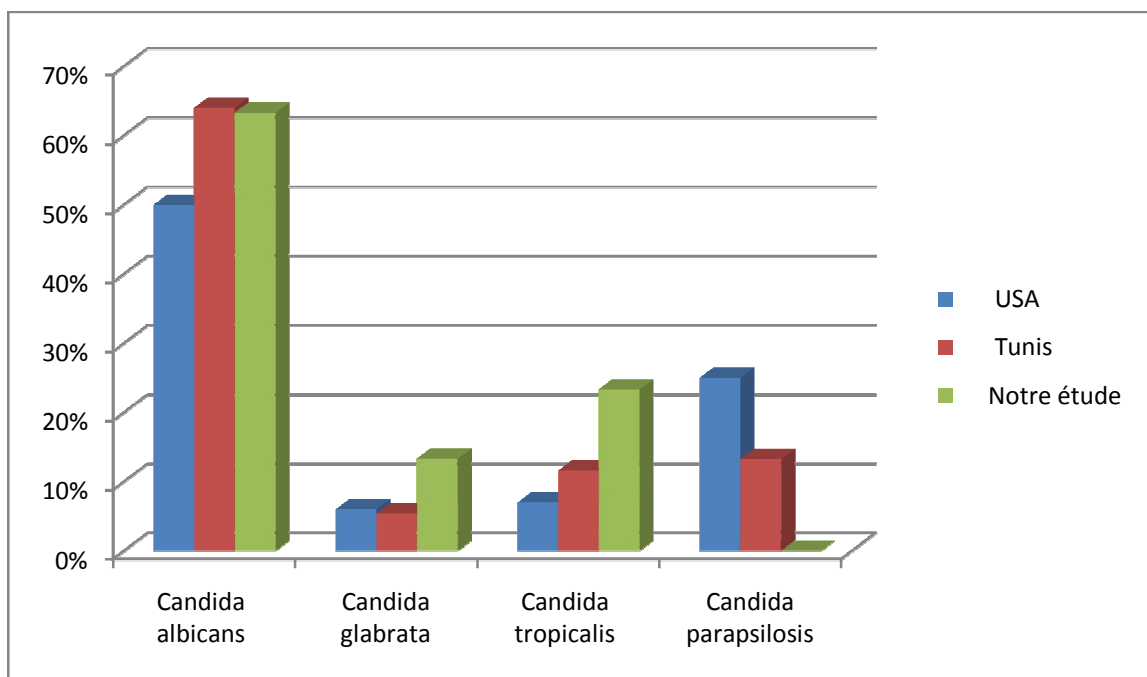


Figure 11 : Comparaison des espèces *Candida* retrouvées dans les études Américaine, Tunisienne et notre étude :

IV.2 Physiopathologie :

Au niveau morphologique, les levures du genre *Candida* peuvent mesurer de 3 à 15 μm , et sont caractérisées par un polymorphisme qui leur permet de se soustraire aux défenses liées à l'immunité cellulaire. En effet, certains paramètres tels que le pH, la température ou encore la richesse du milieu de culture influencent l'aspect morphologique que peut prendre *Candida* ^[27].

Candida albicans est considéré chez l'Homme et les animaux comme un commensal des muqueuses, faisant partie intégrante de la flore microbienne ^[98,104]. Au niveau des muqueuses digestives et vaginales, la levure se présente sous forme de blastospores, considérées comme la forme saprophyte qui vit en symbiose avec l'organisme hôte. Au niveau des tissus infectés, *Candida albicans* est retrouvé simultanément sous formes de blastospores et de

mycélium. Alors que la forme blastospore reste non-invasive, la forme mycélienne est capable de pénétrer les muqueuses.

C.parapsilosis est une levure fréquente de la peau mais non du tube digestif, elle expose au risque de contamination manuportée. *C.glabrata* a une écologie proche de celle *C.albicans*. En milieu hospitalier, les levures du genre *Candida* et en particulier *Candida albicans* représentent la cause majeure des infections nosocomiales opportunistes d'origine mycosique. Trois causes ont été identifiées:

- Il semblerait qu'une grande majorité des infections profondes soient d'origine endogène et se développent à partir des levures saprophytes présentes dans le tube digestif de l'hôte et qui traversent la muqueuse.
- Une faible proportion des candidoses profondes peut aussi être d'origine exogène à partir d'une colonisation cutanée due au matériel de soins et à la pénétration de cathéters dans l'organisme.
- Enfin, dans de très rares cas, la contamination en milieu hospitalier peut être due à l'environnement du patient (eau, air, alimentation).

Mécanismes de la colonisation fongique : chez les enfants prématurés pesant moins de 1.5kg, l'infection invasive à *Candida* est souvent précédée par une colonisation, qui peut survenir soit de façon horizontale soit verticale (**figure 12**):

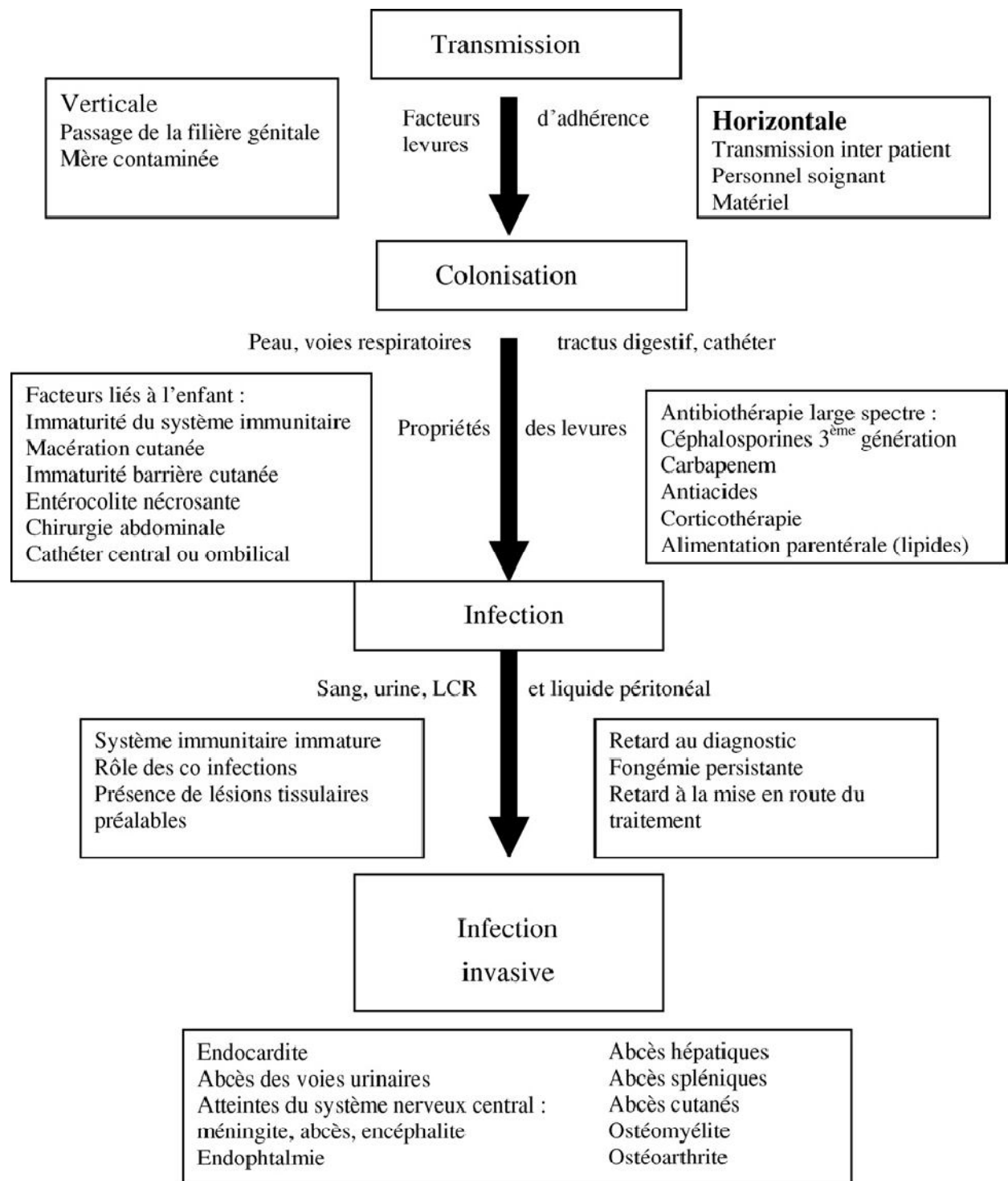


Figure 12: Schéma de la physiopathologie de l'infection fongique.

La colonisation par *C.albicans* a souvent lieu dans les 15 premiers jours de vie ^[11,121]. *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% ^[62], la levure majoritairement rencontrée 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 celui des infections urinaires acquises au cours de la grossesse pourrait diminuer l'inoculum auquel l'enfant est exposé et ainsi pourrait prévenir les infections invasives à *Candida* du nouveau-né ^[67], 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 unités de soins intensifs, il a été démontré que 30% des soignants étaient porteurs de *Candida* au niveau des mains ^[125]. Malgré, la prévalence plus élevée de *C.albicans* chez les prématurés, *C.parapsilosis* représentait 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 trouvées dans les hémocultures ^[66], 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 probant, ainsi des études ont démontré l'absence de levure au niveau de l'eau et des surfaces dans les unités de soins intensifs de néonatalogie ^[129].

La colonisation par *Candida* durant la première semaine de vie se voit plus souvent chez les enfants prématurés (26 à 62,5%) que chez les nouveau-nés à terme (10%) ^[63]. La peau et le tube digestif représentent les deux sites les plus fréquemment colonisés par *Candida*.

La colonisation cutanée : 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 large spectre ...) ^[16]. 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 ^[29]. En effet d'après des études publiées, le risque de développer une infection systémique chez les prématurés nés avec une candidose cutanée congénitale 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 1000 g, les risques de dissémination et de décès sont respectivement évalués à 10% et à 8% ^[29]. D'autres études ont montré que plus de 5% des grands prématurés développent une candidose systémique avec une fongémie et risque de localisation méningée, ostéoarticulaire ou hépatique ^[29].

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 [13, 78, 135, 142].

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. En fragilisant ainsi la barrière cutanée, *C.albicans* crée un environnement humide propice à sa croissance et surtout la modification de la perméabilité de la peau permet le passage du glucose, nécessaire à sa croissance.

La 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% [11, 63, 77, 121]. Chez les nouveau-nés d'âge gestationnel normal, la microflore bactérienne digestive joue un rôle majeur dans la défense innée contre *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*, ainsi 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 ^[80].

La 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 endo-trachéale concerne environ 6% des enfants pesant 1 à 1.5 kg à la naissance ^[23] pour atteindre 43% des prématurés pesant moins de 1000 g à la naissance ^[73]. Rowen et al. ont démontré que la présence de colonisation endo-trachéale 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 ^[121].

En somme, deux espèces de *Candida* colonisent précocement les grands prématurés, il s'agit de *C.albicans* (transmission verticale) et de *C.parapsilosis* (transmission horizontale). Les propriétés physicochimiques du *Candida* leur permettent d'adhérer à l'épithélium, débutant 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 *Candida* devrait permettre une meilleure prévention des infections fongiques invasives et ainsi le choix des enfants devant recevoir une prophylaxie ^[77].

IV.3 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.* ^[74]. 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 ^[33].

Les facteurs de risque de la candidose congénitale (CC):

La candidose cutanée congénitale (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* ^[140]) qui est présente chez 25 à 30% des femmes enceintes ^[4, 71].

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 ^[7, 16, 43]; selon Bider et al. ^[140] 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 ^[29, 102].

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) ^[8, 25, 29]. En effet, selon Darmstadt ^[43], presque la moitié des nouveau-nés (7/15, soit 47%) atteints d'une CCC ont un poids inférieur à 1000 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 ^[43, 102].

L'amniocentèse effectuée à visée diagnostique peut rarement déclencher la survenue d'une CCC ^[29, 43, 140]. Exceptionnellement, l'infection peut être rétrograde à partir de la cavité péritonéale via les trompes ^[140].

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 [16, 29, 43, 102].

Cependant d'après une étude publiée par Therby et al. [140], 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 étude, la ventilation et l'insémination artificielle semblent être inclus dans ces infections [140].

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 [140].

Ainsi, le dépistage systémique et le traitement des vulvo-vaginites candidosiques s'imposent chez les femmes enceintes, particulièrement celles présentant des facteurs de risque [102, 142]. Le diagnostic précoce des candidoses vaginales permet ainsi la prévention de la contamination ascendante et la survenue d'une chorioamniotite [102].

Facteurs de risque de la candidose nosocomiale :

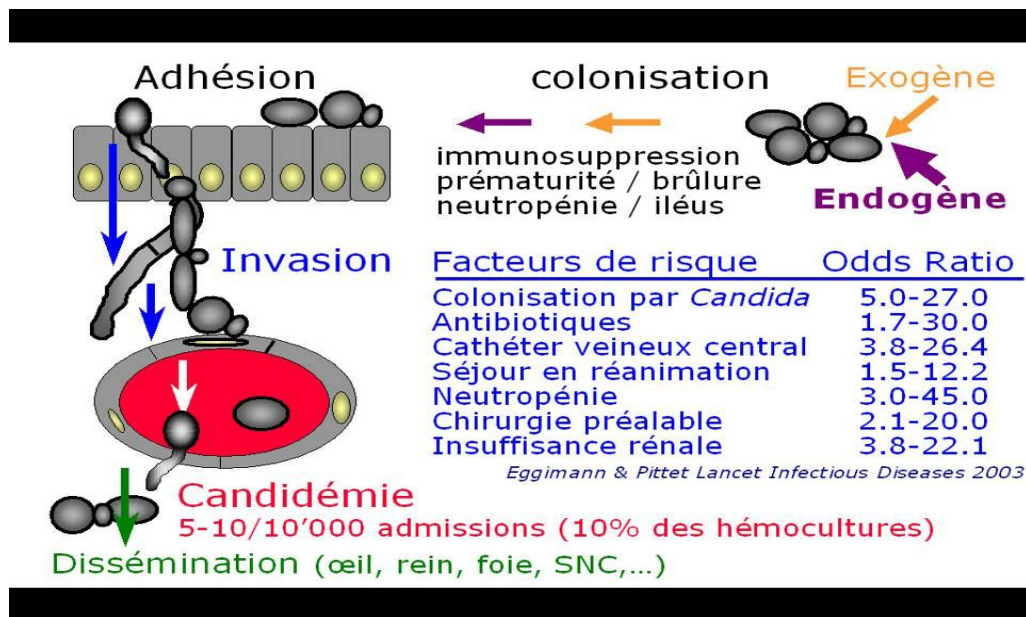


Figure 13 : Principales étapes d'une infection fongique invasive ^[52].

1. Augmentation du taux de colonisation ^[133] : 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 ^[52]. Les nouveau-nés sont colonisés par transmission horizontale après la naissance par les parents ou le personnel médical et/ou paramédical ^[7,2,65]. Concernant l'accès à l'USIN, 4,8% à 10% de tous les nourrissons sont colonisés par *Candida sp* ^[11]. 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 ^[17,122]. Les taux sont plus élevés pour *Candida albicans*, suivi par *C. parapsilosis*.

La colonisation de la muqueuse gastro-intestinale et de la peau favorise le développement du *Candida* [52,65,125]. 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 [17,65]. 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* [11]. Aucun des 107 nouveau-nés non colonisés n'a développé la candidose invasive [133].

La colonisation par le *Candida* n'est pas un facteur de risque indépendant pour les infections invasives selon Saiman et al. [124].

L'antibiothérapie à large spectre : les antibiotiques notamment les céphalosporines de troisième génération, renforcent la colonisation fongique en détruisant l'équilibre de la flore bactérienne [52,53]. D'autant plus que l'antibiotique détruit la paroi bactérienne en libérant l'acide muramique qui est un facteur favorisant la filamentation.

Une étude ayant inclus 6172 nouveau-nés a indiqué que l'utilisation de céphalosporines de troisième génération ou de carbapénèmes dans les 7 jours précédant le diagnostic est associée à une candidose néonatale [9].

L'hyperglycémie : fournit du substrat pour la croissance fongique et entraîne la régulation positive des gènes de pro-adhérence produits par des espèces de *Candida*.

Les antihistaminiques H2 : l'acidité gastrique est considérée comme protectrice contre l'infection à *Candida*. Les antihistaminiques H2 augmentent le pH gastrique et promouvoient la pullulation bactérienne et fongique du tractus gastro-intestinal supérieur [74,116]. Une étude a démontré une association entre les

antiH2 et la candidose néonatale ^[124]. Ainsi, 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 ^[124].

Le recours à la ventilation mécanique: une étude réalisée chez les nouveau-nés a démontré que la colonisation endotrachéale augmente six fois le risque de candidémie ^[46, 96, 122,126]. L'intubation diminue la clairance mucociliaire et l'aspiration favorise la colonisation des voies respiratoires et gastro-intestinales ^[69].

La présence d'un cathéter central ^[56] : les infections à *Candida* liées au cathéter vasculaire font suite soit à une colonisation extraluminale à partir de la peau ^[96,126], soit à un ensemencement hémotogène de la lumière du cathéter veineux au décours d'une fongémie ^[133,101]. 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 ^[42].

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 ($p<0.0001$) ^[40].

D'autres facteurs de risque pouvant être incriminé dans la candidose nosocomiale sont l'alimentation parentérale, l'utilisation de lipides IV et la CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) ^[8].

2. Déficience du système immunitaire ^[133] : la candidose invasive est une infection des immunodéprimés (prématurés). L'immaturation du système immunitaire ^[74,96] 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'immaturation de la peau et la présence des dispositifs médicaux invasifs se combinent pour donner lieu à un grand risque pour la candidose invasive ^[9, 8, 78,135].

Le poids à la naissance et l'âge gestationnel ^[8, 40, 46, 96,126] : une étude a montré que l'apparition de septicémie y compris à *Candida* est plus fréquente 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 ($p < 0.0001$) ^[21].

La formation de thrombine : la présence et la durée d'utilisation du CVC ^[74, 96,116] 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 l'activité du médicament au cours du traitement ^[65].

La corticothérapie : des études cas-témoins ont montré une association entre l'utilisation post-natale des stéroïdes ^[93] tels que l'hydrocortisone et la dexaméthasone et la présence de *Candida* chez les nouveau-nés. En plus de l'inhibition du système immunitaire néonatale ^[35,96, 126], 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 ^[133].

Les pathologies abdominales : plusieurs types de pathologies abdominales sont associés aux risques d'infection, y compris la distension abdominale et l'intolérance alimentaire ^[65], l'entérocolite ulcéronécrosante ^[75,24]. Les nouveau-nés subissant une chirurgie abdominale ont plus de risque de développer une candidose invasive due à un compromis de la barrière intestinale ^[96,124].

Autres facteurs ^[75,24]: le score d'Apgar, le séjour prolongé dans les USIN, la neutropénie.

Ainsi, une étude prospective réalisée en 2012 portant sur 4579 nouveau-nés de faible poids de naissance (ELBW) a pu identifier à J3 de vie les facteurs de risque augmentant la sensibilité à la candidose néonatale ^[21]. Elle inclut : l'utilisation de céphalosporines de 3^{ème} génération, la prématurité, le faible poids de naissance et retarde l'alimentation parentérale.

11.4% des nouveau-nés de poids de naissance <750g développent la candidose comparé à 3.4% ayant un poids de naissance entre 751 - 1000 g.

3.4% des nouveau-nés ayant reçus une alimentation entérale à J3 de vie développent la candidose comparé à 8.7% l'ayant reçue tardivement.

Il a été démontré que le nombre et la durée d'antibiotiques administrés augmentent le risque de candidémie. Parmi 866 nouveau-nés, 3.2% ayant reçus >2 antibiotiques ont développé une candidémie comparée à 0.4% ayant reçus ≤2 antibiotiques^[8]. Parmi 2121 nouveau-nés, 1.6% ayant reçus l'antibiothérapie >5 jours développent la candidose comparés à 0.1% l'ayant reçus ≤ 5 jours.

Cette étude a également identifié que l'administration des antihistaminique H2, les lipides en IV, l'alimentation parentérale, l'intubation et le séjour prolongé en USIN >7 jours augmentent le risque de la candidose néonatale.

Une autre étude prospective portant sur 2847 nouveau-nés en USIN a découvert une relation significative entre l'utilisation du CVC, et de l'antibiothérapie et le risque de développer une candidose néonatale ^[124]. 2.8% des nouveau-nés portant un CVC développent la candidose comparée à 0.3% ne le portant pas. Ajouté à cela, l'utilisation prolongée du CVC, puisque les nouveau-nés portant depuis 32 jours le CVC ont développé la candidose comparée à ceux portant le CVC depuis seulement 09 jours et ne l'ayant pas développée.

VI.4 Aspects cliniques :

VI.4.1 La candidose localisée /cutanéomuqueuse:

La contamination cutanéomuqueuse du prématuré se fait soit par la mère, soit en milieu pédiatrique. Si la contamination a lieu in utero ^[8,15], on parle de la candidose congénitale. L'aspect clinique est souvent typique et facilement reconnaissable (d'autant plus si cela survient dans une population à risque et/ou avec une détresse respiratoire) : les signes sont parfois présents à la naissance ou surviennent dans les premières 72 heures de vie. L'atteinte cutanée est diffuse et peu concerner n'importe quelle partie du corps. L'enfant a initialement un

aspect rouge brique : l'éruption est maculopapuleuse, bien délimitée et parfois en son sein peuvent être visualisées des vésicules ou pustules .Elle évolue avec un aspect craquelé puis une desquamation majeure. Des lésions blanchâtres sous forme de petites plaques rondes peuvent être observées sur le cordon ombilical à la naissance. L'atteinte respiratoire est habituelle chez les prématurés mais possible chez le nouveau-né à terme, de même qu'une atteinte méningée ^[22, 24, 133,8]. Habituellement, la guérison est facile à obtenir par un traitement antifongique topique chez le nouveau-né à terme.

La contamination per ou post-natale, en particulier lors de l'accouchement par voie basse n'apparaît qu'après la première semaine de vie ^[43,107]. L'éruption touche les extrémités du tube digestif sous forme d'un muguet buccal ou d'une atteinte de la région péri-anale, gagnant le siège puis les plis inguinaux et axillaires ^[25, 84,107].

La colonisation du prématuré peut toutefois être nosocomiale, favorisée par les conditions environnementales. Il s'agit de la dermatite invasive à *Candida* ^[24,133] : une entité nosologique du prématuré de petit poids de naissance et qui survient dans les 15 premiers jours de vie. L'utilisation de corticoïdes postnatals, la prématurité de moins de 26 SA, l'hyperglycémie et la naissance par voie basse constituent les facteurs de risque de cette maladie. L'éruption est érosive, suintante et croûteuse, survenant sur les zones d'appui (dos, abdomen). Les risques de dissémination sanguine, de perturbations métaboliques et de surinfection sont très importants.

VI.4.2 La candidose invasive :

La survenue d'une candidose systémique concerne le nouveau-né prématuré et à terme, au-delà du septième jour d'hospitalisation .Elle peut être

secondaire à la flore endogène de l'enfant ou en relation avec une contamination nosocomiale. Là encore le tableau clinique est peu spécifique (léthargie, hyperbilirubinémie, difficultés alimentaires, tableau de choc septique, apnées et détresse respiratoire). Le risque réside dans la dissémination de la candidose aux organes et ce risque est d'autant plus important que les hémocultures restent positives à *Candida* ^[65].

Candida présente une affinité pour certains organes tels que les reins, les yeux, le SNC et le cœur. Ainsi, l'expression clinique peut revêtir l'aspect d'une défaillance spécifique d'organe : insuffisance rénale, méningite, ostéomyélite, endocardite atteinte rétinienne. Le pronostic vital et le devenir à moyen et à long terme sont particulièrement engagés dans ces deux dernières atteintes ^[24]. La persistance d'une thrombopénie et d'une hyperglycémie, malgré un traitement antibactérien bien conduit doit faire évoquer une infection invasive néonatale à *Candida*. Dans une étude de 2001 de Noyola et al. ^[43], les auteurs montraient qu'une atteinte rénale, ophtalmologique ou cardiaque était observée chez 23% des 86 nouveau-nés présentant une candidémie.

Atteinte du SNC : la fréquence de l'infection du SNC chez les nouveau-nés atteint d'une infection invasive à *Candida* est très variable dans la littérature ^[24, 133,43]. Elle semble avoir diminué et les études les plus récentes rapportent une fréquence d'atteinte neuroméningée chez les prématurés ayant une hémoculture positive à *Candida* de 10% ^[21]. Une méningite à *Candida* sans fongémie est possible, situation rapportée dans 50% des cas dans l'étude de Benjamin et al ^[21]. La forme clinique la plus retrouvée est une méningo-encéphalite néonatale mais des abcès cérébraux, des ventriculites, des vascularites, des périvascularites et des ostéomyélites rachidiennes ont été décrits. Plus rarement

des crises convulsives, des signes neurologiques focaux ou une augmentation du périmètre crânien avec fontanelle tendue peuvent révéler l'atteinte centrale [24]. Ainsi, il faut systématiquement évoquer une atteinte du SNC chez tout nouveau-né ayant une hémoculture positive à *Candida*. Les possibles complications parenchymateuses (leucomalacie périventriculaire, calcifications) et obstructives (hydrocéphalie) nécessitent d'explorer ces enfants sur le plan neuroradiologique (échographie transfontanellaire, IRM) [43].

Atteinte rénale et du tractus urinaire [24,133,65]: l'atteinte chez le nouveau-né peut se limiter à une candidurie isolée ou correspondre à une atteinte parenchymateuse avec de multiples abcès. L'infection est soit hématogène soit par voie ascendante. Les nouveau-nés avec une maladie congénitale rénale et/ou des voies urinaires, une maladie obstructive anatomique ou des anomalies neurologiques favorisant la stase urinaire dans la vessie, sont plus à risque de développer une candidose rénale, en particulier sous forme de *fungus ball* à l'échographie rénale. L'association avec une candidémie n'est retrouvée que dans 30 à 50% des cas [43]. La présentation clinique est parfois non spécifique avec des signes généraux évoquant une candidémie ; parfois une insuffisance rénale aiguë (à diurèse conservée, oligurique, voire anurique), une hypertension ou des signes d'obstruction rénale peuvent être révélateurs de la maladie. Le diagnostic reste un sujet controversé en néonatalogie, il n'existe pas de consensus mais Karlowicz retient le seuil de 10^4 /L lorsque les urines sont collectées par une sonde urétrale et 10^3 /L si elles sont recueillies par voie sus pubienne [72]. En ce qui concerne l'atteinte du parenchyme rénale, elle est souvent diagnostiquée grâce à l'échographie. L'évolution se fait vers la constitution de lésions séquellaires : calcifications, hydronéphrose et

insuffisance rénale ^[26]. La complication la plus fréquente en dehors de tout traitement antifongique est représentée par la nécrose papillaire.

Atteinte ophtalmologique : La fréquence des atteintes ophtalmologiques chez les nouveau-nés présentant une infection invasive néonatale à *Candida* est d'environ 6 % ^[133, 65]. La manifestation clinique est habituellement celle d'une endophtalmie qui débute par une chorioretinite. Des abcès du cristallin ont été décrits chez le prématuré du fait du caractère vascularisé de cette structure : leur traitement est impérieux car cette vascularisation disparaît secondairement et rend difficile le traitement par voie systémique ^[133,65]. D'autres aspects sont possibles : tâches blanches rétinienne particulièrement maculaires ou du vitrée, hémorragies rétinienne, uvéite ^[133,65]. Un suivi par des fonds d'yeux répétés est indispensable ^[133].

Autres atteintes d'organes :

L'endocardite : représente 5% ou moins des candidémie ^[133]. Elle constitue un facteur de mortalité important 50% de décès. La présence d'un CVC est un facteur de risque identifié ^[133].

La perforation digestive spontanée ^[24,60] survient dans les 3 premières semaines de vie favorisée par l'extrême prématurité, l'utilisation précoce de corticoïdes (Dexaméthasone), l'hypothermie, la présence d'un cathéter artériel ombilical et l'existence d'une cardiopathie cyanogène ^[24].

La dissémination candidosique peut se faire à de nombreux autres organes : os, articulations, foie, rate.

Ainsi, 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.

IV.5 Stratégies diagnostiques :

Le diagnostic de candidose disséminée est difficile à établir à cause de la non spécificité des signes cliniques et des difficultés du diagnostic biologique. Les symptômes sont non pathognomoniques : altération de l'état général, fièvre résistant à l'antibiothérapie, infection respiratoire et syndrome méningé chez l'immunodéprimé, avec aussi une localisation viscérale (hépatique). Les atteintes oculaires, cutanées et digestives, voire musculaires, d'accès aisé, sont aussi à rechercher systématiquement. Elles facilitent le diagnostic de certitude, s'il y a démonstration de la présence de *Candida* dans les tissus ^[32]. Il est donc essentiel d'avoir un indice de suspicion élevé face à de tels patients développant un état septique, un foyer radiologique ou des lésions cutanées, car la présentation clinique de ces infections fongiques profondes est peu spécifique, ceci particulièrement au début, quand un traitement efficace est encore envisageable ^[113].

L'hémoculture est une méthode de référence mais elle a une faible sensibilité et met plusieurs jours pour se positiver retardant ainsi le diagnostic et la mise en route du traitement ^[64]. D'autres méthodes plus récentes comme la détection d'antigènes et des métabolites spécifiques du *Candida*, la recherche de mannanémie et d'anticorps antimannane sont utilisés pour compléter le diagnostic à l'hémoculture. Cette dernière stratégie a une spécificité et une sensibilité élevées dans le diagnostic des candidoses invasives. La détection des

acides nucléiques n'est pas encore routinière et est de surcroît onéreuse mais elle permet un diagnostic fiable et rapide.

IV.5.1 Méthodes diagnostiques basées sur la culture :

Les résultats du diagnostic biologique font partie du faisceau d'arguments recueillis par le clinicien pour confirmer une mycose, identifier le ou les agents fongiques incriminés et adapter au mieux la thérapeutique, et enfin pour comprendre la pathogénie de la mycose et amoindrir voire supprimer les facteurs favorisant son développement. La démarche mise en œuvre par le laboratoire est influencée par les facteurs épidémiologiques inhérents au patient, le « terrain » immunitaire sous-jacent; la symptomatologie clinique; les données fournies par l'imagerie et la biologie médicale. Dans les candidoses profondes, le diagnostic biologique des mycoses est conventionnel et repose sur la triade classique: examen direct, culture et examen anatomopathologique, ce dernier étant trop rarement à disposition ^[38].

Hémoculture: La culture est indispensable parce qu'elle permet l'augmentation de la sensibilité de l'examen direct, l'identification de la levure en cause, la numération des levures nécessaire à l'interprétation des résultats, et la réalisation de l'antifongigramme. Une hémoculture est un examen sanguin essentiel en pathologie infectieuse. Il consiste en un prélèvement de sang veineux, le prélèvement sanguin est réalisé en première intention. Le sang estensemencé directement sur milieu de culture (Sabouraud liquide ou autre milieu). Le volume du sang recommandé est de 10 ml qui est ensuite mis en culture afin d'y rechercher des germes. Il est effectué si possible avant la mise en route d'une antibiothérapie. On réalise en général 3 prélèvements différents, à quelques heures d'intervalle, effectués de préférence au moment d'un pic

d'hyperthermie ou d'hypothermie ou lors de frissons qui signe une décharge bactériémique.

Pour le diagnostic des infections disséminées à levures (en particulier celles à *Candida*), le prélèvement de choix reste l'hémoculture, même si sa sensibilité est très imparfaite (50 à 70%) malgré les perfectionnements techniques et l'utilisation de milieux spécifiques dédiés aux champignons. A la sensibilité modeste de l'hémoculture s'ajoute le délai de positivité qui peut atteindre plusieurs jours, voire une semaine.

L'ensemencement en cas d'hémoculture positive se fait habituellement sur milieu Sabouraud–chloramphénicol avec et sans actidione. L'incubation se fait à 37 °C. La lecture se fait au bout de 24 à 48 heures ^[5,79]. L'examen macroscopique des cultures montrera des colonies blanches, humides. Leur examen microscopique mettra en évidence des levures bourgeonnantes.



Figure 14: Colonies de levures du genre *Candida* sur milieu de Sabouraud
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

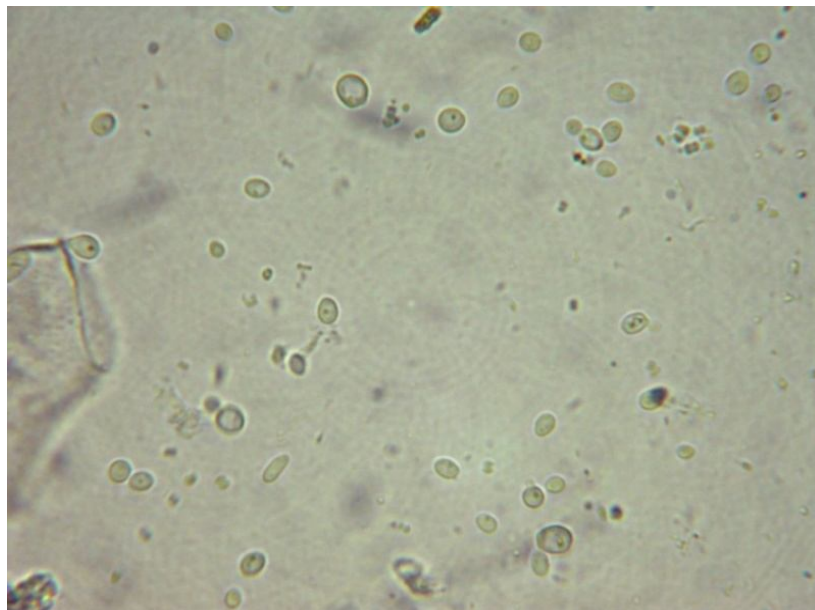


Figure 15: examen microscopique - levures bourgeonnantes
grossissement x 40 [Photo du service de parasitologie, HMIMV]

Index de colonisation : Les prélèvements doivent être faits avant tout traitement antifongique, d'une façon stérile et acheminés le plus rapidement possible au laboratoire pour éviter une éventuelle multiplication des levures [5-79].

La détermination de l'index de colonisation tel que défini par Pittet est le rapport entre le nombre de sites positifs et le nombre total de sites prélevés [134,115]. La détermination de cet index nécessite des prélèvements réguliers d'au moins cinq sites par patient et cela deux fois par semaine. Le suivi de l'évolution de la colonisation permettra l'identification et le traitement précoce des patients à haut risque. Les prélèvements à pratiquer sont : écouvillonnage anal ou selles ; écouvillonnage endobuccal ; sécrétions trachéales (aspiration) ; tout liquide de drainage (estomac, cavité péritonéale, voies biliaires...) ; urines.

Le traitement antifongique est prescrit dès que l'index de colonisation atteint ou dépasse 0,5 [134-64].

* Ecouvillonnage anal ou selles :

Ce que l'on appelle généralement le « réservoir de germes » est situé, pour le *Candida albicans*, dans le tube digestif. Le *Candida* est donc un hôte normal de notre système digestif qui vit en saprophyte dans l'intestin humain en se nourrissant de matières organiques en décomposition. Il s'y trouve toujours en très petit nombre, et ne provoque aucun symptôme spécifique. Il est donc normal de trouver du *Candida* dans les selles au cours d'une candidémie puisque l'invasion tissulaire s'opère dans la majorité des cas au niveau de l'intestin.

* Ecouvillonnage endobuccal :

Le tractus digestif de l'Homme est le principal réservoir de *Candida* et il semble y avoir une prévalence croissante d'amont en aval : 35% au niveau de l'oropharynx, 50% au niveau du jéjunum, 60% dans l'iléon et 70% dans le colon ^[44].

Environ 40% des individus sains hébergent des levures du genre *Candida* dans leur cavité buccale ^[130]. Le portage augmente avec l'âge et concerne surtout *C. albicans* ^[59,61]. Les candidoses digestives sont généralement provoquées par un passage à l'état pathogène de ces micro-organismes endogènes, à la faveur d'une défaillance de l'hôte. *C. albicans* est l'agent étiologique majeur. On rencontre avec une incidence beaucoup plus faible *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*. Il est à noter que si les candidoses digestives, comme les autres candidoses superficielles, ne présentent que très peu de risque de complication chez le sujet immunocompétent, il en est autrement chez les sujets immunodéprimés. Chez ces derniers, le foyer digestif peut constituer le point de départ à une dissémination systémique avec un taux de mortalité proche de celui d'un choc septique, soit de 40 à 60%.

* Ecouvillonnage bronchique :

En réanimation, des prélèvements positifs à *Candida* sont fréquents en dehors de toute immunodépression. La physiopathologie de ces « infections respiratoires basses à *Candida* » implique probablement une dissémination bronchique de haut en bas à partir d'une colonisation trachéo-bronchique chez des patients intubés, éventuellement alcooliques ou diabétiques. Des prélèvements pulmonaires positifs à *Candida* sont fréquemment retrouvés au-

delà des seuils de significativité validés pour distinguer colonisation et infection bronchopulmonaires nosocomiales. Des prélèvements positifs à *Candida* sont fréquents chez les patients immunodéprimés ou sous antibiothérapies à large spectre et prolongées. Les séries anatomopathologiques convergent toutes vers la distinction de deux entités anatomo-cliniques distinctes : la vraie pneumonie à *Candida* qui survient volontiers chez un patient immunodéprimé, souvent porteur d'un cathéter, dans un contexte de septicémie à *Candida* ; l'atteinte pulmonaire est alors secondaire à la septicémie et son traitement reste celui de la candidose systémique. Au contraire, la bronchopneumonie à *Candida* survient chez le malade de réanimation, immunodéprimé ou non, et entre dans le cadre d'une colonisation trachéo-bronchique, responsable de prélèvements distaux positifs en-dessous ou au-dessus du seuil de significativité. Elle est possiblement associée à la colonisation d'autres sites (urines, tube digestif, peau et muqueuses) ; son traitement s'intègre dans celui de cette colonisation multiple dont on sait qu'elle est un facteur de risque indépendant de candidose systémique secondaire.

La pneumopathie à *Candida* existe donc mais reste très rare ; elle semble être l'expression pulmonaire d'une maladie hématogène disséminée, survenant dans un contexte d'immunodépression profonde, générale (aplasie, chimiothérapie, VIH) plus que locale (intubation prolongée en réanimation), et chez des patients habituellement à la phase terminale de plusieurs pathologies intriquées (terrain, traitements, facteurs de risque associés). La pertinence clinique d'un prélèvement endobronchique positif à *Candida*, en-dessous ou au-dessus des seuils de positivité reste néanmoins entière. Celui-ci atteste de l'immunodépression relative du patient, surtout en réanimation ou en postopératoire (immunodépression postagressive), et ouvre la discussion d'un

traitement antifongique curatif. Un prélèvement positif à *Candida* atteste d'une colonisation bronchique, il implique donc la recherche d'autres sites colonisés afin d'estimer l'index de colonisation dont on connaît la bonne corrélation avec l'émergence secondaire d'une candidose systémique ^[118-143].

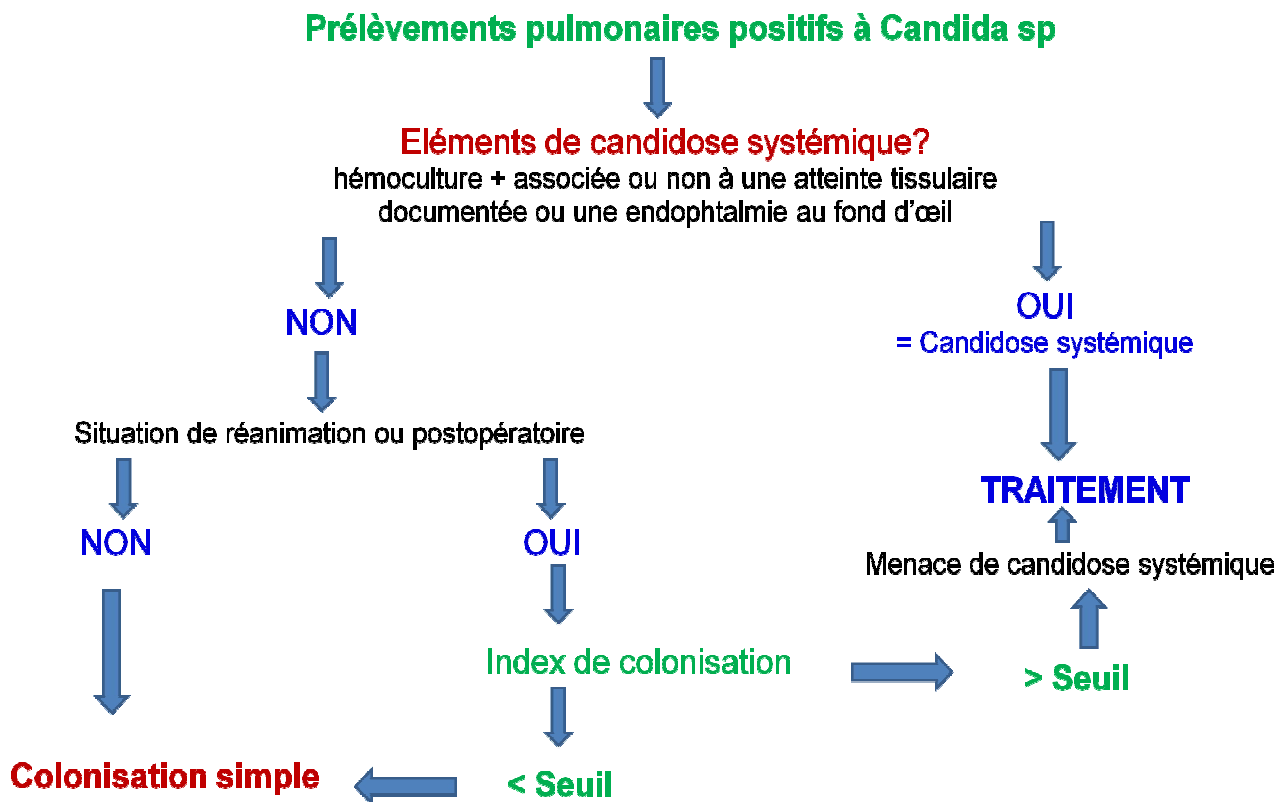


Figure 16: Algorithme décisionnel d'interprétation d'un prélèvement pulmonaire positif à levure ^[57]

* Examen mycologique des urines:

Chez le sujet normal et pour autant que le prélèvement ait été correctement effectué, on considère que les urines sont stériles ^[119, 45]. Néanmoins, on constate une candidurie chez 0,2% à 6% des sujets sains dans la population générale. Les levures du genre *Candida* sont fréquemment isolées des urines des patients

hospitalisés ^[145]. L'incidence atteint 20% à 25% dans les unités de soins intensifs. La fréquence des candiduries augmente avec la durée de l'hospitalisation et avec la présence d'autres facteurs de risque déjà cités (antibiothérapie prolongée, chirurgie abdominale, déficit immunitaire,...). Cette candidurie peut révéler une véritable infection de l'appareil urinaire, être causée par la colonisation d'une sonde urinaire ou être le premier signe d'une colonisation profonde ou disséminée ^[37].

** Autres prélèvements :*

D'autres prélèvements peuvent être nécessaires à la demande diagnostique :

- des prélèvements aux portes d'entrées possibles (cathéters, sondes, valves...) ;
- des prélèvements de divers liquides biologiques (liquide céphalorachidien, liquide bronchoalvéolaire, urines...) ;
- des fragments de biopsies (cutanée, hépatique, pulmonaire...) qui sont réalisés selon des arguments cliniques et radiologiques. La biopsie doit être partagée en deux fragments : un fragment, fixé dans du liquide de Bouin ou du formol, sera destiné à l'examen histopathologique. L'autre, placé dans du sérum physiologique stérile, permettra l'examen mycologique.

Les milieux d'isolement et d'identification: L'hémoculture étant positive et/ ou le prélèvement des sites digestifs, trachéales, urinaires, anaux montrant un index de colonisation élevé suspectant une candidémie, il convient d'identifier l'espèce de *Candida* impliquée dans la candidémie de nos patients. Cette identification se fait par l'intermédiaire des milieux chromogéniques. Ces milieux, auxquels sont ajoutés des substances chromogènes, confèrent aux

colonies qui s'y développent une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce. Cette coloration est dans la plupart des cas fondée sur la mise en évidence d'une activité de type hexosaminidase (N-acétyl- β -D-galactosaminidase). La multiplication des bactéries est également inhibée sur ces milieux. De nombreux milieux chromogéniques sont disponibles dans le commerce, la plupart permettent d'identifier correctement *C. albicans*, les colonies se colorant en bleu (*Candida* ID® 2, bioMérieux) ou en vert (CHROMagar® *Candida*, Becton-Dickinson) ou encore en rose Candiselect 4. Des sensibilités supérieures à 99% pour la détection de *C. albicans* sont rapportées par les différents fabricants. *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* et *C. kefyr* forment des colonies roses sur *Candida* ID© 2 tandis que *C. dubliniensis* présente les mêmes caractéristiques culturelles que *C. albicans*.

Le milieu CHROMagar *Candida* permet de distinguer *C. dubliniensis* dont les colonies sont d'un vert plus foncé que celles de *C. albicans*. *C. tropicalis* forme des colonies bleues métallique et *C. krusei* des colonies roses pâles plutôt rugueuses. La sensibilité de *C. tropicalis* sur ce milieu n'est que d'environ 66% [113] et d'autres espèces (*C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*,...) ainsi que d'autres genres (*Cryptococcus* sp, *Saccharomyces* sp) peuvent produire des colonies roses d'aspect similaire.

Le Candiselect 4 des laboratoires Bio-Rad est le milieu chromogénique utilisé au sein du laboratoire de parasitologie de l'HMIMV. Il permet l'identification directe de *Candida albicans*, espèce de *Candida* la plus fréquemment isolée, ainsi que l'identification présomptive de *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* et *Candida krusei*. Les colonies *Candida albicans* sont de couleur rose à violette, les colonies de *Candida tropicalis* sont

turquoises très intenses, bombées, à contours réguliers avec un morphotype lisse (S), les colonies de *Candida glabrata* sont turquoises, brillantes, plates à contours réguliers avec morphotype lisse (S), les colonies de *Candida krusei* sont turquoises, d'aspect sec, à contours irréguliers avec un morphotype rugueux (R). Ce milieu a permis d'identifier des souches de *Candida glabrata* chez 3 de nos 4 patients et une souche de *Candida albicans* chez une patiente.

Il faut donc se souvenir que l'identification des espèces non-albicans demeure présomptive sur ces milieux et qu'une identification formelle nécessite des tests complémentaires.

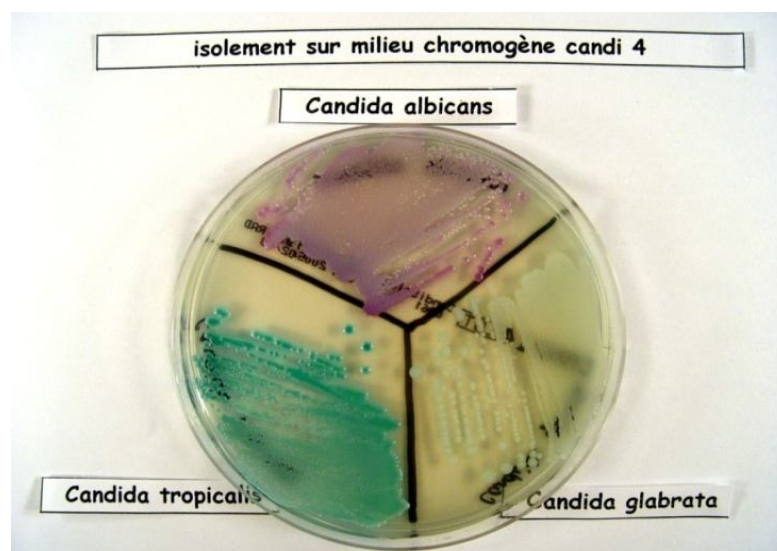


Figure 17: Différentes espèces de levures sur milieu CandiSelect 4
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

Antifongigramme : L'antifongigramme a pour but de déterminer la Concentration Minimum Inhibitrice (CMI) d'une souche fongique vis-à-vis de divers antifongiques. Par définition, la CMI est la plus faible concentration d'antifongique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance

d'une souche donnée après une certaine période d'incubation. Ses indications sont celles qui suivent :

- Sur toutes souches isolées dans une hémoculture, prélèvements profonds (LBA liquide broncho alvéolaire, per opératoire, biopsie, ponctions...).
- En cas d'échec thérapeutique chez un patient sous traitement antifongique correctement mené.
- Sur les souches isolées de sites de colonisations des patients présentant des facteurs de risque.
- Exceptionnellement, sur les souches impliquées chez l'immunocompétent dans des candidoses muqueuses superficielles (buccal, vaginal,...) récidivantes et rebelles aux traitements.

IV.5.2 Méthodes non basées sur la culture :

Le diagnostic des infections fongiques invasives – en particulier celles causées par *Candida* et *Aspergillus* – est difficile et souvent tardif. De même, l'isolement de *Candida* à partir de sites normalement stériles est toujours le témoin d'une candidose profonde mais sa présence dans les urines, les bronches ou les liquides de drainage n'est souvent que le témoin d'un saprophytisme ^[32]. Complément du diagnostic mycologique, le diagnostic immunologique ne concerne que les mycoses profondes. Il repose sur l'éventuelle mise en évidence, des métabolites spécifiques des *Candida* ainsi que des anticorps et des antigènes circulants.

β -(1-3)-D-glucane : C'est un métabolite existant dans la paroi fongique. Sa recherche se fait par une méthode colorimétrique commercialisée sous le nom du *Fungitec G test* ^[6-47], qui nécessite deux heures pour être réalisée. Ce test a été évalué au cours de plusieurs études qui ont montré la présence d'une concentration élevée de β (1-3)-D-glucane chez les patients atteints de candidoses systémiques. Ce test est très sensible puisqu'il permet de détecter 20 pg/ml. Cependant, un taux positif n'indique pas la nature du champignon en cause puisque le glucane est un composant pariétal de la plupart des champignons pathogènes. Il peut donc être présent dans le sang des patients atteints des mycoses invasives notamment à *Aspergillus sp* ^[47-1].

Par ailleurs, des faux positifs ont été détectés chez les hémodialysés et les sujets traités par des immunoglobulines humaines.

Détection des anticorps : La présence d'anticorps circulants dans le sang permet une première approche du diagnostic de mycose profonde chez les sujets dont les défenses immunitaires ont été assez permissives pour laisser un champignon proliférer. La recherche d'anticorps spécifiques se heurte à une difficulté d'interprétation. En effet, la distinction entre colonisation et invasion est difficile vu la fréquence d'une sérologie positive chez des porteurs asymptomatiques même à des taux élevés. Il est donc indispensable de tenir compte, pour chaque technique, d'un seuil de positivité. Par ailleurs, la sérologie est souvent faiblement négative chez les patients neutropéniques. Ainsi, un résultat négatif n'infirme pas le diagnostic de mycose, celle-ci pouvant survenir sur un terrain immunodéprimé incapable de répondre à la sollicitation antigénique. De même, une augmentation significative des taux entre deux analyses successives (15 à 20 jours d'intervalle) fait partie du faisceau

d'arguments permettant de confirmer le diagnostic de mycose profonde. Lors du suivi du patient, une variation (en plus ou en moins) des taux permet également de juger de l'évolution de l'état des défenses immunitaires du patient. Cela donne toute la valeur à l'étude de la cinétique des anticorps. En effet, une séroconversion ou une ascension significative, entre deux ou plusieurs prélèvements du taux d'anticorps quelle que soit la méthode utilisée, ont une valeur diagnostique beaucoup plus importante qu'un titre isolé ^[64]. Plusieurs méthodes sérologiques ont été décrites pour le diagnostic de candidoses systémiques. Chacune d'entre elles réalise un compromis plus ou moins réussi entre sensibilité, spécificité, rapidité et coût.

Schématiquement, on peut distinguer deux types de méthodes :

- *Les méthodes utilisant des antigènes totaux figurés ou solubles, riches en mannanes* (immunofluorescence indirecte (IFI), enzyme linked immunosorbent assay (Elisa), hémagglutination passive, électrosynérèse). Elles proposent un seuil quantitatif discriminant au-delà duquel la candidose est probable. Elles sont généralement simples et peu onéreuses fournissant un élément de surveillance des patients à risque.

La méthode Platelia qui est une Elisa utilisant le mannane comme antigène, est la plus appropriée et la plus utilisée ^[14-144]. Elle est caractérisée par une sensibilité variant de 50 à 53 % et une spécificité allant de 80 à 94 %.

- *Les méthodes utilisant des antigènes exprimés au cours du processus invasif* : plusieurs antigènes essentiellement cytoplasmiques ont été décrits. Les mieux caractérisés sont : L'énolase vacuolaire de 48 kDa et la sous-unité 47 kDa de la HSP 90 (*heat shock protein 90*). Les anticorps dirigés contre ces

antigènes sont mis en évidence par la méthode western blot ou Elisa. Ils permettent un diagnostic de candidose plus spécifique ^[79].

Détection d'antigènes circulants : La recherche d'anticorps ou de métabolites circulants ne donne pas actuellement de résultats significativement différents entre une population colonisée et une population avec candidoses systémiques^[32]. Seule la mise en évidence de mannane, réalisée dans les laboratoires de recherche, donne des résultats intéressants. La mise en évidence des antigènes circulants s'effectue soit par agglutination de particules inertes revêtues d'anticorps mono- ou polyclonaux anti-mannanes, soit par des techniques de type ELISA, beaucoup plus sensibles. Ces réactions sont utilisées principalement sur le sérum sanguin. Face aux difficultés d'interprétation que soulèvent les hémocultures et la recherche d'anticorps, la détection d'antigènes circulants paraît le seul remède. Cependant, elle est caractérisée par un défaut de sensibilité.

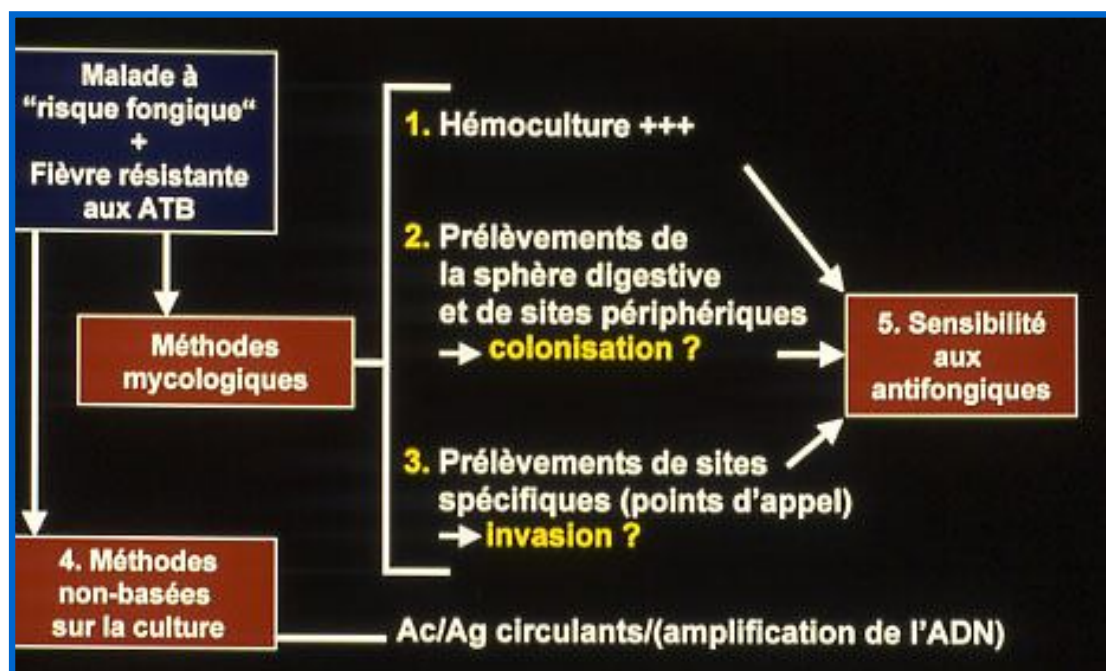


Figure 18 : Stratégie diagnostique ^[145]

IV.6 Stratégies thérapeutiques :

La prise en charge des infections systémiques à *Candida* est devenue un enjeu important au cours du sepsis. Une candidose invasive est définie par une culture positive à partir du prélèvement d'un site stérile ^[82]. Une candidémie est définie par la présence d'au moins une hémoculture positive et requiert toujours un traitement antifongique rapide et approprié ^[86]. Il faut avant tout diminuer, voire supprimer les facteurs favorisant, puis administrer un traitement au patient. Ce traitement est délicat car on utilise des produits devant être actifs sur le métabolisme de la cellule, d'où le nombre réduit d'antifongiques à disposition.

IV.6.1 Les différents antifongiques

Les antifongiques systémiques utilisés pour traiter les infections fongiques disséminées ou profondes se répartissent en quatre familles chimiques principales et possèdent globalement trois cibles cellulaires chez le champignon: la paroi de la cellule fongique, sa membrane cytoplasmique, et la biosynthèse de l'acide nucléique ^[36].

- Les polyènes et les azolés agissent sur la membrane des champignons.
- Les lipopeptides inhibent la biosynthèse de glucanes pariétaux (échinocandines).
- Les pyrimidines fluorées (flucytosine) agissent sur la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et la synthèse des protéines.

Pendant des années, une seule classe d'agents antifongiques, les polyènes étaient disponibles pour le traitement des candidoses systémiques. La première alternative est apparue à la fin des années 1980 avec les triazolés, le fluconazole et l'itraconazole ^[122]. On a observé beaucoup d'avancées dans les thérapeutiques

antifongiques durant les dix dernières années avec la mise à disposition d'agents plus puissants et moins toxiques: de nouveaux azolés actifs à spectre large, des formes lipidiques d'amphotéricine B mieux tolérées, et la nouvelle classe des échinocandines.

Structure	Mécanisme d'action	Exemples
Polyènes	Rupture de la membrane	Amphotéricine B, nystatine
Azolés	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Imidazoles: Ketoconazole Triazoles: Fluconazole, Itraconazole
Allylamine	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Terbinafine, butenafine
Pyradone	Rupture de la membrane de la paroi	Ciclopirox olamine
Morpholine	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Amorolfine
Pyrimidine fluorée	Inhibition de la synthèse de thymidylate	Flucytosine
Echinocandines	Inhibition de la synthèse du glycane	Caspofungine, Anidulafungine
Autres	Anti mitotique, rupture du fuseau cellulaire	Griséofulvine

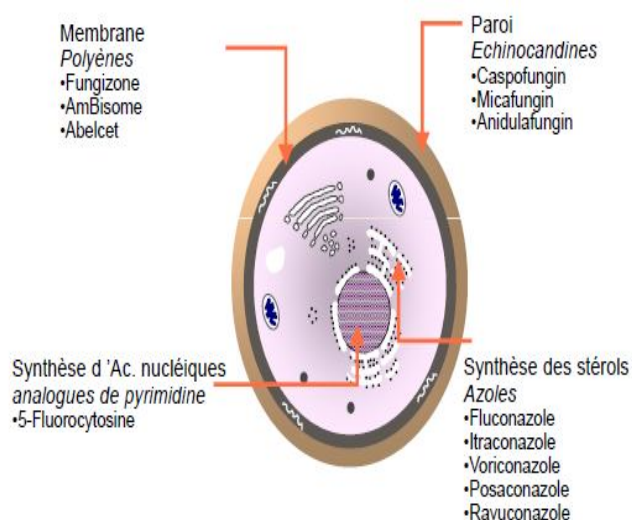


Figure 19: Mécanisme d'action des différents antifongiques systémiques ^[82]

Les antifongiques agissant sur la membrane des champignons :

Polyènes : l'amphotéricine B : Les polyènes sont des macrolides comportant un cycle lactone et une chaîne carbonée avec des doubles liaisons conjuguées. Les deux principales substances de ce groupe sont l'amphotéricine B et la nystatine.

L'amphotéricine B a un large spectre d'activité in vitro et a été le traitement de référence de la plupart des infections fongiques invasives chez les patients immunodéprimés pendant plus de 30 ans. L'amphotéricine B interagit avec l'ergostérol présent dans la membrane des levures et des champignons sensibles pour former des pores, canaux perméables aux cations comme le potassium qui sort du cytoplasme. Cette molécule a montré son efficacité dans le traitement des candidémies incluant les infections dues à des *Candida spp.* résistants au fluconazole. L'amphotéricine B agit sur la plupart des *Candida spp.*, incluant *C. glabrata* (qui peut être résistant in vitro au voriconazole et au posaconazole) et *C. parapsilosis* (qui apparaît intrinsèquement moins sensible aux échinocandines). Son administration intraveineuse est réservée au traitement des mycoses profondes à germes sensibles. Il existe trois préparations d'amphotéricine B injectable, l'une ancienne avec du déoxycholate, les deux autres récentes, l'une avec un complexe lipidique et appelée ABLC (amphotericin B lipid complex), l'autre avec des liposomes. Ces dernières semblent moins toxiques que la première et ont un plus grand volume de distribution.

Son principal effet secondaire est sa néphrotoxicité, avec un coût accru et une durée d'hospitalisation plus longue en cas de toxicité rénale^[70]. Afin de réduire la toxicité, les formes lipidiques de l'amphotéricine B avec moins d'effets secondaires ont été développées comme le complexe lipidique d'amphotéricine B (ABLC) et la forme liposomale (LAMB).^[36] Une étude récente a prouvé que l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg par jour pendant 14 jours) était associée à 90,8 % de guérison chez les patients (neutropéniques et non neutropéniques) ayant une candidémie et 80,1% chez ceux ayant une candidose invasive^[81-89].

Les azolés : Les traitements azolés ayant une activité systémique sont les triazolés : fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole. Disponible depuis 1990, le fluconazole a une réputation bien établie comme étant le principal médicament anti-levures. Sa biodisponibilité par voie orale est de plus de 80% et son profil de tolérance excellent. Ce médicament peut être administré oralement ou par voie intraveineuse. Le fluconazole est actif sur la plupart des *Candida spp.* pathogènes, à l'exception de *C. krusei*, qui est intrinsèquement résistant et de *C. glabrata* inconstamment sensible ^[139].

L'émergence de souches résistantes aux azolés a remis en cause la possibilité de son utilisation systématique en première ligne. Chez les patients neutropéniques, il n'est pas recommandé l'utilisation du fluconazole comme traitement de première ligne si l'état clinique du patient n'est pas stable ou en cas d'exposition préalable aux azolés ^[110]. En théorie, seuls les patients connus comme habituellement colonisés par une espèce sensible au fluconazole ou qui n'ont pas reçu de prophylaxie par des azolés peuvent être traités en première ligne par le fluconazole. L'itraconazole a une activité in vitro sur les *Candida spp.* mais aucune étude publiée n'existe sur son efficacité dans le traitement des infections invasives à *Candida spp.* Le voriconazole et le posaconazole appartiennent à la seconde génération des triazolés systémiques. Le voriconazole est actif sur les différentes espèces de *Candida spp.* mais, moins sur ceux ayant une sensibilité diminuée au fluconazole. Les CMI de *C. glabrata* et *C. krusei* sont plus élevées que celles des autres espèces, mais sont encore dans la gamme des espèces présumées sensibles^[86]. Les données collectées sur 137 487 *Candida spp.* pour lesquels le voriconazole a été testé de 2001 à 2005, ont montré que 94,8 % étaient sensibles et 3,1% résistants. Moins de 30% des *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* et *C. rugosa* isolés résistent au

fluconazole restaient sensibles au voriconazole ^[86]. De plus, le voriconazole est intéressant parce qu'il peut être administré par voie intraveineuse et orale. Une étude randomisée de non-infériorité a récemment comparé le voriconazole avec un traitement par amphotéricine B suivi de fluconazole dans le traitement des candidémies chez des adultes non neutropéniques ^[144]. Au total, 370 patients ont été inclus. Le voriconazole a permis une négativation des hémocultures plus rapide que le traitement par amphotéricine B puis fluconazole (durée moyenne pour la négativation des hémocultures : 2 jours, différence non significative). Enfin, le posaconazole a un large spectre d'activité mais n'est pas plus actif que le voriconazole contre les *Candida spp.* et n'a pas été évalué dans le traitement des candidoses systémiques ^[109-105].

Les antifongiques agissant sur la paroi des champignons

Les candines : Les traitements antifongiques « classiques » comme l'amphotéricine B et les dérivés azolés sont certes efficaces mais entraînent, selon leur famille, des problèmes de tolérance et d'interactions médicamenteuses qui peuvent limiter leur utilisation. De plus, il est désormais admis qu'il existe une diminution de sensibilité aux nouveaux triazolés (voriconazole et posaconazole) des espèces de *Candida* résistantes au fluconazole ^[76,99,105].

Les échinocandines représentent ainsi une nouvelle classe d'antifongiques qui sont rapidement fongicides sur les *Candida spp.* Cette classe, représentée par la caspofungine (Cancidas®), la micafungine (Mycamine®, Fungard®), l'anidulafungine (Eraxis®, Ecalta®) et l'aminocandine, présente un mécanisme d'action original (par inhibition de la synthèse de β (1,3)-D-glucane, composant majoritaire de la paroi fongique), associé à un large spectre antifongique et un

excellent profil de tolérance. La caspofungine, premier agent de cette classe a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques et non neutropéniques. Son administration est uniquement par voie parentérale, en raison de sa faible absorption digestive^[39]. La caspofungine est de moindre activité sur *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*. Une étude randomisée, en double insu et en intention de traiter, a comparé la caspofungine à l'amphotéricine B déoxycholate chez 224 patients neutropéniques et non neutropéniques ayant une candidémie ou une infection invasive prouvée à *Candida spp.* Elle a montré une efficacité similaire mais une moindre toxicité de la caspofungine. Les échinocandines représentent un ajout de choix dans l'arsenal thérapeutique des antifongiques. L'un des principaux avantages de cette classe est leur très bonne activité *in vitro*, *in vivo* chez l'animal et en clinique, sur les genres *Candida* et *Aspergillus*, et plus particulièrement sur les souches résistantes aux azolés ou aux polyènes. Les échinocandines possèdent un excellent profil de tolérance en comparaison de l'amphotéricine B et relativement peu d'interactions médicamenteuses par rapport aux azolés, ce qui en fait une alternative intéressante chez des patients présentant plusieurs co-morbidités. Les résistances sont actuellement rares. Toutefois, un effet de croissance paradoxal spécifique aux échinocandines peut être observé et nécessite un suivi pour en évaluer l'impact. Leur administration exclusivement intraveineuse et leur coût élevé, limitent leur utilisation à des infections non traitables par voie orale ou réfractaires aux traitements classiques^[105].

Les antifongiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques:

Ce sont des analogues nucléosidiques, représentés par la 5 fluorocytosine (Ancotil®). La flucytosine ne peut être utilisée qu'en association avec d'autres agents antifongiques car la monothérapie peut rapidement induire une résistance. Elle a une activité inhibitrice sur beaucoup de levures, *Candida spp.* compris, mais *C. krusei* est souvent résistant (70 %) [52]. La flucytosine est rapidement et presque complètement absorbée par voie digestive. Son utilisation est limitée du fait de sa toxicité médullaire potentielle et par le développement rapide de résistances, surtout en cas d'utilisation en monothérapie. Dans les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), la flucytosine orale peut être utilisée pour éradiquer une candidurie chez les patients ayant une infection urinaire à *Candida non albicans*, elle peut être également utilisée en association avec l'amphotéricine B dans le traitement des infections invasives à *Candida* comme les endocardites ou méningites [58].

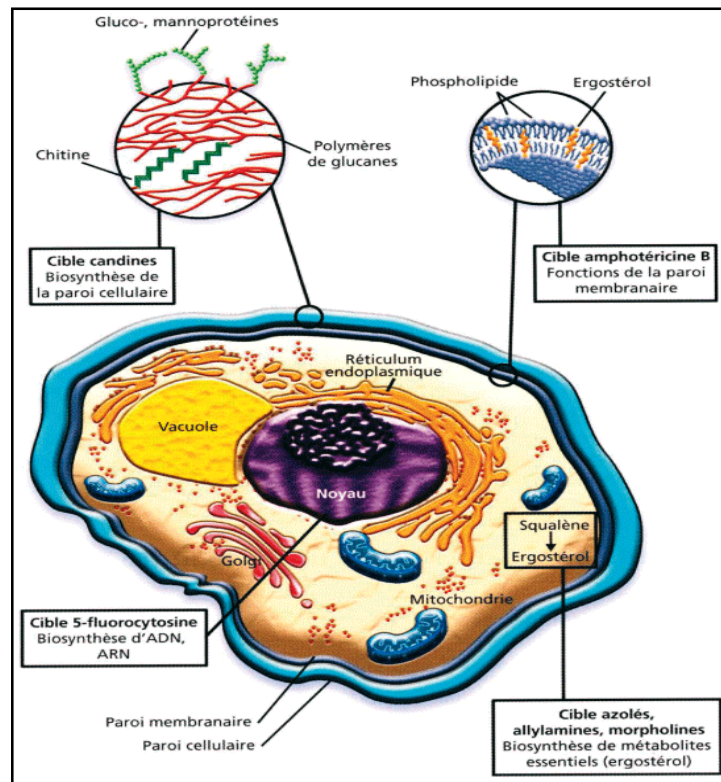


Figure 20: Principales cibles cellulaires des antifongiques ^[82].

IV.6.2 Conclusion sur l'utilisation des antifongiques :

En résumé, le choix initial du traitement d'une infection invasive à *Candida* dépend de deux principaux paramètres: les caractéristiques épidémiologiques du service hospitalier et les facteurs liés à l'hôte comme : la gravité de la maladie, le site infectieux, la neutropénie, la coexistence d'une dysfonction rénale et la possibilité d'interactions médicamenteuses. Si l'amphotéricine B [AmB] déoxycholate reste le médicament de référence (inconvenient majeur : toxicité rénale), les azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), et les echinocandines (caspofungine, anidulafungine, micafungine) ont modifié les indications thérapeutiques des mycoses profondes.

Chez les patients ayant une neutropénie, la plupart des experts recommandent d'utiliser un agent fongicide couvrant toutes les espèces de *Candida* (comme les polyènes ou les échinocandines) plutôt que les agents fongistatiques (comme les azolés) qui ne couvrent pas toutes les espèces observées chez de tels patients^[82]. La 5-fluorocytosine [5 FC] n'est pas utilisée en monothérapie : l'association antifongique AmB + 5 FC est synergique. Le coût élevé de l'amphotéricine B liposomiale rend ce médicament difficilement accessible aux pays pauvres et fait limiter ailleurs son utilisation aux insuffisants rénaux ou aux formes cliniques mettant en jeu le pronostic vital.

IV.6.3 Stratégie de prise en charge des candidémies :

En réanimation en général et en néonatalogie en particulier, il est difficile de définir une stratégie globale de prise en charge des candidémies. Les malades diffèrent les uns des autres en termes de nature de la maladie sous-jacente et du degré d'immunodépression. Par ailleurs dans un même hôpital on peut observer une différence d'écologie microbiologique au sein des services.

L'utilisation des antifongiques se fait selon trois approches différentes : en traitement prophylactique, en traitement probabiliste et en cas d'infection prouvée^[117] (Figure 21).

Traitement empirique: Un traitement empirique se définit comme une thérapie pour les patients chez qui on soupçonne une infection fongique, en l'absence de preuve microbiologique, histologique ou sérologique.

Il n'existe pas actuellement des recommandations établies. Plusieurs auteurs ont suggéré que face à une suspicion clinique de candidémie, la colonisation de plus de deux sites corporels est suffisante pour justifier un traitement antifongique empirique^[90].

Le terme «suspicion clinique» basé sur l'appréciation des facteurs de risque reste à définir car il n'y a pas de consensus fort concernant ces facteurs de risque. Le clinicien devra apprécier cas par cas en se fondant sur les facteurs actuellement proposés dans la littérature.

Traitement préemptif: Un traitement préemptif se définit comme une thérapie chez les patients à haut risque et présentant des signes cliniques d'infection avec des résultats microbiologiques non probants mais laissant supposer une infection. La conférence de consensus de 2004 sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives ^[103] a déclaré que malgré des études insuffisantes pour valider le traitement préemptif en réanimation, un tableau septique préoccupant sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida sp.* et des facteurs de risques de candidémie, autorise de débiter le traitement.

Traitement curatif: Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité de démarrer un traitement antifongique chez les patients à risque en cas de preuve mycologique. Un examen direct positif au niveau d'un site normalement stérile, une seule hémoculture positive ou une candidurie importante (supérieure à $10^5/\text{ml}$) chez un malade présentant un tableau septique, suffisent pour instaurer un traitement antifongique ^[117].

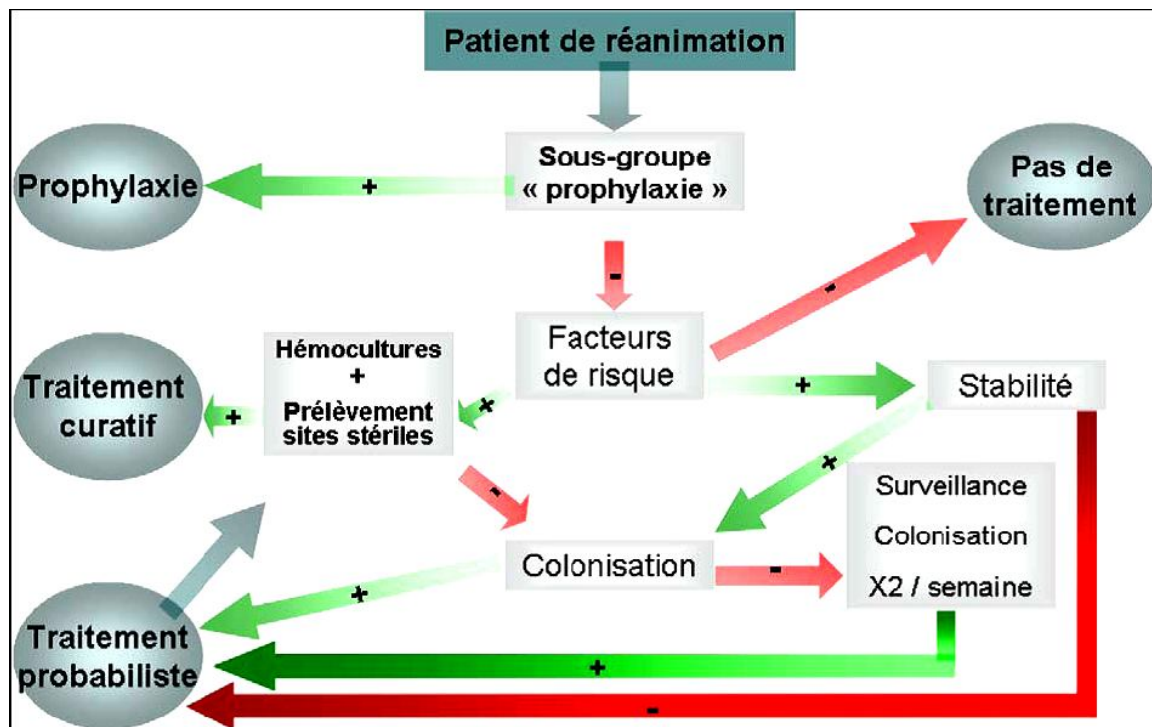


Figure 21: Algorithme de prise en charge des patients en réanimation ^[117].

Le choix de l'antifongique dans le traitement curatif: Il se fait après isolement de levure et avant l'identification de l'espèce et une fois l'espèce isolée, le traitement est adapté en fonction de la sensibilité aux antifongiques.

- *Le choix après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce :*

Les critères qui interviennent dans le choix sont: le statut clinique du patient (neutropénique ou non, stabilité sur le plan hémodynamique, fonction hépatique ou rénale), ses antécédents de traitement antifongique et la possibilité d'interaction médicamenteuse. Le fluconazole était utilisé en 1^{ère} ligne car il est actif sur la plupart des *Candida spp* pathogènes à l'exception de *C. krusei* qui est résistant et *C. glabrata* inconstamment sensible, mais l'émergence de souches résistantes aux azolés a remis en cause la possibilité de son utilisation systématique. L'IDSA (Infectious Diseases Society of America) est prudente et ne recommande pas l'utilisation du fluconazole comme traitement de première ligne si l'état clinique du patient n'est pas stable ou en cas d'exposition préalable aux azolés ^[90]. La notion d'instabilité est habituellement utilisée pour décrire des patients dont les fonctions vitales, notamment hémodynamiques et respiratoires sont altérées ou en cours d'aggravation. Chez les malades instables, dans les recommandations plus récentes pour le traitement des candidémies publiées en 2009 par l'IDSA, la caspofungine est préférée ; quant aux formes lipidiques de l'amphotéricine B, elles sont recommandées à une posologie de 3mg/kg par jour pour LAMB et 5 mg/kg par jour pour ABLC en deuxième ligne.

Chez les patients neutropéniques, la plupart des experts recommandent d'utiliser un agent fongicide couvrant toutes les espèces de *Candida* (comme les polyènes ou les échinocandines), plutôt que les agents fongistatiques (comme les azolés) qui ne couvrent pas des espèces observées chez de tels patients ^[30].

- *Le choix après l'identification de l'espèce de Candida responsable :*

Après identification de l'espèce de *Candida* responsable, le choix du traitement dépend des caractéristiques épidémiologiques du service hospitalier. La connaissance des espèces et leur sensibilité aux différents antifongiques est importante pour guider le choix de l'antifongique. Concernant les données de la littérature sur les profils de sensibilité ou de résistance aux antifongiques, elles sont résumées dans le tableau ci-dessous, cependant, ces données sont à considérer avec réserve, car il existe beaucoup de variabilité en fonction de l'écologie locale de l'hôpital.

Tableau 17: Sensibilité présumée des *Candida spp.* aux antifongiques ^[81]

Espèce	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Candine
<i>C.albicans</i>	S	S	S	S /R	S	S
<i>C.tropicalis</i>	SDD/R	SDD/R	S/I	S	S/I	S
<i>C.parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S/I
<i>C.glabrata</i>	SDD/R	S	S	S	S	S
<i>C.Krusei</i>	R	SDD/R	S	I/R	S/I	S

Etude de la sensibilité selon l'agent antifongique : Dans les cas d'infections systémiques, *C. albicans*, reste généralement sensible à tous les agents antifongiques majeurs. La résistance aux azolés (< 3 %) pour cette espèce est sporadiquement signalée chez des adultes dans un état clinique sévère et ayant une candidose invasive ^[52, 112]. Cependant, comme les espèces non *albicans* sont de plus en plus associées aux candidoses invasives, des tests de

sensibilité pour détecter une résistance aux azolés sont utilisés pour guider la prise en charge de la candidose chez ces patients, en particulier dans les situations où l'on observe un échec du traitement empirique initial. La majorité des *Candida spp* isolés reste sensible à l'amphotéricine B. La thérapeutique médicale initiale peut donc théoriquement comporter soit de la caspofungine, soit le fluconazole, le voriconazole ou l'amphotéricine B.

Le spectre antifongique de l'amphotéricine B couvre la plupart des espèces pathogènes pour l'homme ^[50,57]. Seules certaines souches de *Candida lusitaniae* et *C. guilliermondii* sont connues résistantes ^[51, 41]. *C. glabrata* et *C. krusei* tendent à avoir des concentrations minimales inhibitrices supérieures à celles de *C. albicans* ^[127, 106].

Le fluconazole a également un large spectre. Les espèces résistantes sont *C. krusei* et certaines souches de *C. glabrata* ^[28,48].

La 5-fluorocytosine est active sur la plupart des *Candida*. Cependant, 30 % des souches de *tropicalis* et de *C. krusei* sont résistantes. Le risque de développement de résistances en cours de traitement en cas de taux sériques trop faibles est élevé, d'où son utilisation en association à un autre antifongique^[49].

Les antifongiques récents (voriconazole et caspofungine) sont actifs contre pratiquement toutes les souches de *Candida*, y compris celles résistantes au fluconazole. L'efficacité de la caspofungine dans le traitement des candidoses profondes a été établie par l'étude de Mora-Duarte, en comparaison avec l'amphotéricine B^[28]. Le large spectre du voriconazole incluant *C krusei* et *glabrata* est rapporté dans de nombreux travaux ^[48].

Sensibilité au fluconazole : Les tests de sensibilité des 30 souches vis-à-vis au fluconazole, montrent une efficacité importante sur les isolats car 86,66% des souches sont sensibles au fluconazole. Dans une étude plus ancienne menée à Taiwan entre 1996 et 1999, des travaux ont montré des fréquences de sensibilité importante pour le fluconazole pouvant atteindre 76% ou même 95,8% de souches sensibles. Une étude réalisée par la même équipe en 2002 a montré un pourcentage de souches sensibles au fluconazole égale à 93,5%. En revanche, d'autres études démontrent que le fluconazole présente toujours une bonne activité sur les espèces de *Candida* sauf le *C. krusei* qui est résistant au fluconazole de façon intrinsèque [81, 39, 97].

Par contre, des études ont démontré une baisse de la sensibilité pour le fluconazole [52, 112] qui est expliquée par son utilisation accru en première intention dans les candidémies.

Sensibilité au voriconazole : Les résultats de la sensibilité vis-à-vis au voriconazole montrent une sensibilité de l'ordre de 90%. Cette étude montre que le voriconazole est plus actif sur les levures *Candida* que le fluconazole [128].

Sensibilité au kétoconazole : Le kétoconazole a montré une activité intéressante sur les souches testées avec un pourcentage de sensibilité égale à 100%. Ce résultat peut être expliqué par le fait que c'est une molécule non commercialisée au Maroc [128].

Sensibilité à la 5-flucytosine : Les résultats montrent un taux de sensibilité de l'ordre de 76,66%. Nous signalons que cette molécule n'est jamais utilisée en monothérapie à cause de sa toxicité hématologique. D'autres études démontrent que l'utilisation de la 5-FC est limitée dans le traitement des candidoses à cause des taux élevés de résistance [89, 128].

Etude de la sensibilité selon l'espèce :

Candida albicans: 63.3% des isolats présentent respectivement une sensibilité élevée vis-à-vis au kétoconazole et au fluconazole. Un taux de sensibilité intéressant au voriconazole avec 60% des isolats, par contre des fréquences de résistance faibles sont notées vis-à-vis du 5-flucytosine (13.33%). Ces résultats sont également retrouvés dans d'autres études ^[39, 128].

Candida glabrata : Les isolats de *Candida glabrata* montrent des fréquences de sensibilité faible pour le fluconazole et le voriconazole de l'ordre de 6,66%. Ces résultats rejoignent les données tunisiennes sur l'importance de cette espèce dans les flores fongiques isolées dans les services de réanimation ainsi que l'émergence de cette résistance importante.

Candida tropicalis : Les isolats de *Candida tropicalis* montrent des fréquences de sensibilité pour le fluconazole (16,66%) et le voriconazole de l'ordre de 23.33%. Ces résultats suggèrent l'émergence de résistance comme celle remarquée pour le *Candida glabrata* ^[39, 128].

Candida krusei : aucune des souches isolées au cours de notre étude n'est en faveur de *Candida krusei*. Mais selon les données connues, cette espèce présente une résistance innée au fluconazole ^[108].

Enfin, le succès thérapeutique ne dépend pas seulement de l'efficacité et de la tolérance de l'agent antifongique utilisé mais aussi du délai d'administration du traitement. En effet, Garey et al ^[141] ont étudié l'impact d'un retard de traitement antifongique dans plusieurs centres de soins aux Etats-Unis. Le but de leur analyse était d'établir la fréquence et le délai d'initiation d'un traitement antifongique et d'évaluer la relation entre le retard de traitement et la mortalité. Sur un total de 230 patients hospitalisés atteints de candidémie, ils ont pu

montrer que chaque jour de retard d'administration d'un traitement adapté (en l'occurrence le fluconazole) augmentait significativement et corrélativement la mortalité (Figure 22). De ce fait, il est nécessaire de mettre au point des méthodes de diagnostic rapide (sérologie *Candida*, identification des facteurs de risques) qui permettraient de diminuer le retard de délai d'administration d'un traitement antifongique.

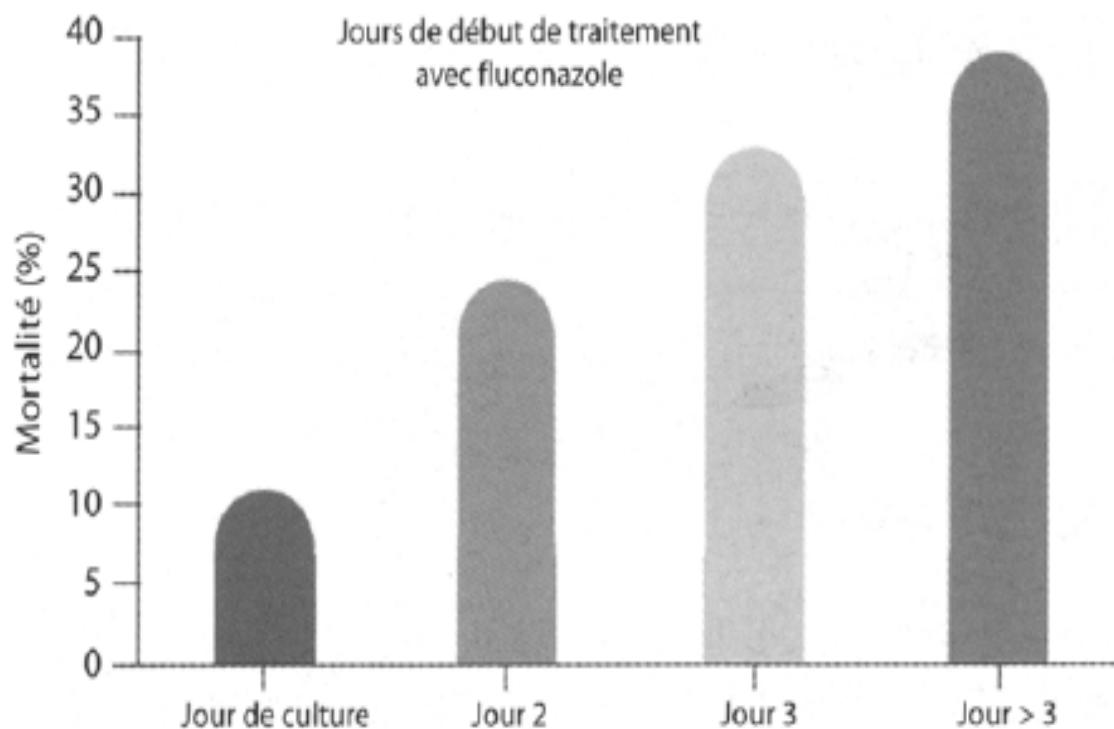


Figure 22: Impact d'un retard de traitement par un antifongique ^[129]

IV.6.4 Recommandations thérapeutiques :

La conférence du consensus de 2004 sur la prise en charge thérapeutique des candidoses et aspergilloses invasives ne concernait que les adultes.

Le traitement curatif dépend du genre et de l'espèce de la levure. Il se fait après isolement de la levure mais avant l'identification pour éviter le retard

d'administration. Le choix fait intervenir également l'augmentation de l'incidence des *Candida sp.* de sensibilité diminuée ou résistants aux azolés, une neutropénie, une insuffisance rénale, les médicaments co-prescrits et la localisation. Jusqu'aujourd'hui la prise en charge des candidoses néonatales se base sur des référentiels locaux spécifiques pour chaque USIN.

D'après les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America: Pappas et al 2009) dans la prise en charge des candidoses invasives néonatales :

*L'amphotéricine B déoxycholate (C-ampho B) à la dose de 1 mg/kg/j est recommandée pour les nouveau-nés atteints de candidose disséminée .

En l'absence d'atteinte du tractus urinaire, les formes lipidiques de l'amphotéricine B (ABLC) à la dose de 3 à 5 mg/kg/j peuvent être utilisées.

*Le fluconazole à la posologie de 12 mg / kg / jour est une alternative raisonnable.

*La durée recommandée de traitement est de 3 semaines.

*Une ponction lombaire et un examen du fond d'œil, de préférence par un ophtalmologiste, sont recommandés chez les nouveau-nés ayant un liquide biologique normalement stérile et/ou avec des examens des urines positifs pour *Candida*.

*Une imagerie de l'appareil génito-urinaire, du foie et de la rate doit être effectuée si persiste une positivité à *Candida* des liquides biologiques normalement stériles.

*Les échinocandines doivent être utilisées avec prudence et dans les situations où la résistance ou la toxicité limitent ou interdisent l'utilisation du fluconazole ou de l'amphotéricine B.

*Le retrait du cathéter central est fortement recommandé.

*Dans les unités de réanimation néonatale avec des taux élevés de candidoses invasives, le fluconazole en prophylaxie peut être envisagé chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est < 1000 g.

*Dans les unités où s'effectue une prophylaxie par fluconazole, l'évolution du taux de résistance à cette molécule, sa toxicité et ainsi que le développement neurologique des patients traités doivent être surveillés.

La prise en charge des candidémies chez les enfants non neutropéniques est identique à celle recommandée pour les sujets adultes :

*Fluconazole (à préférer si *C. parapsilosis* puis en relais si candida sensible) ou échinocandine (à préférer si patient instable, ATCD de traitement par azolé, *C. glabrata*).

*Alternatives: C-ampho B ou formulation lipidique (ABLC); voriconazole en relais per os si candida résistant au fluconazole.

*Retrait KT +++; traitement 2 semaines après dernière hémoculture positive.

La prise en charge des candidémies chez les enfants neutropéniques : rien de spécifié

*Recommandation thérapeutique identique à l'adulte : échinocandine ou formulation lipidique ampho B (ABLC); ± retrait KT.

La prise en charge des candidoses disséminées chroniques: rien de spécifié

*Identique à l'adulte : le traitement repose sur l'administration du fluconazole ou l'amphotéricine B liposomale (ABLC) selon l'état clinique puis administration du fluconazole. L'échinocandine puis fluconazole en alternative

*Plusieurs mois de traitement, au minimum durant toute la période à risque (chimiothérapie ou greffe)

*L'utilisation de la corticothérapie est controversée.

Le traitement empirique : rien de spécifié

*comme chez l'adulte: la prise en charge des patients non neutropéniques est identique à celle des candidémies. Pour les patients neutropéniques le traitement repose sur (ABLC) ou caspofungine ou voriconazole, fluconazole ou itraconazole en alternative; pas d'azols si prophylaxie antérieure.

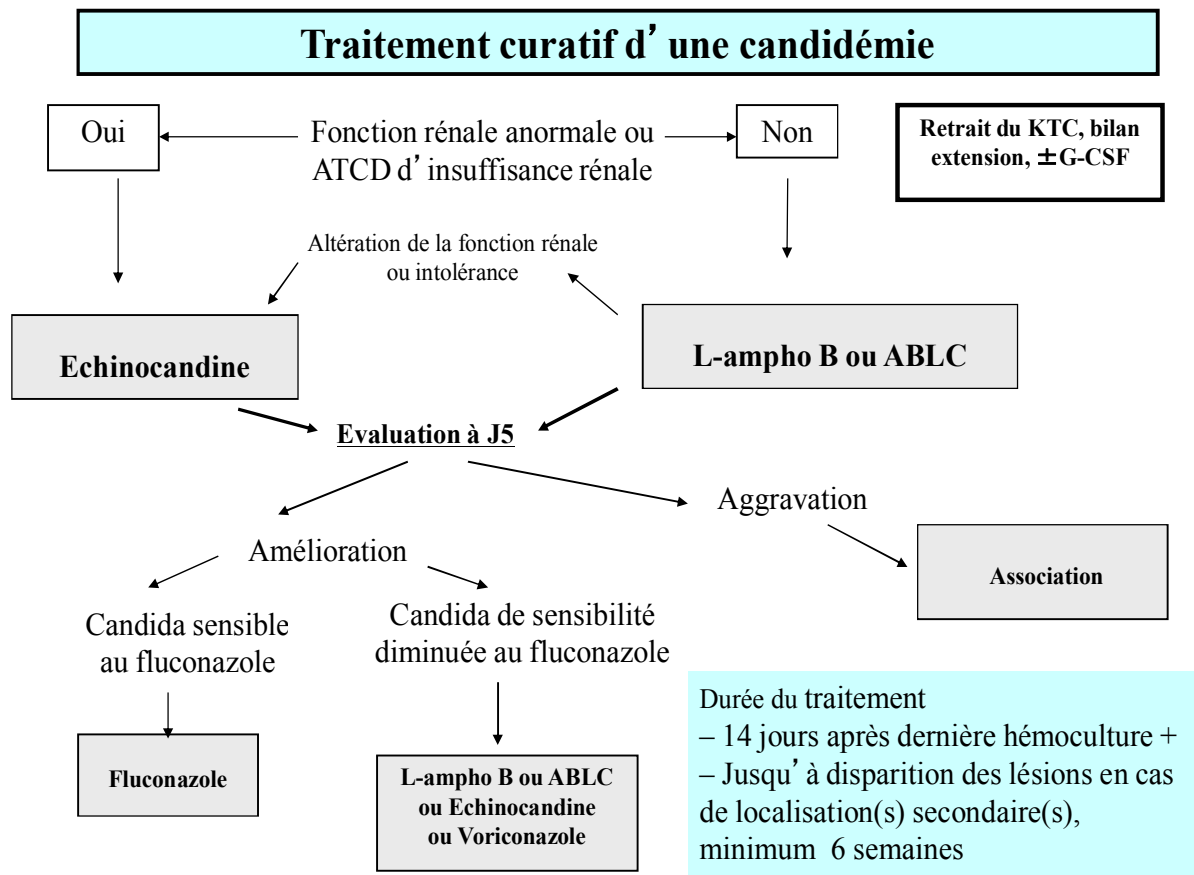


Figure 23 : Traitement curatif d'une candidémie.

Tableau 17: Recommandations américaines concernant le traitement des candidémies : Pappas 2009(IDSA) ^[36].

Traitement	Durée de traitement	Commentaires
Patients non-neutropéniques <i>1^{ère} intention</i> Fluconazole 800mg (12mg/kg) en dose de charge puis 400mg/kg ou echinocandine <i>2^{ème} intention</i> LFAmb 3-5mg/kg/jour ou AmB 0,5-1mg/kg/jour ou Voriconazole 400mg (6mg/kg) x2 pour deux doses puis 200mg (3mg/kg) x2/jour Patients neutropéniques LFAmb 3-5 mg/kg/jour ou Echinocandine	14 jours après dernière hémoculture positive et symptômes + régression de la neutropénie chez les neutropéniques.	-Ablation de tous les cathéters intra-vasculaires si possible chez les patients non- neutropéniques. -Ablation de tous les cathéters intravasculaires controversée chez les patients neutropéniques, origine digestive classique.

IV.7 Stratégies préventives :

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 ^[83].
- La prise en charge de ces infections candidosiques intra amniotiques ou systémiques chez la femme enceinte ^[140].
- Le traitement correct des infections génitales à *Candida* ^[132].
- Il faut favoriser l'alimentation maternelle qui réduirait de 60% le risque de sepsis ^[83,133].
- L'utilisation de pression positive au lieu de la ventilation mécanique ^[133].
- 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 ^[92] atmosphériques dans les USIN. La mise à jour des schémas d'hygiène aux USIN est impérative ; pourtant des études montrent que le respect de ces schémas d'hygiène par le personnel de santé est souvent absent ^[135].
- Compenser la barrière immature du nouveau-né prématuré pour protéger ces personnes vulnérables en particulier pendant le premier mois de vie ^[78].

- 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 associant la caspofungine et l'amphotéricine B de préférence sous sa forme liposomale ^[65,114].
- L'utilisation prudente des antibiotiques^[85], 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 ^[56,133].
- Il faut éviter la prescription, chez le nouveau-né, d'anti-H2 et d'inhibiteurs de la pompe à protons, limiter l'utilisation des corticoïdes (dexaméthasone). Elle repose aussi sur l'initiation précoce de l'alimentation entérale, dans les 72 premières heures de vie.
- L'utilisation de probiotiques et/ou de la lactoferrine chez les enfants prématurés pour la prévention des infections nosocomiales et des entérocolites reste discutée et mérite d'être évaluée par des études complémentaires ^[3,20].
- 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.

Les guides de bonnes pratiques de prise en charge des infections candidosiques ^[105] sont clairs : «Dans les unités de réanimation néonatale avec des taux élevés de candidoses invasives, le fluconazole en prophylaxie doit s'envisager chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est < 1 000g». Cette recommandation est assortie d'un haut degré de preuve (A-I). De

nombreux travaux ont été réalisés sur l'intérêt d'une prophylaxie des infections invasives à *Candida* chez les nouveau-nés, notamment de très petit poids, le plus souvent par du fluconazole ^[10-94]. En plus de la bonne absorption entérale, le médicament a une excellente pénétration dans le LCR. *C.albicans* et *C.parapilosis*, les deux espèces communes de la candidose invasive chez les nouveau-nés, sont sensibles à cet agent ^[92].

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%). Ce bénéfice a été confirmé par des études récentes et une prophylaxie antifongique systémique est actuellement appliquée aux prématurés de moins de 1500 g dans la plupart des services de néonatalogie [52,68,93].

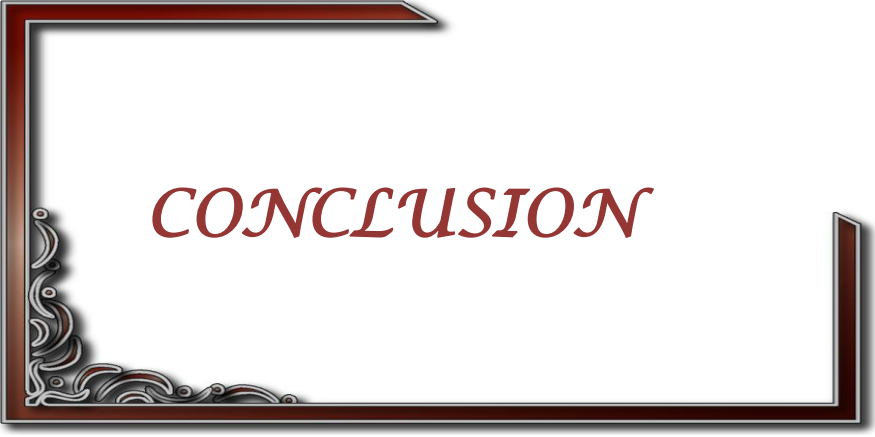
Une revue récente sur le sujet a été réalisée par Kaufman et Manzoni ^[75]. Les auteurs précisent que l'utilisation en prophylaxie du fluconazole concerne aussi les enfants prématurés dont le terme est inférieur ou égal à 27 SA. La posologie optimale est de 3 mg/kg deux fois par semaine.

La prophylaxie par la nystatine est possible mais semble moins efficace sur la diminution du nombre de sites colonisés, nécessite quatre prises quotidiennes et ne peut être administrée que par voie orale. Néanmoins, d'autres études publiées par Ozturk et al ^[10] 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%. Des études ont démontré que l'utilisation du Miconazole gel réduit de façon significative le taux de colonisation du rectum ^[74] .

L'argumentaire s'opposant à la prophylaxie repose sur le faible bénéfice attendu dans les unités ayant un faible taux d'incidence d'infections candidosiques, les risques d'émergence de résistance au fluconazole et la modification des équilibres d'espèces notamment avec l'augmentation de certaines souches résistantes au fluconazole comme *C. glabrata* ou *C. krusei*. Des études récentes n'ont pas mis en évidence d'émergence de résistance avec une telle attitude ^[95]. Une étude en Finlande ^[111] où se pratique la prophylaxie par le fluconazole (pas seulement chez les nouveau-nés prématurés mais aussi chez les enfants et adultes leucémiques et les patients allogreffés) a récemment montré une augmentation du pourcentage de *C. glabrata* de 9 à 19 % dans les centres effectuant cette prophylaxie. Les auteurs ne concluent pas à l'existence d'un lien de causalité entre la prophylaxie et l'augmentation du pourcentage de *C. glabrata*. Un autre argument de Kaufman et Manzoni pour promouvoir la prophylaxie est de constater qu'un traitement prophylactique s'applique aisément lorsqu'il s'agit de protéger les nouveau-nés d'une possible infection à streptocoque du groupe B, alors que ce principe de précaution ne s'applique pas concernant le risque d'infection invasive néonatale à *Candida* malgré une mortalité et une morbidité importante en cas de survenue d'une infection vraie ^[75]. Cette dernière remarque conforte alors l'idée d'effectuer une prophylaxie par fluconazole, y compris dans les unités avec un faible taux d'incidence d'infection invasive néonatale à *Candida*. La durée de cette prophylaxie n'est pas bien définie ; il convient probablement de la reconsidérer dès lors que l'enfant n'a plus de cathéter central et qu'il est alimenté de manière entérale

exclusive ou quasi-exclusive. La surveillance de l'apparition de résistances au fluconazole, la tolérance de cette prophylaxie et le devenir neurologique à moyen et long terme des nouveau-nés traités font partie des recommandations de bonnes pratiques ^[105].



CONCLUSION

V. CONCLUSION :

Nous avons rapporté les résultats préliminaires de 2 mois de l'étude réalisée au niveau du service de néonatalogie de l'HER et le service de pédiatrie de l'HMIMV de Rabat. Durant cette période, nous avons pu recenser les différentes espèces *Candida* fréquentes ainsi que les facteurs de risque prédisposant à contracter cette infection.

Le diagnostic des candidoses systémiques est ainsi difficile à établir vu la non-spécificité des signes cliniques et les difficultés du diagnostic biologique. Malgré le développement des nouvelles techniques, il se fait généralement d'une façon tardive aggravant le pronostic de la maladie qui est déjà sombre. Ainsi, une bonne compréhension de l'épidémiologie et de la pathogénèse doit permettre au clinicien la recherche de moyens pour améliorer la prévention et la précocité du diagnostic .Dans le but d'augmenter l'efficacité des moyens thérapeutiques nécessaire dans la prise en charge des infections fongiques systémiques qui reste pleinement d'actualité.



RESUME

Titre : Les candidoses néonatales : épidémiologie, stratégies diagnostiques et thérapeutiques (à propos de 10 cas).

Auteur : BENZIANE Zaynab.

Mots-clés : Candidose – Nouveau né – antifongique – épidémiologie

Les infections néonatales à *Candida* en particulier les infections invasives sont graves et responsables d'une mortalité et d'une morbidité croissante. L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence et préciser les stratégies diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques des candidoses au sein des unités de soins intensifs néonatales en identifiant les différentes espèces incriminées ainsi que leurs profils de sensibilité.

Nous rapportons les résultats préliminaires de deux mois d'une étude prospective observationnelle multicentrique au sein de l'HMV et l'HER. Incluant 10 patients dont 4 de sexe féminin. Nous avons réalisé 65 prélèvements périphériques et 19 hémocultures, 3 patients fébriles ont fait l'objet de prélèvements supplémentaires. Cette étude inclut : tous les nouveau-nés à terme ou prématurés hospitalisés avec éruption cutanée généralisée les premières heures/ jours de vie ou localisée (muguet buccal, localisation péri anale), ainsi que tout prématuré < 37 SA ayant un PN < 1500g avec les facteurs de risque suivants : AG < 32SA, PN < 1500g, nutrition parentérale, lipides en IV, triple antibiothérapie, Apgar < 5 à 5 min et intubation.

30 souches de *Candida sp.* sont isolées, 29 à partir des prélèvements périphériques et une à partir des hémocultures dont 19/30 (63.33%) en faveur de *Candida.albicans* et 11/30 (36.66%) *C.non albicans* dont : (13.33%) 4/11 *Candida.glabrata* et (23.33%) 7/11 *Candida.tropicalis*. La sensibilité de ces souches vis-à-vis aux antifongiques est respectivement 86,66% pour le fluconazole, 90 % pour le voriconazole, 100% pour le kétoconazole et 76,66% pour 5- flucytosine.

Malgré l'émergence de souches résistantes, l'intérêt du traitement prophylactique à base de FCZ chez tous nouveau-nés présentant des facteurs de risque reste primordial.

SUMMARY

Title: Neonatal candidiasis, epidemiology, diagnostic and therapeutic strategies (about 10 cases).

Author: Benziane Zaynab

Keywords: Candidiasis - Newborn - antifungal – epidemiology

Neonatal infections with *Candida* particularly invasive infections are serious and responsible for mortality and morbidity increasing. The aim of our study was to determine the candidiasis prevalence and identify their strategies of diagnostic, therapeutic and prophylactic in the neonatal intensive care units with identifying different species implicated and their susceptibility patterns.

We report preliminary results of a two months multicenter prospective observational study in the HMV and HER. Including 10 patients, including 4 women. We conducted 65 samples and 19 peripheral blood cultures, three febrile patients were subjected to additional samples.

This study includes all infants born at term or preterm infants hospitalized with generalized or localized rash the first few hours / days of life and any premature <37 with PN <1500g with the following risk factors: AG <32 weeks of gestation, birth weight <1500g, parenteral nutrition, intravenous lipid, triple antibiotic, APGAR <5 at 5 min and intubation.

30 strains of *Candida* sp. were isolated from 29 samples and peripheral blood cultures from which 19/30 (63.33%) in favor of *Candida.albicans* and 11/30 (36.66%) which *C.non albicans* (13.33%) 4/11 *Candida.glabrata* and (23.33%) 7/11 *Candida.tropicalis*. The susceptibility of these strains towards antifungal is respectively 86.66% for fluconazole, 90% for voriconazole, ketoconazole 100% and 76.66% for 5 - flucytosine.

Despite the emergence of resistant strains, the interest of prophylaxis based on FCZ among all infants with risk factors is essential. The management of neonatal candidiasis is based on local standards specific to each USIN. Thus, the benefit of the implementation of Universal Therapeutic Recommendations using the new antifungal.

ملخص

العنوان : المبيضات الوليدي، الوبائيات، والاستراتيجيات التشخيصية والعلاجية (دراسة 10 حالات)

من طرف: بنزيان زينب

الكلمات الأساسية : المبيضات - الوليد - علم الأوبئة -مضاد للفطريات

عدوى حديثي الولادة بالمبيضات و خاصة العدوى الغزوية خطيرة و مسؤولة عن ارتفاع الوفيات و المرضة .

وكان الهدف من دراستنا تحديد مدى انتشار المبيضات و كذا تحديد استراتيجيات التشخيص و العلاج و الوقاية من المبيضات في وحدات العناية المركزة لحديثي الولادة وذلك بتحديد مختلف أنواع المبيضات المتورطة و أنماط حساسيتها.

نستحضر نتائج الأولية لدراسة استباقية رصدية متعددة الاهتمامات مدتها شهرين تشمل 10 مرضى منهم 4 اناث .قمنا بأخذ 65 عينة محطية و 19 مستنبت دموي. 3 مرضى تعرضوا لحمى كانوا هدف لاختبارات اضافية .

هذه الدراسة شملت جميع الرضع تيممي الحمل و الخدج في المستشفى بسبب طفح جلدي معم أو موضعي أثناء الساعات أو الأيام الأولى، وكذا الخدج > 37 أسبوع حمل و وزن عند الولادة > 1500 غ و تغذية بالحقن و شحم وريدي و ثلاث مضادات حيوية و أبغار > 5 في 5 دقائق تنبيب 30 ذرارة مبضيات تم عزلها من 29 عينة و 1 من مستنبت دموي 30/19 (63،33%) لصالح المبيضية البيضاء و 30/11 (36،66%) مبيضية ليست بيضاء أي 11/4 (13،33%) مبيضية ملساء 11/7 (23،33%) مبيضية مدارية حساسية هذه السلالات لمضادات الفطرية على التوالي 86% فلوكونازول و 90% للفوريكونازول و 100% للكتوكونازول و 76،66% للخماسي فلوسيتوزين على الرغم من ظهور سلالات مقاومة يبقى العلاج الوقائي بفلوكونازول عند جميع الرضع بعوامل خطرة أمر ضروري. يعتمد علاج المبيضات الوليدي على مراجع محلية خاصة بكل وحدة عناية مركزة. ولهذا يجب تطبيق توصيات علاجية عالمية تستعمل أدوية جديدة.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Accoceberry I , Noel T.** Antifongiques : cibles cellulaires et mécanismes de résistance. *Thérapie.* **2006**; 3.
- [2] **Agbo-Godeau S, Guedj A.** Mycoses buccales. *EMC-Stomatologie.* **2005**; 1: 30-41
- [3] **Aldana-Valenzuela C, Morales-Marquee M, Castellanos-Martinez J, Deanda-Gomez M.** Congenital candidiasis :a rare and unpredictable disease. *J Perinatol.* **2005** ; 25 (10) : 680-682.
- [4] **Anane S, Kaoueeh 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.
- [5] **Arendorf T. M., And Walker D. M.** The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch. Oral Biol .* **1980**; 25.
- [6] **Ascioglu S., Rex J.H., De Pauw B. Et Al.** Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* **2002**; 34 : 7–14.
- [7] **Aujard Y.** Infections néonatales. *Encycl Méd Chir Pédiatrie.* 4-002-R-90. **2001**; 16 p.
- [8] **Aujard Y, Farnoux C, Lefevre S, Maury L, Delezoide Al, Manani-Kurdjian P.** Infections néonatales à candida. *Archives de pédiatrie.* **2003**; 10(5) : 569s-574s.
- [9] **Aujard Y.** Infections néonatales primitives. *Encycl Méd Chir, Encyclopédie Pratique de Médecine,* 8-0350. **2003**, 9 p.
- [10] **Aziz M, Patel AL, Losavio J et al.** Efficacy of fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infection in extremely low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J.* **2010**; 29:352-356.

- [11] **Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA.** Disseminated fungal in very low birth weights-infants: Clinical manifestation and epidemiology. *Pediatrics*. **1984**; 73: 144-152.
- [12] **Baley JE.** Neonatal candidiasis: the current challenge. *Clin Perinatal* **1991**; 18 : 263-280.
- [13] **Barbarot S, Stalder JF.**Dermatologie néonatale.*Encyclopédie Médico-chirurgicale*.4-107-D-30,**2003** ,18 p.
- [14] **Bates D.W, Su.L, Yu D.T, et Al.** Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin b therapy. *Clin Infect Dis*. **2001**; 32: 686–693.
- [15] **Baud O,Boithias C,Lacaze-Masmonteil T, et al.** Infection materno-fœtale disséminée à *Candida.albicans* et grande prématurité. *Arch Pediatr*.**1997** ; 4 :331-334.
- [16] **Baud O.** Infections néonatales à *Candida*. *Pédiatrie* **1999** ; 2 : 111-116.
- [17] **Bendel CM.** Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol*. **2003**; 27(5):357-64
- [18] **Benjamin DK Jr, Delong ER, Steiback WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH.** Empirical Therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. **2003** ; 112 : 543-547.
- [19] **Benjamin Jr DK, Poole C, Steinbach WJ, Rouen JL, Walsh TJ.** Neonatal candidemia and endorgan damage: a critical appraisal of the littérature using meta-analytic techniques. *Pediatric*. S **2003**; 112: 634-640.

- [20] **Benjamin Jr DK, Ross K, Mc Kinney Jr RE, Benjamin DK, Auten R, Ficher RG.** When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *C.albicans* and *C. parapsilosis* fungemia with coagulose-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*, **2000**; 106: 712-718.
- [21] **Benjamin Jr DK, Stoll BJ, Fanoroff AA, Mc Donald SA, Ohw, Higgins RD, Duara et al.** Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: Risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* **2006**; 117:84-92.
- [22] **Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, et al.** Neonatal Candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment.*Pediatrics*. **2010**; 126:e865-873.
- [23] **Blum M, Elian I.** Tracheal aspirate screening for the detection of intrauterine or intrapartum candidiasis in the newborn.*Mykosen*.**1978**; 21:95-98.
- [24] **Brendel CM.** Candidiasis. In: Remington& Klein WB,editor.Infectious diseases of the fetus and newborn infants. *Sixth Ed.:Elsevier Saunders*;**2006**
- [25] **Brunhes A et Wallacb D.** Pustuloses néonatales. *Ann Derrnatol Venereol*. **1999**; 126:950-956.
- [26] **Bryant K, Maxfield C, Rabalais G.** Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J*.**1999**; 18:959-963.
- [27] **Buffo J,Herman, M.A and Soll, D.R.**A characterization of pH-regulated dismorphism in *Candida.albicans* .*Mycopathologia*.**1984**.85:21-30.

- [28] **Caillot D., Chavanet P., Casanova O. et Al.** Clinical evaluation of a new lipid based delivery system for intravenous administration of amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **1992**; 11: 722-725.
- [29] **Cambazad F.** Urgences dermatologiques néonatales. *Ann Dermatol venereol.* **1999** ; 126 : 939-949. 17: 84-92.
- [30] **Canuto M.M., Rodero F.G.** Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect. Dis.* **2002**; 2 : 550–563.
- [31] **Carmo KB, Evans N, Isaacs D.** Congenital candidiasis presenting as septic shock without rash. *Arch Dic child.* **2007**; 92 (7): 627-628.
- [32] **Chabasse D., Guiguen CP, And Contet-Audonneau N.** *Mycologie Médicale Masson Paris* .**1999**.
- [33] **Chapman RL, Faix RG.** Invasive neonatal candidiasis: an overview. *Sernin Perinatol.* **2003**; 27: 352-356
- [34] **Chapman RL.** Prevention and treatment of *Candida* Infections in neonates. *Semin Perinatal* **2007**; 31: 39-46.
- [35] **Charles R, Ostrosky-Zeichner SL and Rex JH.** Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Archives of Medical Research.* **2005**; 36: 660-671.
- [36] **Charlier C., Hart E., Lefort A., et Al.** Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years. *J Antimicro Chemother.* **2006**; 57: 384–410.
- [37] **Chen S., Slavin M., Nguyen Q., et Al.** Active surveillance for candidemia. Australia .*Emerg Infect Dis.* **2006**; 12 : 1508-1516.
- [38] **Collier L., Balows A., Sussman M.** *Medical Mycology* **1998**, 9ème Édition.

- [39] Conférence de consensus commune organisée conjointement par la SFAR, la SPILF et la SRLF. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. *J Mycol Med.* **2004**; 14: 142-6.
- [40] **Corbin DL, Brian SP, Daniel K, Benjamin Jr.** Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants. *Early Human Development.* **2010**; 6: 372-378.
- [41] **Cruciani M., Lalla F., Mengoli C.** Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* **2005**; 31:1479-87.
- [42] **Daniel K, Benjamin Jr, Harmony G, Stienbach WJ.** Candida Bloodstream Infection in Neonates. *Seminars in Perinatology.* **2003**; 27: 375-385.
- [43] **Darmstadt GL, Dinulos JG & Miller Z.** Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics.* **2000**; 105:438-444.
- [44] **Delclaux C., Roupie E., Blot F., Et Al.** Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome : incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care M.* **1997**; 156: 1092-1098.
- [45] **Denning D.W., Evans E.G.V., Kibbler C.C. et Al.** Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1997**; 16: 424-436.
- [46] **Edina H, Moylett MD.** Neonatal *Candida* Meningitis. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases.* **2003**; 14: 115-122 .

- [47] **Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A., et Al.** International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections, *Clin Infect Dis.* **1997**; 25: 43–59.
- [48] **Eggiman P., Francioli P., Bille J., Sceder R., Wu M.M., Chapuis G.et Al.** Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* .**1999**; 27: 1066-1072.
- [49] **Eggimann P., Harbarth S., Constantin M.N., Touveneau S., Chevrolet JC., Pittet D.**Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* .**2000**; 355: 1864–1868.
- [50] **Eggimann P., Garbino J., Pittet D.** Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis.* **2003**; 3:772-85.
- [51] **Eggimann P., Wolff M., Garbino J.** Oral nystatin as antifungal prophylaxis in critically ill patients: an old SDD tool to be renewed. *Intensive Care Med* **2005**; 31:1466-1468
- [52] **Eggimann P., Pittet D.** Candidémie et Candidoses généralisés. *Anesthésie-Réanimation* .**2010**: 36-983-D-10.
- [53] **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.
- [54] **Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV.** Neonatal *C.glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J.***2002**; 21:39-43.

- [55] **Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, et al.** Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics*. **2006**; 117: 1680.
- [56] **Gallien S, Sordet F, Enache-Angoulvant A.** Traitement des candidémies chez un patient porteur d'un catheter vasculaire. *Journal de Mycologie Médicale*. **2007** ; 17 : 42-49.
- [57] **Garbino J.** Fluconazole prophylaxis for critically ill patients at high risk for *Candida* infection. *Clin Infect Dis*. **2005**; 41:1690-1.
- [58] **Garey K.W., Rege M., Pai M.P., Mingo D.E., Suda K.J., Turpin R.S. et al.** Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia multi institutional study. *Clin Infect Dis*. **2006**; 43: 25-31.
- [59] **Goldberg P.K., Kozinn P.J., Wise G.J, Et Al.** Incidence and significance of candiduria. *Jama*. **1979**; 241: 582-584.
- [60] **Gordon PV.** Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatr Res*. **2009**; 65: 138-144.
- [61] **Gubbins P.O., Piscitelli S.C., Danziger L.H.** Candidal urinary tract infections: a comprehensive review of their diagnosis and management. *Pharmacotherapy*. **1993**; 13: 110-127.
- [62] **Gugnani HC, Nzelibe FK, Gini PC, Chukudebelu WO, Njoku-Obi AN.** Incidence of yeasts in pregnant and non-pregnant women in Nigeria. *Mycoses*. **1989**; 32: 131-135.
- [63] **Hageman JR, Stenske J, Keuler H, Randall E.** *Candida* colonization and infection in very low birth weight infants. *J Perinatol*. **1985**; 6: 251-254

- [64] **Hanna S., A. Blancard, J.C. De La Roziere J. et Al.** Diagnostic des candidémies par PCR nichée et comparaison avec les hémocultures. *J Mycol Med* .**2003**; 13 :61–66.
- [65] **Hot A.** Infections fongiques invasives du grand prématuré. *J Mycol Med*.**2007**; 17 :33-41.
- [66] **Huang YC,Lin TY, Leu HS, Peng HL, Wu JH,Chang HY.**Outbreak of *C.parapsilosis* fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis.*Infection*.**1999**;27:97-102.
- [67] **Infectious Diseases Society of America,Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD,Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al.** Practice guidelines for the treatment of candididasis. *Clin Infect Dis*.**2000**; 30:662-678.
- [68] **Issacs 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.
- [69] **Johnson DE, Thompson TR, Green TP, Ferrieri P.** Systemic candidiasis in very low birth weight infants (<1500 grams). *Pediatrics*. **1984**; 73 : 138-143.
- [70] **Johnson L.B. and Kauffman C.A.** 48, Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. **2003**; 36: 630–637.
- [71] **Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, et al.** Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol*.**1998**; 111:320-6.
- [72] **Karlowicz MG.** Candidal renal and urinary tract infection in neonates. *Semin Perinatol*.**2003**; 27:393-400.
- [73] **Kaufman D, Boyle R, Hazen Kc, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG.** Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*.**2001**;345: 1660-1666.

- [74] **Kaufman D.** Strategies for Prevention of Neonatal Invasive Candidiasis. *Seminars in Perinatology*. **2003**; 27: 414-424
- [75] **Kaufman DA.** Neonatal Candidiasis : Clinical manifestations, management and prevention strategies. *J Pediatr* **2010** ; 156 : 553-567.
- [76] **Kaufman DA, Manzoni P.** Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol* .**2010**;37: 611-628.
- [77] **Kettani A., Belkhadir Z.H., Mosadik A., Faroudy M., Ababou A., Lazreq C., Sbihi A.** Traitement antifongique des candidoses systémiques en réanimation. *Journal de Mycologie Médicale*. **2006**; 16: 16-25.
- [78] **Kicklighter SD ,Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB.** Fluconazole for Prophylaxis Against Candidal Rectal Colonization in the very low birth weight Infant.*Pediatrics*.**2001**; 107: 293-298.
- [79] **Kimberly A, Horii MD, Nopper AJ.** Emerging Cutaneous Infections in the Premature Neonate. *Advanced in dermatology*. **2007**; 23: 177-195 .
- [80] **Kleinegger C.L., Lockhart S.R., Vargas K. et Al.** Frequency, intensity, species and strains de oral *Candida* vary as a function de host age. *J Clin Microbiol* .**1996**; 34(9):2246-2254.
- [81] **Kossof EH,Buescher ES,Karlowicz MG.** Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J*.**1998**; 17:504-508.
- [82] **Kulberg B.J., Sobel J.D., Ruhnke M., et Al.** Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. **2005**; 366: 1435–1442.

- [83] **Kuse E.R., Chetchotisakd P., Da Cunha C.A. et Al.** Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase 3 randomised double-blind trial. *Lancet*. **2007**; 369 : 1519–1527.
- [84] **Lachassinne H, Letamendia-Richard E, Gaudelus J.** Epidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie. *Archives de pédiatrie*. **2004**; 11: 229-233.
- [85] **Lacour J PH & Boutte P.** Dermatoses du prématuré *Ann Dermatol Venereol*. **1999** ; 126 : 933-938
- [86] **Langhendries JP.** Microflore de la mère et du nouveau-né: quelques aspects périnataux. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. **2008**; 21: 339-343.
- [87] **Lanternier F. and Lortholary O.** Liposomal amphotericin b: what is its role in 2008. *Clin Microbiol Infect*. **2008**; 14 (4): 71–83.
- [88] **Lanternier F ., Lortholary O.** Anidulafungine : une nouvelle option thérapeutique *Médecine Et Maladies Infectieuses* .**2010**; 40 : 440-448.
- [89] **Lim ST, Chen MJ, Kuo TT, Kuan YZ.** Congenital cutaneous candidiasis. *Derm Sinica* **1986**; 4: 43-48.
- [90] **Lortholary O., Dannaoui E., Raoux D. et Al.** In vitro susceptibility to posaconazole of 1903 yeast isolates recovered in france (2003–2006) and tested by the eucast method . *Antimicrob Agents Chemother* .**2007**; 51: 3378–3380.
- [91] **Maenza J.R., Merz W.G., Romagnoli M.J. et Al.** Infection due to fluconazole resistant *Candida* in patients with aids: prevalence and microbiology. *Clin. Infect. Dis*. **1997**; 24: 28–34.

- [92] **Makhloul IR, Surjov 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.
- [93] **Maltot A, Habzi A.** Les infections néonatales à *Candida*. *Medecine du maghreb*.**2009**;1.
- [94] **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.
- [95] **Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al.** A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm infants. *N Engl J Med* .**2007**; 356: 2483-2495.
- [96] **Manzoni P, Leonessa M, Galletto P, et al.** Routine use of fluconazole prophylaxis in a neonatal intensive care unit does not select natively fluconazole-resistant *Candida* subspecies. *Pediatr Infect Dis J*.**2008**;27:731-737.
- [97] **Maria L, Aguerro 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.
- [98] **Marr K.A., White T.C., Van Burik J.A. et Al.** Development of fluconazole resistance in *Candida albicans* causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. **1997**; 25: 908–910.
- [99] **Marvor, A.L, Thewes, S. and Hube, B.** Systemic fungal infections caused by *Candida* species: Epidemiology, infection process and virulence attributes. *Curr drug targets*.**2005**; 6: 863-874.

- [100] Méchaï F., Lefort A., Lanternier F., Bougnoux M.E., Lortholary O. Prise en charge des infections systémiques à *Candida spp.* *La revue de médecine interne.* **2011**;32:173-180.
- [101] Melville C, Kempley S, Graham J, Berney CL. Early onset systemic candida infection in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr* **1996**; 155 : 904-906
- [102] Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad n, O'Grady N, Harris JS et al. Guidelines for the management of intravascular catheter related infections. *Clin Infect Dis.* **2001**; 32:1249-72.
- [103] 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.
- [104] National Committee For Clinical Laboratory Standards. Reference Method For Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Of Yeasts, Approved Standard Document M 27 A. Wayne Pa. National Committee For Clinical Laboratory Standards.**1997**
- [105] Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Benjamin D.K. et Al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* .**2009**; 48 : 503–535.
- [106] Pelz R.K., Hendrix C.W., Swoboda S.M.et Al. Double- Blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent *Candida* infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.***2001**; 233:542-548
- [107] Perel Y, Taieb A, Fontan I, Sechet MH, Cojan M & Male-Ville J. Candidose cutanée congénitale : une observation avec revue de la littérature . *Ann Dermatol Venereol.***1986**;113 :125-130

- [108] **Persons DA, Laughlin M, Tanner D, Perfect J, Gockerman JP, Hathorn JW.** Fluconazole and *Candida krusei* fungemia. *N Engl J Med.* **1991**; 325:1315.
- [109] **Pfaller M.A., Diekema D.J., Jones R.N., et Al.** International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the sentry antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol.* **2001**; 39 : 3254–3259.
- [110] **Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L. et Al.** Use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to voriconazole among clinical isolates of *Candida spp.* Tested by clinical and laboratory standards institute-recommended broth microdilution methods. *Journal Of Clinical Microbiology.* **2007**; 45 : 70-75.
- [111] **Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila VJ, et al.** Secular trend in Candidemia and the use of fluconazole in Finland 2004-2007.*BMC Infect Dis.***2010**; 10:312.
- [112] **Polak A., J.F. Ryley.** Editor, mode of action studies. *Springer-Verlag.* **1990**:153–182.
- [113] **Poulain D., Feuilhade De Chauvin M.** Candidoses et levures diverses. *Encycl Med Chir (Paris- France) Maladies Infectieuses.* **1995**.
- [114] **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.

- [115] **Qi Q.G, Hu T., Zhou X.D.** Frequency, species and molecular characterization de oral *Candida* in hosts de different age in china. *J Oral Pathol Med.* **2005**; 34(6): 352-356.
- [116] **Rachel L, Chapman MD.** Prevention and Treatrnt of *Candida* Infections in Neonates. *Sernin Perinatol.* **2007**; 31 :39-46.
- [117] **Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D. et Al.** Practice guidelines for the treatment of candidasis. *Clin. Infect. Dis.* **2000**; 30 : 662–678.
- [118] **Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. Et Al.** Nosocomial infections in medical intensive care units in the united states. *Crit Care Med.* **1999**; 27: 887-892.
- [119] **Richardson M.D.** And Kokko M.H. New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections. *Ann. Med.***1999**; 31: 327–333.
- [120] **Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, et al.** Neonatal Candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* .**2004**; 23:745-750.
- [121] **Rowen JL, Rench MA, Kozinetz CA, Adams Jr JM, Baker CJ.** Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* **1994** ; 124 :789-794.
- [122] **Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, Baer SC, Baker CJ.** Invasive fungal dermatitis in the < or 1000-gram neonate. *Pediatrics.* **1995**; 95: 682-7.
- [123] **Saiman L, Ludington E ,pfaller M ,Dawson ID et al.** Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* .**2000**; 19: 319-24.

- [124] **Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel- Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, et al.** Risk factor for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* **2000** ; 19 : 319-324
- [125] **Saiman L, Ludington E, Dawson ID, 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: 1119-1124.
- [126] **Saiman L.** Risk Factors for Hospital acquired infections in the Neonatal Intensive Care Unit *Seminars in Perinatologie*. **2002**; 26:315-321 .
- [127] **Sandven P., Qvist H., Skovlund E., Giercksky K.E., NORGAS Group and the Norwegian Yeast Study Group.** Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med*. **2002**; 30:541-547.
- [128] **Sanglard D., Odds F.C.** Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect. Dis* **2002**; 2: 73–85.
- [129] **Saxen H, Virtanen M, Carlson P, Hoppu K, Pohjavuori M, Vaara M, et al.** Neonatal *C.parapsilosis* outbreak with a high case fatality rate. *Pediatr Infect Dis J*.**1995**; 14:776-781.
- [130] **Schonebeck J.** Asymptomatic candiduria. Prognosis, complications and some clinical considerations. *Scand J Urol Nephrol*. **1972**; 6: 136-146.
- [131] **Schwartz DA, Reef S.** *Candida .albicans* placentitis and funisitis : Early diagnosis of congenital candidemia by histopathologic examination of umbilical cord vessels. *Pediatr Infec dis J* **1990**; 106: 1036-1040.
- [132] **Shwu-Meei W, Chyon-Hsin H, Jui-Hsing C.** Congenital Candidiasis. *Pediatr Neonatol*. **2008** ;49(3) :94-96.

- [133] **Smith PB, Steinbach WJ, Benjamin DK Jr.** Neonatal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* **2005**; 19: 603-615.
- [134] **Smith BP, William J, Steinbach DK, Benjamin Jr.** Invasive *Candida* Infections in the neonate. *Drug Resistance Updates*. **2005**; 8:147-162.
- [135] **Soll D.R.** The emerging molecular biology of switching in *Candida albicans*. *Asm News*. **1996**; 62: 415–420
- [136] **Srivastava S, Shetty N.** Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *Journal of Hospital Infection*. **2007**; 65: 292-306.
- [137] **Stoll BJ, Cordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bower CR, et al.** Late-onset sepsis in very low birth weight neonates : a report from the National Institute of child health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* **1996** ; 129 : 72-80.
- [138] **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al.** Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. **2002**; 110 : 285.
- [139] **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al.** To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics*. **2004**; 113:1181-1186.
- [140] **Taieb F., Mechai F., Lefort A. et Al.** *La revue de médecine interne* **2011**; 32 : 173-180.
- [141] **Therby A, Dupont B, Timsit J, Martinovic J et al.** Candidose systémique et grossesse. *J Mycol Med*. **2003** ; 13 : 40-47
- [142] **Verduyn F.M. And Meis J.F.G.M.** Nosocomial fungal infections: candidemia, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. **1999**; 34 : 213–220.

- [143] **Waguespack LJ, Chen SH, Yen A.** Disseminated congenital candidiasis in premature infant. *Arch Dermatol.* **1999**; 135: 510-512.
- [144] **Willinger B., Manafi M.** Evaluation of chromagar *Candida* for rapid screening of clinical specimens for *Candida* species. *Mycoses.* **1999**; 42: 61-65.
- [145] **Willinger B.** Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Curr Drug Targets* **2006**; 7: 513–522.
- [146] **Yera H., Sendid B., Francois N., Camus D. And Poulain D.** Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2001**; 20: 864–870.
- [147] **Zvulunov A.** Life-threatening cutaneous conditions in neonates. *Clin Dermatol* **2005**; 23: 134-143.

Serment d'Hippocrate

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

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم
أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

"والله على ما أقول شهيد"

المبيضات الوليدي:
الوبائيات، الاستراتيجيات التشخيصية والعلاجية
(بصدده 10 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: زينب بنزيان

المزودة في: 05 دجنبر 1986 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: المبيضات – الوليد – علم الأوبئة – مضادات الفطريات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: إدريس أمين لحلو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: بدر الدين الميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد: منصف الرابحي

أستاذ في الطب الباطني

أعضاء

السيد: سعيد زوهير

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: اعمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال