UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : **2019** **THÈSE 2019 / TOU3 / 2067**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenue après soutenance du
Mémoire du diplôme d'étude spécialisé de pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2019 par

VANOOST Julien

Né le 20/09/1991 à Armentières (59)

INFECTIONS DE PROTHESES ARTICULAIRES A *CANDIDA* : ETUDE DESCRIPTIVE AU CHU DE TOULOUSE

Directeur de thèse : Dr Julien JOUGLEN

JURY

Président	Pr Pierre DELOBEL
1er assesseur	Pr Nicolas REINA
2ème assesseur	Dr Laurence GAUTIE
3ème assesseur	Dr Xavier HIRIART
4ème assesseur	Dr Cyril BREUKER

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er janvier 2019

Professeurs Emérites

M.	BENOIST H.	Immunologie
M.	BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M.	CAMPISTRON G.	Physiologie
M.	CHAVANT L.	Mycologie
M.	MOULIS C.	Pharmacognosie
M.	ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M.	SALLES B.	Toxicologie
M.	SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme	AYYOUB M.	Immunologie
M.	CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme	DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M.	FAVRE G.	Biochimie
Mme	GANDIA P.	Pharmacologie
M.	PARINI A.	Physiologie
M.	PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme	ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme	ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme	SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M.	VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme	BARRE A.	Biologie
Mme	BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme	BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme	BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme	COUDERC B.	Biochimie
M.	CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M.	FABRE N.	Pharmacognosie
M.	GAIRIN J-E.	Biochimie
Mme	GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme	MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme	NEPVEU F.	Chimie analytique
M.	SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme	SIXOU S.	Biochimie
M.	SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme	TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M.	VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
M.BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M.DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A. S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H.	Physiologie

Remerciements

A monsieur le professeur Pierre Delobel, merci de présider ce jury de thèse. Votre érudition, votre pédagogie et votre humilité sont à la hauteur de la légende et font de vous un modèle de professionnalisme vers lequel aspirer.

A monsieur le professeur Nicolas Reina, soyez assuré de ma reconnaissance pour avoir accepté de juger mon travail.

A madame le docteur Laurence Gautié, merci infiniment d'avoir accepté de faire partie de mon jury malgré tes réticences initiales. S'il avait fallu insister, sois certaine que j'aurais fait preuve de ténacité pour te voir juger mon travail. Merci de tes conseils avisés en toute circonstance, de ta confiance et de ton soutien pendant les moments difficiles. Merci pour ce stage qui m'a tant appris à L'hôpital joseph Ducuing.

A monsieur le docteur Xavier Iriart, merci de faire partie de mon jury et d'avoir rendu ce travail possible grâce à vos conseils et la célérité de votre aide pour l'extraction des données de votre laboratoire.

A monsieur le docteur Cyril Breuker, merci d'avoir accepté si rapidement l'offre de faire partie de mon jury et ce malgré la distance.

A monsieur le docteur Julien Jouglen, merci d'avoir accepté « au pied levé » d'encadrer mon travail de thèse, qui plus est sur ce sujet que j'affectionne tant.

A madame le docteur Marion Grare, merci d'avoir rendu ce projet possible dès sa genèse. Je ne pourrai jamais te signifier à quel point ton aide a été précieuse au moment le plus difficile : merci de tout cœur !

Aux membres du CRIOAC et de la RCP ostéo-articulaire de l'hôpital Jospeh Ducuing, pour m'avoir fait découvrir puis approfondir les infections péri-prothétiques articulaires.

A l'équipe de la gériatrie : Adeline, Anne-Sophie, Cécile, Arnaud et bien entendu Claire, merci d'avoir supporté (au choix) : mes humeurs changeantes, mon cynisme, mon humour, mon martellement de clavier pour l'écriture de cette thèse…

Aux membres de l'internat promotion été 2019, pour avoir supporté mes fléchissements thymiques et avoir su me remonter le moral avec divers subterfuges (infusions houblonnées, basket…). J'espère ne pas avoir effrayé les jeunots que vous êtes pour quand viendra votre tour !

Aux voisines de galère Marie B. et Nono, pour les après-midis de thèses, à ramer de concert au choix à Rangueil, Purpan ou devant un café frappé au bar durant ces week-ends caniculaires toulousains.

A Marie C. et Hugo pour votre bienveillance à toute épreuve, en espérant continuer à vous voir et à partager bières et alimentation carnée !

A tous les co-internes rencontrés durant ces 8 semestres, pour votre aide, votre enseignement, votre bonne humeur (mention spéciale aux doublantes de l'épreuve : Céline, Alex et Justine B et à Chloé H. pour les conseils de thèse qui se sont avérés précieux).

Un merci tout particulier au bureau de l'ambiance de Rangueil (semestre hiver 2015) : **Chloé, Caro, Céline, Gauthier et Aurélie**, pour les fous rires de folie.

Un incommensurable merci à Alex (encore) et Théa, pour ce semestre d'été 2017 à Purpan. Souvenir toujours vivace de ces délicieuses inscriptions au tableau : « la cupule humérale elle coute un bras », « Ethicon bonjouuuur », « on l'a amputé, ça lui fera les pieds » … J'espère vous revoir très vite toutes les 2 pour un nouveau concours culinaire !

Merci à Joris et Marie, pour votre gentillesse et votre bon accueil en toutes circonstances (à Pau, aux fêtes de la Madeleine, à votre mariage…) : vous êtes des amis remarquables, surtout ne changez rien !

Merci à Céline, Panthéa et Thomas S. pour ces bons moments à l'internat et votre amitié, en espérant vous revoir plus souvent.

A tous mes co-piaules des internats de Bayonne, Limoges mais surtout Rangueil (!!!), merci pour tous ces bons moments, ces super soirées à l'internat et en ville, merci d'avoir rendu l'expérience de mon internat telle que je l'imaginais : une gigantesque colonie de vacances de 4 ans ! J'ai bien fait de prolonger l'expérience et vous savez quoi : je ne suis toujours pas lassé de la formule internat, dites-moi où signer pour le prochain semestre.

A toutes les rencontres fortuites de l'internat : les internes en médecine que l'on apprend à connaitre à force de les valider, les amis d'amis (mention spéciale aux psychiatres de Pau et leurs amis !), le personnel hospitalier et des internats, les préparateurs et préparatrices en pharmacie (mention spéciale à l'équipe de l'HJD pour ce semestre au top) : merci à tous.

Aux amis que j'ai oubliés dans ces lignes écrites tardivement et à la hâte, je ne vous rends pas justice par écrit mais soyez assurés que je ne vous oublie pas. Ces 4 années auront été les plus pleines et les plus intenses de ma vie et maintenant qu'il s'agit de les conclure, je contemple le chemin parcouru, les découvertes et les rencontre faites, tout cela mélangé dans une expérience unique et étonnante. Toutes et tous vous en avez fait partie à votre manière. Vous avez compté…

A mes parents, pour le sacrifice consenti depuis des années pour réaliser ces études dans les meilleures conditions possibles. Pour m'avoir fourni logement, chauffage, courses, petits plats maison, voiture… parfois (souvent) à votre détriment. Pour m'avoir élevé dans le respect de la culture et des autres, pour avoir fait l'effort des kilomètres parcourus pour me voir soutenir et plus encore, pour votre gentillesse… MERCI, MERCI, MERCI. J'espère seulement être capable de faire la moitié de ce que vous avez fait quand viendra mon tour. Merci maman, merci papa.

A mon frère Thomas, merci pour tous ces souvenirs d'enfance que la pudeur (et la bienséance) m'empêchent de dévoiler ici, merci pour ces années rue Caumartin à Lille en colocation, pour avoir joué les taxis entre la maison et Lille les week-ends et merci de me faire sentir attendu lors de mes retours au pays. Gros bisous à Justine, Gaston et à Anthime, en espérant vous revoir plus souvent à l'avenir.

A mon frère Guillaume, merci pour ces moments partagés à Toulouse (et merci à la chance de t'y avoir conduit) et surtout merci pour tes soliloques par SMS pendant le boulot. J'espère que cette thèse te donnera l'envie de continuer en doctorat ou de t'acheter la forêt de tes rêves en Creuse. Gros bisous à Claire, en espérant vous revoir pour des parties de jeu de société très vite.

A tous les membres de ma famille, pour votre patience à l'écoute interminable de mon parcours étudiant en réponse à un simple « Et sinon Julien tu finis quand les études ? » pendant les repas de famille (rassurez-vous, c'est fini a priori).

A toutes celles et ceux qui de près ou de loin ont contribué à ce travail, je vous dis merci.

Pour Nolwenn, merci pour ta présence à mes côtés, pour tes conseils avisés et tes encouragements quand j'étais en proie au doute. Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

« À la faculté de médecine et de pharmacie, il est communément admis que les comprimés ne sont pas systématiquement des imbéciles diplômés »

Pierre Dac

Introduction

Les interventions chirurgicales portant sur l'implantation ou la révision de matériel prothétique articulaire sont de plus en plus fréquentes.

Une des complications redoutées de ces procédures est la survenue d'une infection.

Même si cette complication reste aujourd'hui rare (de l'ordre de 0,5% pour les meilleurs résultats connus de chirurgie prothétique de la hanche, et de l'ordre de 3 à 7% pour les situations de chirurgie traumatologique), l'incidence de ces complications est en augmentation et sont associées à une morbi-mortalité non négligeable ainsi qu'à un coût financier important pour la collectivité.

Une large variété de micro-organismes est impliquée dans la survenue de ces infections. Il s'agit le plus fréquemment de bactéries notamment du genre *Staphylococcus*. Toutefois dans de rares cas (estimés à moins de 1% des infections sur matériel prothétique articulaire) il peut s'agir d'espèces fongiques et tout particulièrement du genre *Candida*.

Candida est un genre de levure commensale de l'homme qui peut provoquer des mycoses le plus souvent bénignes mais qui peut occasionnellement (à la faveur d'une immunodépression par exemple) causer des infections sévères engageant le pronostic vital.

Si le traitement des infections bactériennes de prothèses articulaires est aujourd'hui relativement bien codifié, la prise en charge des infections fongiques sur matériel articulaire reste un défi thérapeutique.

En effet il n'existe que peu de recommandations de prise en charge spécifique de cette localisation infectieuse associée à de nombreuses contraintes thérapeutiques :

- Sévérité de l'infection requérant un caractère fongicide au moins initial ;
- Présence de matériel conduisant à la formation d'un biofilm particulièrement complexe chez certaines espèces de Candida, lequel augmente drastiquement leur résistance aux anti-infectieux ;
- Biodisponibilité orale et diffusion dans le compartiment ostéo-articulaire limitées de la plupart des antifongiques restreignant les molécules utilisables et/ou imposant l'administration de fortes posologies par voie parentérale.

Ce travail a pour objectifs de décrire de façon rétrospective les caractéristiques, le traitement et l'issue des cas pris en charge au CHU de Toulouse entre 2010 et 2018.

Table des matières

PARTIE I : TRAVAIL BIBLIOGRAPHIQUE 14

A. Généralités sur les infections de prothèses articulaires 15
1) Données épidémiologiques 15
2) Facteurs de risque 15
3) Physiopathologie 15
4) Critères diagnostiques 17
5) Données microbiologiques 17

B. Généralités sur le traitement des infections de prothèses articulaires 18
1) Approche générale 18
2) Stratégie chirurgicale 18
3) Stratégie antibiotique et antifongique systémique 20
4) Ciments aux antibiotiques ou antifongiques 20

C. Généralités sur le genre *Candida* et les antifongiques systémiques 22
I. Le genre *Candida* 22
1) Taxonomie 22
2) Écologie et pouvoir pathogène 22
3) *Candida* et biofilm 23
II. Les antifongiques systémiques 23
1) Polyènes 23
2) Flucytosine 24
3) Azolés 24
4) Echinocandines 24
5) Antifongiques et biofilm 24
6) Diffusion ostéo-articulaire des antifongiques 25
III. Sensibilité de *Candida* aux antifongiques 25

D. Particularités des infections de prothèses articulaires à *Candida* 27
1) Epidémiologie 27
2) Diagnostic 27
3) Microbiologie 27

PARTIE II : TRAVAIL DE RECHERCHE 29

A. Matériels et méthodes 30

B. Résultats 33
I. Description détaillée de quelques cas choisis 33
II. Description de la série de cas 36
1) Données démographiques 36
2) Données microbiologiques 36
3) Traitement chirurgical initial 39
4) Traitement antifongique initial 39
5) Stratégie de sauvetage 40
6) Issues 40

PARTIE III : DISCUSSION 45

Références bibliographiques 55

Abréviations (par ordre alphabétique)

5-FC : 5-Fluoro-Cytosine

CMI : Concentrations Minimales Inhibitrices

CRIOAC : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

HAD : Hospitalisation A Domicile

IDSA : Infectious Diseases Society of America

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

SAMS : *Staphylococcus Aureus* Méthicilline Sensible

SARM : *Staphylococcus Aureus* Méthicilline Résistant

SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des figures

Figure 1: formation du biofilm de S. epidermidis au cours du temps, microphotographies (d'après Olson et al J Biomed Mater Res.1988) _____ *16*

Figure 2: schéma des stratégies de remplacement de prothèse (1 temps et 2 temps) _____ *19*

Figure 3: schéma des étapes formation du biofilm de Candida (d'après BlankenshipJ.R. et al) _____ *23*

Figure 4: diffusion des principaux antifongiques systémiques dans le compartiment ostéo-articulaire. _____ *25*

Figure 5: profil de sensibilité des différentes espèces de Candida aux antifongiques (d'après conférence de consensus SFAR/SPILF/SRLF 2004) _____ *26*

Figure 6: diagramme de flux de sélection des patients issus des données du laboratoire de bactériologie _____ *32*

Figure 7: diagramme de flux de sélection des patients issus des données du laboratoire de mycologie _____ *32*

Figure 8:caractéristiques démographiques et microbiologiques de la série. _____ *37*

Figure 9: caractéristiques générales des infections de la série _____ *38*

Figure 10: résumé des modalités et des durées de la stratégie antifongique initiale. _____ *39*

Figure 11: résumé des prises en charge et des issues. _____ *43*

Figure 12: résumé des issues en fonction des stratégies adoptées. _____ *44*

PARTIE I :
TRAVAIL BIBLIOGRAPHIQUE

A. Généralités sur les infections de prothèses articulaires

1) Données épidémiologiques

Le développement de la chirurgie d'arthroplastie a permis l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de destructions articulaires (1). Les données issues du PMSI de 2012 estimaient le nombre de patients bénéficiant d'une pose de prothèse articulaire à plus de 200 000 par an en France (2).

Même si le taux d'infection reste aujourd'hui faible en chirurgie orthopédique et traumatologique (de l'ordre de 0,5% pour les meilleurs résultats connus de chirurgie prothétique de la hanche, et de l'ordre de 3 à 7% pour les situations de chirurgie traumatologique) (3,4), l'incidence de ces complications est en augmentation (5) du fait du recours de plus en plus fréquent à ces interventions. En effet les projections aux Etats-Unis rapportent l'estimation d'une augmentation de 174% du nombre de pose de prothèses de hanches et de 673% des prothèses totales de genou d'ici 2030 (6).

Ces infections occasionnent une morbi-mortalité non négligeable ainsi qu'un coût financier important pour la collectivité (4,7). On estime que la survenue d'une infection ostéo-articulaire impliquant du matériel orthopédique entraine un surcoût de plus de 8000€ par patient (8).

2) Facteurs de risque

Les facteurs de risques classiquement associés au développement d'une infection de prothèse articulaire comprennent l'âge > 65 ans, l'obésité, l'immunodépression, la polyarthrite rhumatoïde, le tabagisme, la survenue d'un hématome post-opératoire (3,9,10).

3) Physiopathologie

Les mécanismes de survenue d'une infection sur matériel articulaire sont au nombre de trois :

- inoculation directe (au cours d'une infiltration ou d'une ponction articulaire par exemple) ;

- contiguïté (au décours d'une intervention chirurgicale par exemple) ;
- voie hématogène (greffe microbiologique sur la prothèse au cours d'une bactériémie ou d'une fongémie).

Les infections sur matériel articulaire ont la particularité outre l'interaction classique entre le pathogène et l'hôte d'ajouter la présence d'une interface (le matériel prothétique) sur laquelle peuvent se développer les microorganismes. En effet plusieurs agents infectieux (staphylocoques, *Pseudomonas aeruginosa, Cutibacterium acnes, Candida*…) sont capables de s'organiser au sein d'un milieu complexe composé d'une matrice extracellulaire polysaccharidique appelée biofilm ou encore « slime » (11).
Les micro-organismes dotés de la capacité de former un biofilm existent donc sous 2 états différents : un état planctonique (en suspension) et un état sessile (au sein du biofilm).
Ce dernier est caractérisé par :

- un métabolisme ralenti des micro-organismes en son sein leur conférant une grande résistance aux anti-infectieux conventionnels ;
- un faible accès des anti-infectieux et du système immunitaire au cœur de la matrice.

Ces propriétés confèrent donc aux microbes une résistance nettement accrue par rapport aux micro-organismes planctoniques (12,13).

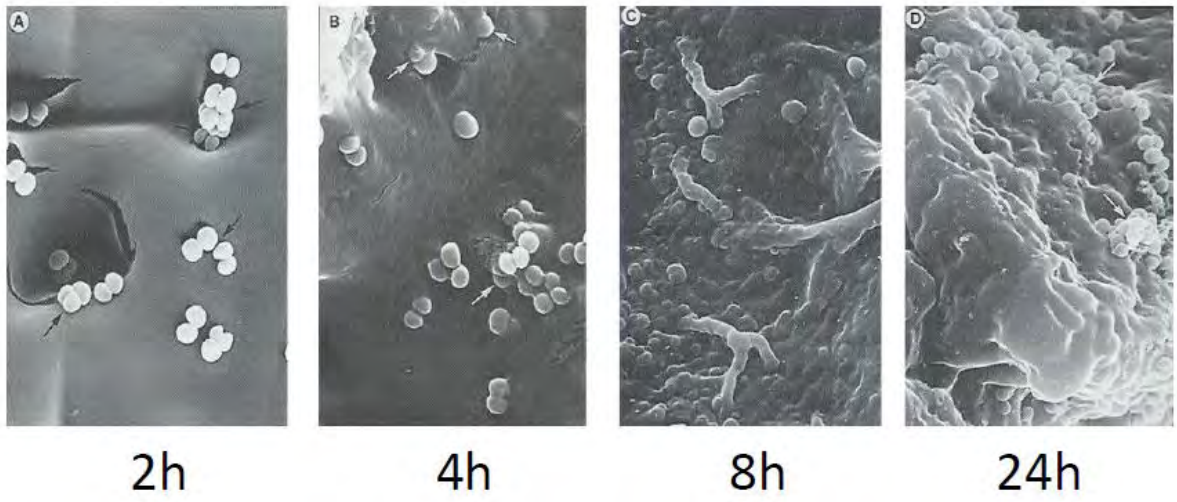


Figure 1: formation du biofilm de S. epidermidis au cours du temps, microphotographies (d'après Olson et al J Biomed Mater Res.1988)

4) Critères diagnostiques

Le diagnostic d'infection de prothèse articulaire repose sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques, biologiques, microbiologiques et paracliniques. Divers critères diagnostiques ont été proposés dans la littérature, les critères de Parvizi actualisés en 2018 offrent une sensibilité de 97.7% et une spécificité de 99.5% (14). Ces derniers classifient l'infection de prothèse articulaire comme avérée en présence de 2 cultures issues de l'articulation ou de l'os isolant le même germe ou en présence d'une fistule communiquant avec l'articulation (critères majeurs). D'autres critères pré-opératoires et péri-opératoires permettent de distinguer l'infection avérée, rejetée ou non concluante.

L'isolement du ou des germes en cause est un élément déterminant non seulement pour l'établissement du diagnostic d'infection mais également pour la détermination de la conduite à tenir en termes de prise en charge thérapeutique. La mise en évidence d'un germe pathogène repose avant tout sur la réalisation de prélèvements de qualité : ces derniers doivent être multiples afin de s'affranchir d'une part du risque de contamination et d'autre part pour gagner en sensibilité (3). Il convient par ailleurs de maintenir l'incubation pendant un minimum de 2 semaines afin de ne pas méconnaitre un germe à croissance lente tel que *C. acnes* (15). Des techniques de broyage ou de sonication des échantillons avant ensemencement peuvent également être proposés afin de libérer les éventuels germes contenus au sein de la matrice osseuse ou du biofilm (16,17).

5) Données microbiologiques

Dans une étude rassemblant 14 larges séries d'infections de prothèses articulaires de genou et de hanche sont décrits les agents pathogènes isolés de plus de 2400 infections. Le genre *Staphylococcus* à lui seul y représente environ 60% des agents infectieux mis en évidence. D'autres bactéries peuvent être classiquement retrouvées telles qu'entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, streptocoques, entérocoques.

Dans un nombre non négligeable de cas (14%), l'agent infectieux en cause n'est pas retrouvé (germes exigeants ou quiescents, antibiothérapie préalable négativant les prélèvements…) (18).

On estime la proportion d'infections de prothèses articulaires dues à des agents fongiques inférieure à 1% de toutes les infections. Parmi celles-ci, la grande majorité serait due au genre *Candida* (18).

B. Généralités sur le traitement des infections de prothèses articulaires

1) Approche générale

Différentes stratégies peuvent être mises en place pour le traitement des infections de prothèses articulaires. Elles imposent le plus souvent une approche chirurgicale (permettant le contrôle de la source de l'infection) associée à une prise en charge médicale par chimiothérapie anti-infectieuse. C'est pourquoi une collaboration entre les différents professionnels de santé impliqués est recommandée sous la forme de réunions de concertation pluridisciplinaire aboutissant à la prise de décisions thérapeutiques. C'est dans cette volonté qu'ont été créés les Centres de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC) en 2008.

Il existe aujourd'hui neuf centres de référence complétés par quinze centres correspondants : il existe donc 24 structures labellisées sur le territoire. L'objectif de ces centres est d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients souffrants d'infections ostéo-articulaires par le regroupement des compétences des différentes spécialités concernées.

2) Stratégie chirurgicale

Face à une prothèse infectée, plusieurs grandes options s'offrent au chirurgien :

- le retrait de la prothèse (pour un éventuel changement du matériel) ;
- le maintien de la prothèse (stratégie de rétention) avec lavage articulaire ;
- l'amputation ;
- la mise en place d'une arthrodèse ;
- l'absence de prise en chirurgicale (pour proposer une stratégie médicale exclusive, par exemple l'administration d'un antifongique ou d'un antibiotique au long cours (administration dite suspensive))

Chacune de ces options offre des avantages ainsi que des inconvénients :

- le retrait de la prothèse permet un contrôle optimal de la source de l'infection puisqu'il permet de retirer un maximum de microorganismes du site infecté et notamment de s'affranchir de la problématique du biofilm microbiologique mais impose une chirurgie parfois lourde avec les contraintes (notamment

anesthésiques) liées à une telle intervention. La pose d'une nouvelle prothèse pourra éventuellement être proposée dans les suites immédiates ou retardées (voir ci-après). En cas d'impossibilité de repose, il est possible de laisser le patient en résection tête-col dans le cadre de l'articulation de hanche ;

- le maintien de la prothèse (avec ou sans lavage articulaire) permet la sauvegarde du matériel implanté et ne fait pas subir au malade une seconde chirurgie trop invasive ; ceci au prix d'un contrôle suboptimal de la source infectieuse ;
- L'amputation et l'arthrodèse sont évidemment associées à une perte fonctionnelle majeure en dépit d'un bon contrôle de la source infectieuse.

Des recommandations sur la stratégie chirurgicale à adopter existent dans la littérature, elles s'accordent globalement à proposer le maintien de la prothèse (lavage après retrait des pièces mobiles) en cas de prise en charge précoce de l'infection (schématiquement <30j), le succès clinique étant alors inversement proportionnel au délai de révision chirurgical (19,20).

En ce qui concerne le changement de prothèse, le nouveau matériel peut être réimplanté dans le même temps chirurgical que la dépose de la prothèse infectée (stratégie en 1 temps) ou lors d'une seconde chirurgie à distance du retrait du matériel infecté (stratégie en 2 temps). La stratégie en 2 temps est généralement préférée lors du traitement d'infections de germe non identifié ou réputé résistant car elle permet l'administration d'antibiotiques ou d'antifongiques dans l'intervalle de temps précédent la repose et donc de réimplanter avec un risque plus faible de récidive infectieuse. Elle nécessite toutefois 2 interventions chirurgicales lourdes ainsi qu'un stock osseux suffisant.

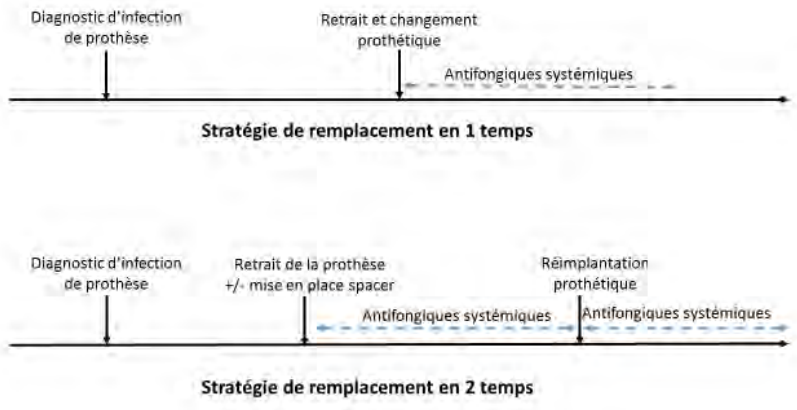


Figure 2: schéma des stratégies de remplacement de prothèse (1 temps et 2 temps)

3) Stratégie antibiotique et antifongique systémique

Les infections de prothèses articulaires sont associées à de nombreuses concernant l'administration de chimiothérapies anti-infectieuses :

- La sévérité de l'infection requiert une administration probabiliste à caractère bactéricide ou fongicide au moins initial ;
- La présence de matériel conduit à la formation d'un biofilm qui augmente drastiquement la résistance aux anti-infectieux ;
- La biodisponibilité orale et la diffusion dans le compartiment ostéo-articulaire limitées de la plupart des médicaments restreignent les molécules utilisables et peuvent imposer l'administration de fortes posologies par voie parentérale ;
- L'écologie microbiologique variée et potentiellement nosocomiale de ces infections impose le plus souvent une couverture large spectre initiale incluant notamment des germes hospitaliers résistants (SARM par exemple) ;
- La durée de traitement optimale bien que débattue est généralement d'au moins 6 semaines et impose donc d'utiliser des anti-infectieux dotés de bons profils de tolérance au long cours

Du fait de ces contraintes, la chimiothérapie anti-infectieuse initiale post-opératoire est souvent large spectre puis secondairement adaptée aux résultats microbiologiques mis en évidence sur les prélèvements per-opératoires pour une durée totale variable fonction du terrain et des germes mis en évidence.

4) Ciments aux antibiotiques ou antifongiques

Outre la chimiothérapie anti-infectieuse systémique, il est possible de délivrer un antibiotique ou un antifongique localement au sein de l'articulation ou de l'os au moyen d'un ciment imprégné. L'intérêt de leur utilisation est débattu, ils sont le plus souvent utilisés dans les chirurgies dites « en 2 temps » au moyen d'un espaceur (ou entretoise ou spacer) laissé dans l'articulation à l'issue du premier temps chirurgical. Le médicament s'élue alors au fil du temps pour délivrer une concentration locale importante dans l'articulation. Quelques antibiotiques et antifongiques sont classiquement utilisés (gentamicine, vancomycine, amphotéricine B…) du fait de propriétés démontrées de stabilité à la chaleur (indispensable devant l'élévation de la température lors de la

confection du ciment).

C. Généralités sur le genre *Candida* et les antifongiques systémiques

I. Le genre *Candida*

1) Taxonomie

Classification de Barnett (2000) :

Règne : Champignon

Phylum : *Ascomycota*

Classe : Hemiascomycètes

Ordre : Saccharomycétales

Famille : *Candidaceae*

Genre : *Candida* (Berkhout, 1923)

Parmi les quelques 200 espèces connues seule une trentaine est classiquement retrouvée en pathologie humaine : *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. kefyr* ou plus récemment *C. auris…*

2) Écologie et pouvoir pathogène

Candida est une levure dont certaines espèces sont commensales des muqueuses orales, cutanées, digestives et vaginales.

Dans de rares cas, l'équilibre hôte-pathogène peut être rompu et occasionner une infection que l'on qualifie de candidose.

Candida est pourvoyeur d'infections superficielles telles que la candidose oro-pharyngée (muguet buccal) ou d'infections sévères disséminées ou profondes chez le sujet immunodéprimé (personnes vivantes avec le VIH, patients sous immunosuppresseurs, personnes âgées fragiles…). On décrit ainsi notamment des fongémies, des atteintes digestives et urinaires (21).

Si les atteintes superficielles sont dans l'immense majorité des cas bénignes, les infections profondes sont bien plus sévères avec une mortalité de l'ordre de 40% rapportée en cas de candidémie, même traitée (22).

3) *Candida* et biofilm

A l'instar de certaines espèces bactériennes, *Candida* est doté de la capacité de former un biofilm. Ce dernier varie en composition en fonction de l'espèce étudiée mais également de facteurs extrinsèques tels que la composition du milieu biologique ou du matériel d'adhésion.

Cette propriété confère aux levures présentes dans le biofilm une résistance aux antifongiques nettement accrue par rapport aux cellules sous forme planctonique, ceci s'exprimant par des CMI nettement majorées (23–25).

La formation du biofilm est un processus dynamique s'opérant en plusieurs étapes successives (26) :

- adhésion à la surface du matériel
- prolifération
- maturation
- dispersion

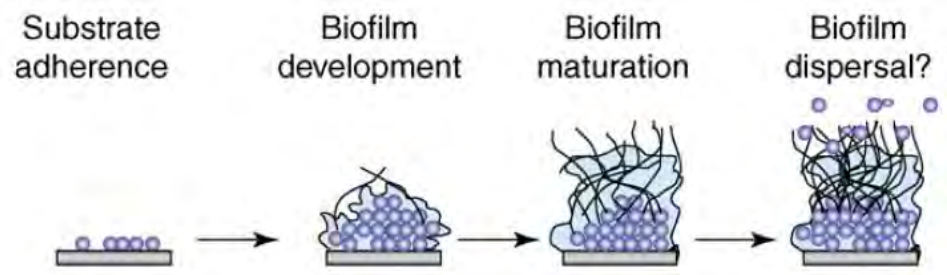


Figure 3: schéma des étapes formation du biofilm de Candida (d'après BlankenshipJ.R. et al)

II. Les antifongiques systémiques

1) Polyènes

Les polyènes comme la nystatine et l'amphotéricine B agissent en se liant à l'ergostérol, un lipide constitutif de la membrane fongique, créant ainsi des pores conduisant à la mort cellulaire. L'amphotéricine B existe sous forme désoxycholate (FUNGIZONE) qui est progressivement délaissée pour ses nouvelles formulations liposomales (AMBISOME) ayant permis une réduction des effets indésirables de cette molécule (réactions allergiques et insuffisances rénales aigues notamment).

L'amphotéricine B liposomale à usage systémique est administrée par voie intraveineuse stricte à la posologie usuelle de 3mg/kg/j. Elle est caractérisée par un large spectre antifongique et un bon effet sur le biofilm fongique (27).

2) Flucytosine

La flucytosine commercialisée sous le nom ANCOTIL® est absorbée par la cellule fongique puis métabolisée en 5-fluoro-uracile, laquelle agit comme antimétabolite en s'incorporant dans les acides nucléiques du champignon, provoquant sa mort (27). Des résistances naturelles mais surtout acquises sous traitement sont décrites, c'est pourquoi son usage est généralement réservé en association, le plus souvent avec l'amphotéricine B.

3) Azolés

Les dérivés azolés sont représentés par le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et l'isavuconazole. Ils agissent par inhibition de la synthèse de l'ergostérol composant la membrane fongique. Les dérivés de première génération sont susceptibles de faire l'objet d'une résistance pouvant être rattrapée par les dérivés plus récents tels que le voriconazole (VFEND) ou l'isavuconazole (CRESEMBA). La diffusion ostéo-articulaire du fluconazole et du voriconazole permet leur utilisation courante dans le traitement des infections prothétiques, notamment en traitement oral ambulatoire.

4) Echinocandines

Les échinocandines sont une classe d'antifongiques de développement récent qui agissent par inhibition de la synthèse du béta 1,3 D glucane composant la paroi de nombreux champignons. Cette classe est actuellement représentée en France par la caspofungine (CANCIDAS) et la micafungine (MYCAMINE). La diffusion osseuse et articulaire des échinocandines est actuellement peu connue. Les principaux freins à leur utilisation dans les infections de prothèses articulaire sont : la nécessité d'une voie intraveineuse, leur statut réservé à l'usage hospitalier (imposant le recours à une structure d'HAD pour leur usage ambulatoire) ainsi que leur coût encore important notamment lors de traitements prolongés.

5) Antifongiques et biofilm

La capacité d'un antifongique à exercer son action au sein du biofilm est difficile à mettre

en évidence. D'après certaines études in-vitro, on estime que certains antifongiques sont dotés d'une activité « anti-biofilm » : c'est notamment le cas de l'amphotéricine B et des échinocandines (23,28–30).

6) Diffusion ostéo-articulaire des antifongiques

Il n'existe que peu d'études visant à évaluer la diffusion ostéo-articulaire des antifongiques systémiques. Elles sont à ce titre parfois réalisées chez l'animal et l'extrapolation des données à l'humain est douteuse. Le condensé des données disponibles de diffusion osseuse des antifongiques systémiques est disponible figure 4.
Les données manquent cruellement pour les échinocandines, un case-report mentionne une concentration synoviale en caspofungine de 82.8 µg/mL chez un patient traité aux doses usuelles (70mg le premier jour puis 50mg/j) (31).

Antifongique	**C.osseuse/ C. plasmatique**	**C.synoviale/ C.plasmatique**	**Références**
fluconazole	0.33	0.88-1	(32–35)
itraconazole	4.7	NC	(36)
voriconazole	5	0.25-0.33	(37,38)
Amphotéricine B	5	0.4-1.4	(39,40)
5-Fluorocytosine	0.3-1	0.4-0.8	(41)
échinocandines	NC	NC	

Figure 4: diffusion des principaux antifongiques systémiques dans le compartiment ostéo-articulaire.

III. Sensibilité de *Candida* aux antifongiques

La résistance naturelle aux polyènes est rare et n'a été décrite que chez quelques espèces inhabituelles en pathologie humaine (*C. haemulonii, C. pseudohaemulonii*), des sensibilités diminuées s'exprimant par des CMI augmentées existent chez certaines espèces (*C. metapsilosis*, *C. kefyr*…).
Concernant la 5-Fluorocytosine, la principale résistance décrite est acquise par pression de sélection sous traitement par cette molécule. C'est pourquoi son utilisation doit être réservée en association.

Pour les azolés, certaines espèces peuvent présenter une résistance intrinsèque (*C. krusei, C. glabrata* notamment). Selon le mécanisme de résistance, cette dernière peut affecter le fluconazole mais épargner le voriconazole ou les autres triazolés.

Candida parapsilosis peut présenter une sensibilité intrinsèque amoindrie aux échinocandines, il s'agit a priori d'une résistance de classe. La sensibilité aux triazolés reste généralement préservée (42).

Plus récemment mis en évidence, *C. auris* est associé à d'importantes résistances (60-80% de résistance au fluconazole ; 10% des souches résistantes aux échinocandines) voire à une multi-résistance (43).

Le profil de sensibilité des principales espèces de *Candida* aux antifongiques est résumé ci-après (figure 5).

	Amphotéricine B	Fluconazole	vorinocazole	échinocandines
C. albicans	S	S	S	S
C. glabrata	S/I	SDD/R	S/ ?	S
C. parapsilosis	S	S	S	S/ ?
C. tropicalis	S	S/SDD	S	S
C. krusei	S/I	R	S	S
C. lusitaniae	S/R	S	S	S

Figure 5: profil de sensibilité des différentes espèces de Candida aux antifongiques (d'après conférence de consensus SFAR/SPILF/SRLF 2004)

S : sensible – SDD : sensibilité dose-dépendante – I : intermédiaire – R : résistant - ? : selon souche (résistances décrites)

D. Particularités des infections de prothèses articulaires à *Candida*

1) Epidémiologie

On estime que moins de 1% des infections de prothèses articulaires sont dues à des agents fongiques, parmi celles-ci la majorité serait due au genre *Candida* (18)

Dans une revue de la littérature publiée en 2017 (44), les caractéristiques de 75 cas sont rapportées. La médiane d'âge des patients était d'environ 66 ans, l'infection concernait le genou et la hanche en proportions semblables.

Les facteurs de risques associés au développement d'une candidose invasive incluent :

- La présence d'un diabète ;
- La présence d'une voie veineuse centrale ;
- Une immunodépression ;
- Une antibiothérapie préalable (notamment si large spectre) ;
- Une toxicomanie intraveineuse (45).

2) Diagnostic

Il n'existe pas à ce jour de critères diagnostiques spécifiques des infections de prothèse articulaire à *Candida.* En pratique ce diagnostic est posé selon les critères habituels des infections de prothèses associés à la mise en évidence d'au moins une espèce de *Candida* dans un prélèvement d'os ou de synoviale.

D'après les revues de la littérature actuellement disponible, les signes cliniques les plus fréquemment mis en évidence sont la douleur (77% des cas), un aspect inflammatoire de l'articulation (65% des cas) et un écoulement purulent (33% des cas). Enfin il est à noter que la fièvre n'est présente que dans un cas sur cinq (46).

3) Microbiologie

L'espèce la plus fréquemment mise en évidence est *C. albicans* (environ 55% des cas) suivie par *C. parapsilosis* (33% des cas). D'autres espèces ont également été rapportées dans la littérature de façon beaucoup plus rare.

Par ailleurs on retrouve une infection bactérienne concomitante dans environ 25% des cas (46).

PARTIE II :
TRAVAIL DE RECHERCHE

A. Matériels et méthodes

Les cas d'infections de prothèses articulaires à Candida traités au CHU de Toulouse entre 2010 et 2018 ont été identifiés via les données des laboratoires de bactériologie et de mycologie.

Pour la bactériologie (figure 6), la requête utilisée permettait l'identification des prélèvements d'origine articulaire avec identification de levures (logiciel MOLIS®/SRI®). Sur la période étudiée (2010-2018), 156 prélèvements articulaires correspondant à 90 patients différents ont isolé des levures. Les 33 sujets présentant une infection sur prothèse articulaire ont été isolés parmi ces 90 patients pour analyse approfondie des dossiers d'hospitalisation (les infections sur moignon d'amputation ou sur pied diabétique ont notamment été exclues).
Sur les 33 patients isolés, seuls 17 ont été retenus pour l'analyse finale après exclusion des infections de spacers (8 patients), des infections chez des patients en résection tête-col (3 patients), des infections strictement sous-cutanées sans atteinte prothétique mise en évidence (3 patients) et des patients dont le prélèvement positif était retenu comme contaminant et donc non traité (2 patients).
Nous avons ensuite effectué une double vérification de conformité de ces 17 patients grâce à une requête d'extraction des données du laboratoire de mycologie (figure 7). Sur la période 2010-2018, un total de 148 prélèvements (correspondant à 88 patients) d'origine articulaire émanant des services d'orthopédie/traumatologie revenaient positifs à *Candida*. Cinquante-neuf patients précédemment exclus via les données de la bactériologie étaient exclus à nouveau et on retrouvait 16 de nos 17 patients identifiés via les données du laboratoire de bactériologie. L'analyse des données des 13 patients restants permettait l'exclusion de 11 patients supplémentaires après application des mêmes critères d'exclusion que précédemment illustrés pour les données issues de bactériologie. On incluait donc 2 patients surnuméraires via les données du laboratoire de mycologie.

L'analyse des 19 dossiers inclus (à partir des 2 bases de données) portait sur les courriers médicaux issus du dossier patient informatisé (logiciel ORBIS®), les données du laboratoire de biologie médicale (logiciels MOLIS®/SRI®), les comptes-rendus des

réunions de concertation pluridisciplinaire du Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC) et éventuellement les informations recueillies au cours d'un appel téléphonique au médecin traitant.

L'échec de la stratégie initiale était défini comme le décès lié à l'infection prothétique ou le recours à une prise en charge de sauvetage définie comme une nouvelle chirurgie sur l'articulation (dépose, lavage, changement de prothèse…), le recours à une thérapeutique antifongique suspensive ou une amputation du fait de l'infection à *Candida*.
Le succès de la stratégie initiale était défini comme l'absence de signe d'infection à *Candida* au-delà d'un délai de 12 mois (dans le cadre d'un changement en 2 temps, on considérait le suivi à partir de la date de repose prothétique).
En cas de suivi inférieur à 12 mois, on considérait les données comme insuffisantes pour analyse de l'issue, même chose en cas de décès non lié à l'infection de prothèse.

En cas de prise en charge de sauvetage (échec de la stratégie initiale), le suivi de l'issue globale était comptabilisé à partir de la dernière stratégie mise en place. En cas de remplacement en 2 temps on comptait le temps écoulé depuis la repose.

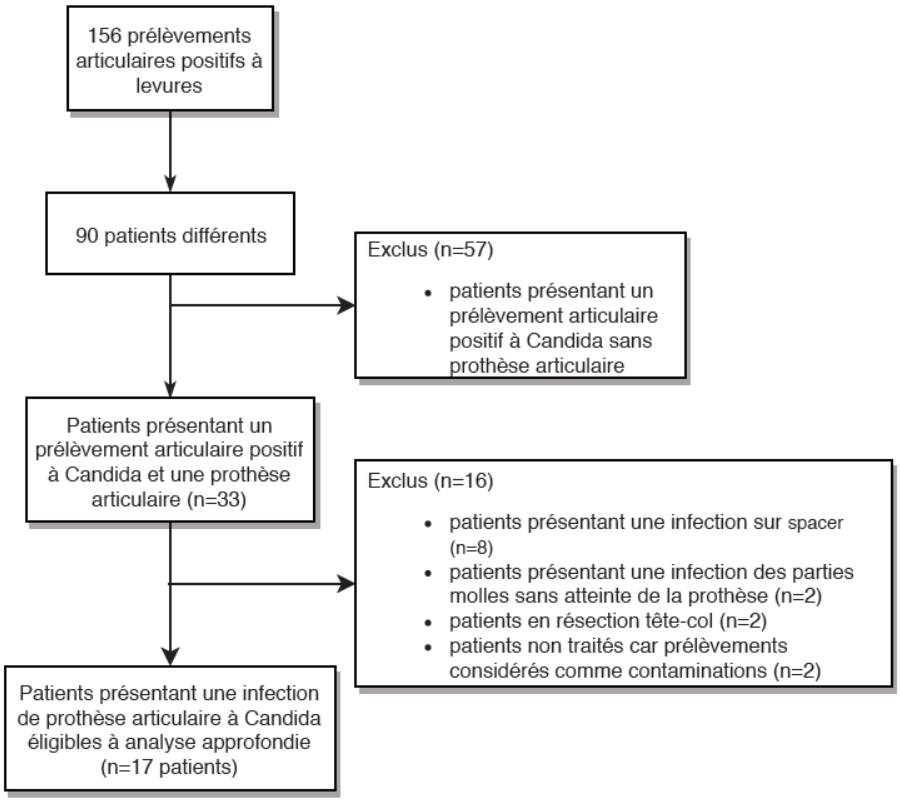


Figure 6: diagramme de flux de sélection des patients issus des données du laboratoire de bactériologie

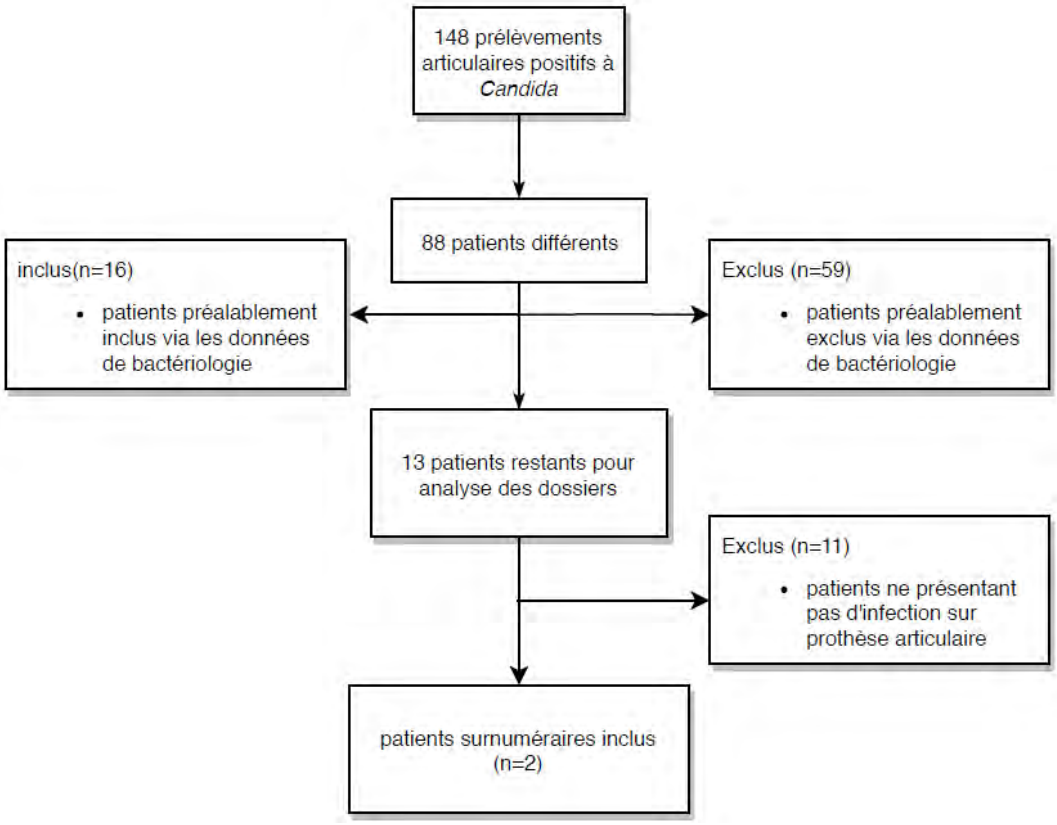


Figure 7: diagramme de flux de sélection des patients issus des données du laboratoire de mycologie

B. Résultats

I. Description détaillée de quelques cas choisis

Cas n°1 : La patiente âgée de 60 ans présente parmi ses antécédents une transplantation rénale et bipulmonaire sous immunosuppresseurs au long cours responsables d'une hypogammaglobulinémie substituée par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses. Elle présente en août 2011 un descellement a priori non septique d'une prothèse totale de hanche posée en 1996.

Cette prothèse est changée en 1 temps et des prélèvements per-opératoires systématiques reviennent positifs à *Candida parapsilosis* fluconazole-sensible. Le traitement antifongique consiste en l'administration de micafungine suivie de fluconazole après récupération de la sensibilité de la souche pour une chimiothérapie anti-infectieuse d'une durée totale de 6 semaines.

Près de 6 mois après la reprise chirurgicale, une ponction articulaire réalisée sur des douleurs rapportées par la patiente révèle de nouveau un *Candida parapsilosis* de profil de sensibilité similaire. Le traitement de ce nouvel épisode fait appel à une chirurgie en 2 temps selon le schéma suivant : dépose de la prothèse, mise en place d'un espaceur, antifongiques (micafungine puis fluconazole) pour 3 mois, fenêtre thérapeutique d'un mois avant repose de matériel suivie de fluconazole pour 3 nouveaux mois. La patiente est revue en consultation à 5 ans du 2ème temps chirurgical avec de bons résultats fonctionnels, elle est considérée guérie de cette infection.

Cas n°2 : La patiente âgée de 87 ans traitée par arthroplastie de hanche dans les années 80 est reprise chirurgicalement de façon itérative sur des épisodes de luxations (4 épisodes entre 2012 et 2017). Elle présente une infection de cette prothèse à entérobactérie début 2017 traitée par co-amoxiclav puis ceftriaxone. Elle présente une nouvelle luxation 2 semaines après qui sera reprise au bloc opératoire ou sera mis en évidence outre un staphylocoque, un *Candida glabrata* résistant au fluconazole et de faible sensibilité au voriconazole qui sera traité par caspofungine 50mg/j pendant 3 mois. La patiente est revue en consultation à 4 mois de cette chirurgie avec une issue jugée favorable.

Cas n°3 : Le patient est un homme de 88 ans présentant une infection de prothèse de hanche à *S. epidermidis* méti-résistant en échec précoce après un lavage et une antibiothérapie documentée par daptomycine et rifampicine avec fistulisation. Une stratégie médico-chirurgicale de changement prothétique en 2 temps est alors convenue. Au cours de la dépose sont mis en évidence : un staphylocoque semblable au précédent ainsi qu'un *C. albicans*. Le traitement post-opératoire associe alors daptomycine et fluconazole. Le patient décédera à J22 de la chirurgie de dépose des complications d'une surcharge cardiaque et d'une pneumopathie d'inhalation.

Cas n°4 : La patiente est initialement traitée pour une infection de prothèse de hanche à streptocoque dans le mois suivant un changement en 1 temps sur descellement et métallose. Devant une mauvaise évolution locale, la patiente est reprise au bloc opératoire pour un nouveau lavage au cours duquel est mis en évidence un *C. albicans*. Un changement prothétique en 1 temps est réalisé, les prélèvement per-opératoires mettent en évidence ce *C. albicans* à plusieurs reprises et un traitement antifongique par caspofungine désescaladé au fluconazole dès réception de l'antifongigramme pour une durée totale de 6 mois est proposé. Ce programme est mis en défaut par un accident cicatriciel et un descellement sur une récidive septique à M4 (sous fluconazole). La patiente est donc reprise au bloc pour une dépose du matériel et la mise en place d'un spacer. Au cours de la chirurgie, on retrouve des prélèvements positifs à C. albicans de même profil de sensibilité aux antifongiques. La patiente reçoit 14j de caspofungine puis 3 mois de fluconazole avant une repose de matériel suivie de 3 mois d'antifongiques (caspofungine puis fluconazole). L'issue à 15 mois de la repose est favorable.

Cas n°9 : La patiente présente un descellement de sa prothèse de genou sur chute qui est changée en février 2016. Au cours de la chirurgie, les prélèvements réalisés mettent en évidence un *C. glabrata* traité par caspofungine 50mg/j avec nécessité de lavage précoce à 1 mois au cours duquel cette levure est de nouveau retrouvée. Une ponction début avril 2016 retrouve de nouveau ce *Candida*. Un relais par micafungine 100mg/j est ensuite organisé (pour contraintes économiques) et une nouvelle ponction mi-avril 2016

revient positive à *C. glabrata* (toujours sous échinocandine). Un arrêt des antifongiques est décidé devant leur inefficacité, l'issue est inconnue après retour à domicile pour prise en charge palliative devant l'impasse thérapeutique en l'absence de possibilité chirurgicale du fait d'un terrain trop altéré.

Cas n°12 : Ce patient avec un antécédent de polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate et anti-TNF présente une infection à *C. albicans* de sa prothèse totale de hanche traitée par lavage puis fluconazole suspensif à 400mg/j devant un refus de chirurgie initial du patient. Devant des luxations itératives, une chirurgie est finalement acceptée par le patient. Le 1er temps sans mise en place de spacer est réalisé en juillet 2014 (mise en évidence d'un *C. albican*s sensible au fluconazole) suivi d'une administration de caspofungine 50mg/j jusqu'au 2ème temps (maintenu du fait d'une notion de prélèvement réalisé en externe ayant isolé un *Candida* résistant au fluconazole). La repose est effectuée après 3 mois d'antifongiques (29/09/2014) qui sont maintenus en post-opératoire (caspofungine 10j relayé par fluconazole). Le patient est admis en réanimation 2 mois après la repose prothétique pour une pneumopathie hypoxémiante dont il décédera le 14 décembre 2014.

Cas n°13 : Ce patient drépanocytaire présente une infection de prothèse totale de hanche suite à une greffe bactérienne au cours d'une infection de voie veineuse centrale à *Staphylococcus aureus.* La prise en charge consiste en un remplacement prothétique en 1 temps au cours duquel est mis en évidence un *C. parapsilosis* fluconazole sensible. Le patient bénéficie d'un arthrolavage et du drainage d'un hématome post-opératoire ainsi que d'une chimiothérapie par caspofungine puis fluconazole et 5-fluoro-cytosine pendant 15 à 28j et enfin par fluconazole seul pendant 6 mois. Le patient est revu à 4 mois du lavage avec une issue favorable.

Cas n°15 : Il s'agit d'un patient jeune présentant un écoulement cicatriciel dans les suites d'une reprise de prothèse de genou avec développement d'une fistule et mise en évidence d'un *Candida parapsilosis* dont la présence est confirmée par une biopsie complémentaire. Le patient est mis sous fluconazole suspensif. Il présente une récidive infectieuse à

distance nécessitant une amputation transfémorale sans qu'une levure ne soit isolée lors de cette récidive.

Cas n°16 : Cette patiente diabétique fait l'objet d'une ponction articulaire sur descellement à 4 ans d'une reprise de prothèse de hanche qui retrouve un *Candida guilliermondii.* Elle est traitée en 2 temps avec mise en place d'un spacer et l'administration de 3 mois de caspofungine après la résection. La repose est suivie par un traitement par caspofungine pendant 15j puis fluconazole pendant 3 mois. Une reprise unipolaire est ensuite réalisée sur luxations précoces. L'issue est jugée favorable à plus de 3 ans de l'infection.

II. Description de la série de cas

1) Données démographiques

Les données démographiques de notre série de cas sont résumées dans les figures 8 et 9. Sur les 19 cas retenus, on dénombrait 8 femmes (42.1%), l'âge médian s'établissait à 73 ans. L'infection concernait la hanche dans une majorité des cas (78.9%). Le principal facteur de risque de candidose invasive retrouvé était l'existence d'une antibiothérapie large spectre préalable (68.4%), le plus souvent pour traiter une infection bactérienne de la même articulation. Dans 3 cas (15.8%), on ne retrouvait pas de facteur de risque de développer une candidose invasive selon les critères utilisés.

2) Données microbiologiques

Les principales données de microbiologie sont disponibles figures 8 et 9. L'espèce majoritairement représentée était *C. albicans* (42.1%), suivie par *C. parapsilosis* (31.6%) et *C. glabrata* (10.5%). On notait une infection documentée à *C. metapsilosis*, une à *C. guilliermondii* et une autre à *C. lusitaniae*.

On retrouvait une sensibilité diminuée aux azolés (fluconazole et voriconazole) pour les 2 souches de *C. glabrata* isolées (patients 2 et 9). L'ensemble des souches isolées restait sensible aux échinocandines.

Une co-infection bactérienne était présente dans près d'un cas sur deux (47.4%). Dans la

majorité des cas il s'agissait de co-infections staphylococciques, de façon surprenante un patient présentait une co-infection de sa prothèse de genou à moisissure (*Aspergillus fumigatus*) sans qu'un déficit immunitaire ou autre facteur de risque particulier ne puisse être mis en évidence à l'exception d'une antibiothérapie large spectre préalable.

La mise en évidence de l'infection fongique était obtenue par ponction articulaire pré-opératoire pour 2 patients (10.5%), pour les autres patients, la mise en évidence de *Candida* était fortuite au décours d'une chirurgie.

Caractéristiques	**N (%)**
Sexe (féminin/masculin)	8 (42.1) / 11 (57.9)
Age (années)	73 (IQR 60-79)
Site arthroplastie (hanche/genou)	15 (78.9) / 4 (21.1)
Diabète	3 (15.8)
Immunosuppression	4 (21.1)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (5.3)
Antibiothérapie préalable	13 (68.4)
Facteur de risque de candidose invasive	16 (82.4)
Espèce identifiée	
C. Albicans	8 (42.1)
C.Parapsilosis	6 (31.6)
C. glabrata	2 (10.5)
C. metapsilosis	1 (5.3)
C. guilliermondii	1 5.3)
C. lusitaniae	1 (5.3)
Co-infection bactérienne	9 (47.4)

Figure 8:caractéristiques démographiques et microbiologiques de la série.

Patient	Âge (ans)/ sexe	Articulation	Espèce	Facteurs de risque	Co-infection
1	60/F	hanche	*parapsilosis*	Immunosuppression antibiothérapie préalable	N
2	87/F	hanche	*glabrata*	antibiothérapie préalable	*S. epidermidis*
3	88/M	hanche	*albicans*	antibiothérapie préalable	*S. epidermidis*
4	77/F	hanche	*albicans*	antibiothérapie préalable	*Streptococcus*
5	69/M	hanche	*albicans*	antibiothérapie préalable	*P. aeruginosa*
6	91/M	genou	*parapsilosis*	antibiothérapie préalable	SARM
7	89/F	hanche	*albicans*	antibiothérapie préalable	SAMS
8	44/M	hanche	*albicans*	antibiothérapie préalable	N
9	91/F	genou	*glabrata*	N	N
10	76/M	genou	*parapsilosis*	antibiothérapie préalable	*A. fumigatus*
11	82/F	hanche	*albicans*	Diabète antibiothérapie préalable	O
12	78/M	hanche	*albicans*	Immunosuppression antibiothérapie préalable	N
13	39/F	hanche	*parapsilosis*	Immunosuppression antibiothérapie préalable	SAMS
14	35/M	hanche	*parapsilosis*	antibiothérapie préalable	SCN *P. avidum*
15	48/M	genou	*parapsilosis*	N	N
16	66/F	hanche	*guilliermondii*	Diabète	N
17	73/M	hanche	*metapsilosis*	N	N
18	47/M	hanche	*lusitaniae*	Immunosuppression	N
19	79/M	hanche	*albicans*	Diabète	N

Légende : F(féminin) ; M(masculin) ; N(non) ; O(oui)

Figure 9: caractéristiques générales des infections de la série

3) Traitement chirurgical initial

L'ensemble des traitements chirurgicaux initiaux mis en place est résumé dans la figure 11. La prise en charge chirurgicale initiale consistait en une stratégie de rétention de la prothèse infectée dans 7 cas : un arthro-lavage pour 5 patients, une administration suspensive de fluconazole dans 2 cas.

Un retrait de la prothèse infectée était réalisé pour 12 cas sur 19 : un remplacement de la prothèse était effectué en 1 temps pour 5 cas et en 2 temps pour 6 patients. Le dernier patient était volontairement laissé en résection devant l'impossibilité de reprise chirurgicale.

4) Traitement antifongique initial

Le résumé des traitements antifongiques initiaux est synthétisé dans la figure 10.

La séquence échinocandine jusqu'à documentation et obtention de l'antifongigramme et relais par azolé (fluconazole le plus souvent) si sensible était retrouvée chez 6 patients (31.6%). Le maintien d'une échinocandine pour toute la durée du traitement était proposée pour les 2 patients présentant des souches de *C. glabrata* résistantes aux triazolés (10.5%). Pour 10 patients (52.6%) le traitement ne reposait que sur le fluconazole. Un patient était traité successivement par échinocandine puis l'association 5-fluorocytosine et fluconazole pendant 2 à 4 semaines puis fluconazole seul. L'administration suspensive d'antifongique était toujours réalisée par fluconazole.

L'échinocandine majoritairement utilisée était la caspofungine, l'usage de micafungine chez certains patients était justifié par des problématiques d'approvisionnement en caspofungine ou à visée de réduction du coût journalier de traitement en vue d'un transfert dans une structure de soins de suite et de réadaptation.

Stratégie antifongique initiale	**N (%)**	**Durée moyenne (semaines)**
Triazolés	10 (52.6)	13.1
Echinocandine puis triazolé	6 (31.6)	21
Echinocandine	2 (10.5)	9
Echinocandine puis 5-FC et fluconazole puis fluconazole	1 (5.3)	24

Figure 10: résumé des modalités et des durées de la stratégie antifongique initiale.

5) Stratégie de sauvetage

Onze patients faisaient l'objet d'une stratégie médico-chirurgicale de sauvetage suite à l'échec de la prise en charge initiale. Le résumé des traitements mis en place est disponible dans la figure 11.

6) Issues

Le schéma récapitulatif des issues est disponible ci-après (figure 10).

Suite à la pris en charge initiale, 14 cas répondaient aux critères de suivi d'efficacité (6 dans le groupe rétention de prothèse, 8 dans le groupe avec dépose du matériel). On déplorait 4 échecs de la stratégie initiale dans le premier groupe (67%) et 7 dans le groupe avec retrait de la prothèse (88%). A l'issue de la prise en charge initiale, on ne comptabilisait que 3 succès (un patient traité par remplacement prothétique en 2 temps et 2 patients ayant fait l'objet d'administration suspensive de fluconazole).

Un suivi supérieur à 1 an depuis la dernière stratégie médico-chirurgicale était complété pour uniquement 7 patients (37%). Ces 7 malades étaient tous considérés en succès thérapeutique (articulation fonctionnelle). Dans les 12 autres cas, l'issue était inconnue par manque de suivi

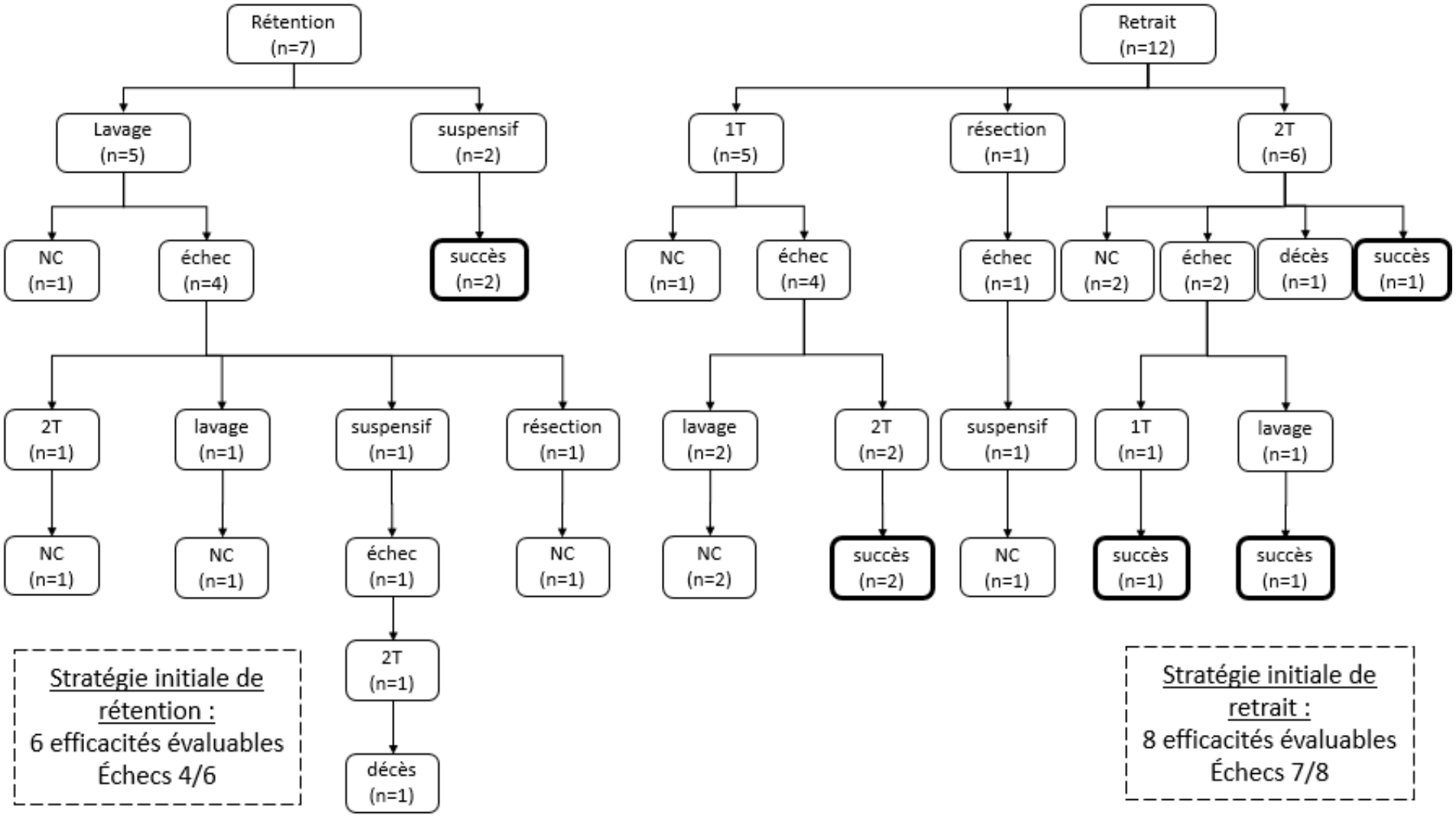
Patient	Circonstance diagnostique	Prise en charge initiale	Evolution initiale	Prise en charge de sauvetage	Suivi (mois)	Issue globale
1	Fortuite (per-opératoire)	Changement en 1 temps ; micafungine puis fluconazole (6 semaines)	Douleurs articulaires Récidive infectieuse découverte sur ponction articulaire à 6 mois	Dépose ; mycamine 15j puis fluconazole 3 mois ; fenêtre 1 mois ; repose ; fluconazole 3 mois	52	favorable
2	fortuite (per-opératoire)	Changement en 1 temps ;caspofungine (3 mois)	NA	NA	4	Suivi insuffisant mais favorable
3	Fortuite (per-opératoire)	Dépose (projet de 2 temps); fluconazole	Décès avant possibilité d'évoquer repose de prothèse	NA	<1	décès non lié à J22
4	Fortuite (per-opératoire)	Changement en 1 temps ; caspofungine puis fluconazole 6mois	Mauvaise évolution cutanée et descellement à M4	Dépose ; spacer ; caspofungine 14j puis fluconazole 3mois ; repose ; capofungine puis fluconazole 3 mois	15	favorable
5	Fortuite (per-opératoire)	Caspofungine ; dépose ; fluconazole 3.5 mois ; repose ; fluco 6 mois	NA	NA	4	Suivi insuffisant mais favorable
6	Fortuite (per-opératoire)	Dépose ; spacer ; fluconazole 6 semaines	Cytolyse hépatique motivant l'interruption du fluconazole	Reprise du fluconazole en suspensif	2	Suivi insuffisant mais favorable
7	Fortuite (per-opératoire)	Lavage ; fluconazole 6mois	NA	NA	1	Suivi insuffisant mais favorable

Patient	Circonstance diagnostique	Prise en charge initiale	Evolution initiale	Prise en charge de sauvetage	Suivi (mois)	issue
8	Fortuite (per-opératoire)	Dépose ; spacer ; caspofungine puis fluconazole 2mois ; repose ; fluconazole 3 mois	NA	NA	30	Favorable
9	Fortuite (per-opératoire)	Changement en 1 temps ; caspofungine 1 mois ;	Ponctions articulaires à M1 toujours positives au même germe	arthrolavage ; caspofungine 1 mois ; micafungine ; arrêt des antifongiques sur inefficacité ; soins palliatifs	NC	NC
10	Fortuite (per-opératoire)	Lavage ; fluconazole	Désunion cicatricielle et hématome précoces	Drainage chirurgical et lavage	7	Suivi insuffisant mais favorable
11	Fortuite (per-opératoire)	Lavage ; caspofungine 2j puis fluconazole 6 mois	Luxations itératives précoces	Dépose ; fluco 3 mois	6	Suivi insuffisant mais favorable
12	Ponction articulaire	Arthrolavage ;caspofungine puis fluconazole ; fluconazole suspensif	Ponction positive au même germe après plus d'un mois de traitement	Dépose ; caspo puis fluco 3mois ; repose ; caspo puis fluco 2 mois	2	décès non lié
13	Fortuite (per-opératoire)	Changement en 1 temps ; caspofungine	hématome précoce	Arthrolavage ; caspofungine puis fluconazole+5FC puis fluconazole 6 mois	5	Suivi insuffisant mais favorable
14	Ponction articulaire	Fluconazole ; dépose ; spacer ; fluconazole 2 mois ; repose ; fluconazole 3 mois	Mauvaise évolution locale	Arthrolavage à J18	20	favorable

Patient	Circonstance diagnostique	Prise en charge initiale	Evolution initiale	Prise en charge de sauvetage	Suivi (mois)	issue
15	Fortuite (per-opératoire) et biopsie post-opératoire	Fluconazole suspensif	NA	NA	42	Favorable (mais amputation sur inf. bact)
16	Ponction articulaire	dépose ; spacer ; caspofungine 3mois ; repose ;caspofungine 15 j puis fluconazole 1 mois	Luxation précoce	changement en 1 temps ; fluconazole 2 mois	39	favorable
17	Fortuite (per-opératoire)	Lavage ; fluconazole	Cytolyse hépatique : interruption du fluconazole à J16 ; récidive d'une collection avec ponction positive au même germe	dépose ; spacer ; caspofungine puis voriconazole 3 mois ; repose ; caspofungine puis fluconazole 3 mois	6	Suivi insuffisant mais favorable
18	Fortuite (per-opératoire)	Dépose ; spacer ; fluconazole 4mois ; repose	Descellement mécanique	NA	11	Suivi insuffisant mais favorable
19	Fortuite (per-opératoire)	Fluconazole suspensif	NA	NA	13	favorable

Légende : NC (non connu) ; NA (absence)

Figure 11: résumé des prises en charge et des issues.



Légende : NC (non connu) ; 2T (remplacement en 2 temps) ; 1T (remplacement en 1 temps)

Figure 12: résumé des issues en fonction des stratégies adoptées.

PARTIE III : DISCUSSION

La survenue d'une infection fongique sur prothèse articulaire est un événement rare (moins de 1% des infections articulaires prothétiques) aux conséquences potentiellement gravissimes sur le plan fonctionnel. Les données de la littérature sur le sujet sont relativement maigres, il semble néanmoins admis que la majorité de ces infections soit due au genre *Candida*.

Il n'existe que peu de référentiels permettant de guider la prise en charge des patients atteints d'une candidose sur prothèse articulaire et en l'absence d'essai clinique de méthodologie robuste, il faut donc se reposer sur les maigres données de la littérature ou sur des avis d'experts émanant le plus souvent de séries de cas aux effectifs réduits.

Notre travail s'inscrit dans une démarche de valorisation des cas survenus au CHU de Toulouse entre 2010 et 2018 afin qu'ils alimentent la littérature pour concourir à l'émission de recommandations de bonne pratique à l'avenir.

Nous avons mis en place un recueil sur un mode rétrospectif du fait de la faible incidence des infections de prothèses articulaires à *Candida*, basé sur une extraction des données des laboratoires de bactériologie et de mycologie. L'exhaustivité de cette méthodologie est par conséquent assujettie d'une part à la conformité de codage des prélèvements adressés aux laboratoires de microbiologie mais également à la bonne application des critères d'exclusion mis en place durant l'analyse des dossiers informatiques (absence de prothèse, infection sous-cutanée stricte…). La qualité méthodologique de notre sélection de patients peut toutefois être attestée par le fait d'avoir isolé 16 de nos 19 patients à partir des 2 bases de données différentes.

Nous avons décidé conformément à la plupart des séries de cas publiées d'exclure les patients présentant une candidose sur entretoise (spacer) pour ne garder que les infections survenant sur prothèse articulaire stricto sensu.

Concernant les limites de ce travail, outre les contraintes inhérentes liées à la méthodologie rétrospective on peut regretter des durées de suivi souvent faibles, parfois bien inférieures à la durée de 2 ans classiquement admise comme durée minimale pour conclure à la guérison clinique dans ces infections associées à un risque de réveil septique tardif (bien que pour 2 des 3 succès décrits de la stratégie initiale, un suivi supérieur à 24 mois soit disponible).

En dépit de ces éléments, notre travail représente une série de cas dotée d'un effectif singulièrement important pour une étude monocentrique au vu de la littérature existante.

En comparaison de la revue de la littérature de Cobo et al publiée en 2017 (44), on retrouve des données démographiques globalement semblables avec un sex-ratio sensiblement équilibré et un âge de survenue moyen s'établissant aux alentours de 70 ans.

En ce qui concerne les facteurs de risque, la comparaison entre les 2 séries de cas est rendue difficile par la multiplicité des critères pris en compte. On note néanmoins que certains patients de notre cohorte ne présentaient pas de facteur de risque évident de candidose invasive (15.8%) ni de notion de contamination d'origine environnementale pouvant expliquer le développement d'une levure dans le compartiment articulaire. Le diabète ne concernait qu'une minorité de patients et seul un patient vivant avec le VIH était retrouvé. Le facteur de risque principalement retrouvé était une antibiothérapie large spectre préalable, le plus souvent dans le cadre d'une co-infection bactérienne articulaire, laquelle concernait près d'un patient sur deux de notre série. Cette dernière donnée semble singulièrement élevée en comparaison des données de la littérature. En effet dans une autre publication, Cobo rapporte une co-infection bactérienne dans uniquement 25.6% des cas rapportés (47). Ceci s'explique probablement par le profil des patients traités dans notre établissement, ce dernier faisant parfois office d'hôpital de recours pour le traitement des cas les plus complexes ayant fait par exemple l'objet de nombreuses intervention chirurgicales préalables ou en situation d'échec thérapeutique. Ces éléments sont d'ailleurs bien illustrés par les circonstances de découverte de l'infection fongique, le plus souvent fortuite au cours d'une reprise chirurgicale pour infection bactérienne.

De façon surprenante, on retrouve une franche différence concernant le site de l'infection. Si elle concerne le genou et la hanche de façon quasi semblable chez Cobo et al. (47), on dénombre chez nos patients une franche majorité de cas survenant sur prothèse de hanche. Il est difficile d'expliquer formellement cet écart mais l'hypothèse d'un biais sur le recrutement des patients au sein de notre établissement peut être avancée.

Sans grande surprise, l'espèce majoritaire au sein de notre série était *C. albicans* (42.1% des cas). Il s'agit de l'espèce classiquement décrite comme la plus fréquemment isolée en pathologie humaine. Cette hégémonie semble toutefois remise en question récemment du fait de l'incidence croissante des candidoses dues à d'autres espèces, résumées sous l'acronyme NAC pour « Non-Albicans-Candidiasis »(48,49).

Cette tendance explique probablement la proportion conséquente quoique comparable aux données de la littérature d'infections à *C. parapsilosis* dans notre cohorte (31.6%). Une autre explication pouvant être avancée est représentée par la capacité remarquable de cette espèce à former un biofilm d'où sa propension à causer des infections sur matériel. Cette espèce présente en outre la capacité de se développer dans les mélanges de nutrition parentérales pour donner infections de voies centrales et fongémies chez les patients nécessitant une nutrition parentérale. On ne déplore toutefois aucune fongémie à *C. parapsilosis* satellite de l'infection de prothèse articulaire chez nos 19 patients. En termes de résistance aux anti-infectieux, cette espèce est parfois associée à une sensibilité moindre aux antifongiques (dont les échinocandines parfois), cette particularité n'était pas retrouvée pour les 6 souches isolées chez nos patients.

En revanche, les 2 souches de *C. glabrata* isolées chez nos patients présentaient une sensibilité diminuée aux azolés, justifiant le maintien d'une échinocandine pendant toute la durée du traitement en dépit des contraintes associées à cette classe médicamenteuse (nécessite d'une voie veineuse, statut de réserve hospitalière imposant le recours à une structure d'HAD en ambulatoire, coût financier important). L'émergence de ces souches résistantes aux azolés représente un challenge important à la fois en termes de soins d'aval mais également pour le patient devant les contraintes et les risques liés au maintien d'une voie veineuse (infections, thromboses…).

Trois autres espèces isolées à partir de nos patients attirent particulièrement notre attention du fait de leur rareté. A notre connaissance, seul un cas d'infection de prothèse articulaire à *C. lusitaniae* et à *C. guillermondii* ont été rapportés dans la littérature tandis que nous n'avons pas retrouvé de cas dû à *C. metapsilosis*.

Candida lusitaniae a fait l'objet d'un case-report récent (50) détaillant l'histoire d'une patiente traitée pour une infection de prothèse de genou. Cette dernière a été traitée par fluconazole puis micafungine pour un total de 24 semaines (suite à la survenue d'effets

indésirables sous azolé) après dépose de la prothèse. Une repose de prothèse a ensuite pu être effectuée et couverte par micafungine pendant 6 semaines. Les prélèvements per-opératoires réalisés au cours de l'arthroplastie revenaient stériles et la patiente ne présentait aucun signe d'infection à 6 mois. Des résistances à l'amphotéricine mais également à la flucytosine ont été rapportées dans la littérature ; la souche isolée chez notre patient ne présentait pas ces particularités et il était donc traité par fluconazole après dépose du matériel infecté.

Une infection de prothèse articulaire de genou à *C. guilliermondii* associé à *Mycobacterium bovis* est décrite dans une publication suisse (51). L'issue était favorable après remplacement en 2 temps, fluconazole et anti-mycobactériens.

Quant à *C. metapsilosis,* il s'agit d'une espèce phénotypiquement proche de *C. parapsilosis* de découverte récente et classée dans le » complexe parapsilosis » (aux cotés de *Candida orthopsilosis* et *C. parapsilosis* à proprement parler). Il n'existe que peu de données disponibles sur cette espèce et nous rapportons dans ce travail ce qui constitue à notre connaissance le premier cas d'infection sur prothèse articulaire à ce germe pouvant être associé à une sensibilité moindre aux antifongiques dont les échinocandines.

Il n'existe que peu de référentiels concernant la prise en charge des infections des prothèses articulaires à *Candida*. En effet, l'actualisation des recommandations de l'IDSA sur les candidoses de 2016 ne comporte qu'un seul paragraphe spécifique aux infections périprothétiques articulaires (52). Ce dernier propose en priorité une prise en charge en 2 temps « longs » c'est à dire une mise en résection par retrait de la prothèse infectée suivie d'une administration d'antifongiques pendant au moins 12 semaines avant une repose prothétique entre 3 et 6 mois à nouveau suivie par l'administration d'antifongiques pendant minimum 6 semaines. A défaut d'une dépose du matériel, une administration suspensive de fluconazole à la dose de 6mg/kg/j pour les souches sensibles peut être proposée. Les auteurs admettent la faiblesse de ces recommandations basées sur des données de faible envergure et/ou de faible qualité méthodologique. Concernant les modalités pratiques de l'administration des antifongiques, il faut se rapporter au paragraphe portant sur les arthrites septiques « faute de mieux ». Les schémas thérapeutiques qui y sont proposés reposent sur le fluconazole ou sur une

échinocandine pendant 2 semaines suivies par une désescalade sur le fluconazole si sensible. L'amphotéricine B liposomale représente d'après les auteurs une alternative moins attractive. A nouveau, ces recommandations ne s'appuient pour la majorité que sur des séries de cas et restent donc critiquables.

Les recommandations de la SPILF de 2008 sur les infections ostéoarticulaires sur matériel ne sont guère plus explicites puisqu'il faut à nouveau se contenter d'un maigre chapitre pour les spécificités du traitement des infections à Candida (3). Dans ces recommandations en langue française, l'amphotéricine B reste le traitement antifongique de première intention (plus ou moins couplé à la flucytosine) à la phase aigüe, suivie par un traitement prolongé par triazolé (fluconazole ou voriconazole en cas de résistance au premier). De façon semblable aux recommandations américaines, un retrait du matériel infecté est préconisé, de même qu'un traitement antifongique prolongé pendant 3 à 6 mois. A nouveau, les auteurs reconnaissent la faiblesse méthodologique des études sur lesquelles reposent ces recommandations.

Au sein de notre série, différentes stratégies médico-chirurgicales initiales ont été proposées aux patients :

- La stratégie de rétention de la prothèse infectée réalisée dans plus d'un cas sur trois était associée à une majorité d'échec (4/6). Néanmoins, les 2 cas associés à un succès faisaient appel à un traitement antifongique suspensif tandis qu'un traitement par débridement et arthrolavage était associé à un échec et le recours à une stratégie de sauvetage dans tous les cas évaluables

- Une stratégie initiale de retrait de la prothèse infectée était proposée dans près de 2/3 des cas avec un succès médiocre ne reposant que sur la bonne évolution d'un des 6 patients traités par remplacement en 2 temps (3 suivis insuffisants pour évaluation, 2 échecs et 1 succès).

En termes d'évaluation de la stratégie initiale, notre série dotée d'un effectif limité et d'un suivi parfois insuffisant ne permet pas d'apprécier une éventuelle différence d'efficacité permettant de dégager une prise en charge préférentielle. Il est toutefois intéressant de constater l'impression de relative efficacité d'une stratégie suspensive devant les succès survenus en prise en charge initiale (alors que cette stratégie était proposée à défaut

d'une prise en charge chirurgicale chez des patients aux terrains précaires). Le recours à un traitement suspensif était en outre mis en place chez 2 patients comme stratégie de sauvetage. On déplorait alors un échec nécessitant de mettre en place un remplacement prothétique ultérieur et une issue non évaluable par manque de suivi (seulement 2 mois).

Un autre constat pouvant être fait repose sur l'analyse des quelques issues favorables. Sur les 7 patients avec une issue favorable répertoriés, 5 faisaient l'objet à un moment de leur prise en charge (stratégie initiale ou de sauvetage) d'un remplacement prothétique en 2 temps. Il est néanmoins difficile d'associer ce facteur à la réussite du traitement (d'autant qu'un traitement initial par remplacement en 2 temps était associé à un taux d'échec de 75% des cas évaluables).

Les taux d'échecs de notre série contrastent avec les données de la littérature. Dans une série multicentrique espagnole de 2018, les taux d'échecs s'établissaient à 73% et 35% (p=0.041) pour les stratégies de débridement/lavage et de retrait de prothèse respectivement (46). Dans un autre travail (53), les auteurs décrivent un échec pour les 7 patients traités par arthrolavage tandis qu'un changement en 2 temps était associé à une guérison dans 9 cas sur 19 (47.3%). Dans une revue de la littérature de 2013 incluant 164 cas d'infections fongiques de prothèses articulaires (avec 88% dues à Candida), le taux de succès d'une prise en charge par débridement/lavage était de 18% contre 78.5% pour la révision en 2 temps.

Si nos données sont comparables pour la stratégie de rétention, notre taux d'échec en cas de retrait du matériel est singulièrement plus important. Ceci peut potentiellement s'expliquer par la proportion importante de changement en 1 temps au sein de notre cohorte due au caractère fortuit de la découverte de l'infection à Candida lors d'une révision pour motif infectieux d'origine bactérien par exemple. En effet, si on analyse uniquement les 5 cas évaluables de prise en charge en 2 temps (en stratégie initiale et/ou en sauvetage), on obtient un taux de succès clinique de 60% (3/5) concordant davantage avec les données de la littérature.

A ce titre, le caractère fortuit de la découverte des levures est bien attesté par le taux important de co-infections bactériennes dans notre série (environ 50% contre 25% dans la plupart des cohortes connues)

D'après la littérature et les données de notre travail, la prise en charge préférentielle à adopter face à une candidose sur matériel prothétique semble s'orienter vers un remplacement du matériel en 2 temps chirurgicaux séparés par l'administration prolongée d'antifongiques (devant un risque de réveil septique retardé).

L'analyse des raisons pour lesquelles cette stratégie n'est que si rarement proposée pour nos patients identifie plusieurs obstacles :

-découverte fortuite au cours d'un changement en 1 temps conduisant à tenter de se contenter de cette prise en charge chirurgicale ;

- fragilité avec contre-indications à plusieurs anesthésies ou prises en charge chirurgicales

-refus du patient

Il est également étonnant qu'aucune notion d'utilisation de spacer en ciment imprégné d'antifongique ne soit retrouvée. Les données de la littérature sur le sujet sont à ce jour relativement minces et cette pratique est particulièrement débattue. Il est d'abord à noter que de lourdes contraintes physico-chimiques rendent cette utilisation délicate. En effet, l'antifongique utilisé doit disposer de données de stabilité à la température élevée atteinte lors de la confection du ciment et ne doit pas affecter négativement les propriétés de résistance de ce dernier. Concernant les capacités d'élution des différents antifongiques utilisés, plusieurs études *in-vitro* démontrent la diffusion de plusieurs antifongiques dans le compartiment articulaire à partir du spacer (amphotéricine B, flucytosine, fluconazole ou plus récemment voriconazole (54,55). Néanmoins, les données d'efficacité clinique restent rares. Dans une étude portant sur 9 infections de prothèses de genou traités en 2 temps avec adjonction d'un spacer articulé au ciment imprégné d'amphotéricine B, les auteurs rapportent une guérison et l'absence de récurrence d'infection pour l'ensemble des patients avec des durées de suivi de minimum 2 ans (56).

Concernant le traitement antifongique systémique utilisé, dans l'immense majorité des cas, celui-ci consistait en l'administration d'azolé (fluconazole au premier plan) en cas de sensibilité établie (traitement documenté). En cas de traitement probabiliste, le médicament le plus utilisé était la caspofongine. Cette approche est relativement similaire au traitement des candidoses invasives « usuelles » telle que les candidémies traitées dans notre établissement. Il est à noter que la posologie utilisée des échinocandines était

similaire à l'AMM dans l'ensemble des cas (dose de charge unique puis dose d'entretien bimodale en fonction du poids pour la caspofungine). Les données de diffusion et de concentrations intra articulaires de la majorité des antifongiques commercialisés manquent cruellement et ce d'autant plus pour les échinocandines de développement plus récent. La conduite de telles études de pharmacocinétique pourrait permettre de proposer des posologies adaptées à cette localisation septique particulière requérant très fréquemment une majoration des posologies (à l'instar des antibiotiques par exemple). A ce titre, quelques publications récentes rapportent une fréquence importante de patients présentant des phénomènes de sous-dosage, c'est le cas par exemple des patients de réanimation (du fait d'un volume de distribution très augmenté) (57,58). L'utilisation de posologies hors-AMM majorées dans le cadre du traitement de certaines infections de sites particuliers (telle que les endocardites infectieuses à *Candida,* les aspergilloses invasives ou encore les ostéomyélites) font l'objet de quelques travaux (59,60) sans preuve de toxicité supplémentaire par rapport à la dose standard. En l'absence d'étude spécifique, il est difficile de recommander une majoration posologique basée uniquement sur une analogie avec les antibactériens.

Il n'existe que très peu de données concernant l'utilisation du posaconazole ou de l'isavuconazole de développements récents pour le traitement des infections ostéoarticulaires ou même des candidoses invasives. Du fait de leur biodisponibilité orale, de leur relative bonne tolérance et de la longue demi-vie (pour l'isavuconazole), ces médicaments répondent à de nombreux pré-requis pour le traitement des infections de prothèses articulaires. Leur utilisation dans cette indication est toutefois et de nouveau freinée par le manque de données cliniques et de diffusion ostéoarticulaire.

Concernant les médicaments en cours de développement, la rezafungine (ou CD101), est une échinocandine dotée d'une longue demi-vie (>150h) permettant une administration hebdomadaire par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Elle semble également dotée d'une forte activité anti-biofilm (au moins *in vitro*). Ces caractéristiques en font un candidat potentiellement très intéressant pour le traitement des candidoses sur matériel prothétique articulaire (61,62).

Ces innovations thérapeutiques potentielles pourraient permettre à terme une meilleure prise en charge des infections fongiques sur matériel prothétique dont l'incidence risque d'augmenter drastiquement dans les années à venir. Par ailleurs, il parait nécessaire de

disposer de meilleures données d'évaluation de ces médicaments notamment en termes de pharmacocinétique afin de pouvoir éventuellement les proposer en cas de germe résistant aux agents antifongiques conventionnels. L'émergence de souches de *Candida* de sensibilité réduite aux antifongiques est un sujet d'inquiétude récemment relayé dans la presse grand public par le biais de *C. auris* (63,64).D'ailleurs un cas d'infection articulaire (avec présence d'un spacer de cheville) à *C. auris* a fait récemment l'objet d'une publication (65). L'actualisation des recommandations de prise en charge des infections fongiques sur matériel prothétique articulaire apparait donc comme une nécessité grandissante.

Références bibliographiques

1. Bruyère O, Ethgen O, Neuprez A, Zégels B, Gillet Ph, Huskin J-P, et al. Health-related quality of life after total knee or hip replacement for osteoarthritis: a 7-year prospective study. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. nov 2012;132(11):1583-7.

2. Mesure des infections du site opératoire 3 mois après pose de prothèse totale de hanche (hors fracture) ou de genou (ISO-ORTHO) Octobre 2018 [Internet]. [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/brochure_iso_ortho_3mois.pdf

3. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), et al. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Med Mal Infect. avr 2010;40(4):185-211.

4. Astagneau P, Rioux C, Golliot F, Brücker G. Morbidity and mortality associated withsurgical site infections: results from the 1997–1999 INCISO surveillance. Journal of Hospital Infection. août 2001;48(4):267-74.

5. Grammatico-Guillon L, Baron S, Rosset P, Gaborit C, Bernard L, Rusch E, et al. Surgical site infection after primary hip and knee arthroplasty: a cohort study using a hospital database. Infect Control Hosp Epidemiol. oct 2015;36(10):1198-207.

6. Kurtz S. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. The Journal of Bone and Joint Surgery (American). 1 avr 2007;89(4):780.

7. Grammatico-Guillon L, Rosset P, Rusch E, Bernard L. Surveillance hospitalière des infections ostéo-articulaires en France : analyse des données médico-administratives, PMSI 2008. :6.

8. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A-I, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. Journal of Hospital Infection. sept 2012;82(1):40-8.

9. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 15 déc 2008;59(12):1713-20.

10. Alamanda VK, Springer BD. Perioperative and Modifiable Risk Factors for Periprosthetic Joint Infections (PJI) and Recommended Guidelines. Current Reviews in Musculoskeletal Medicine. sept 2018;11(3):325-31.

11. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du Y, Bonsu E, Sintim HO. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. Future Medicinal Chemistry. mars 2015;7(4):493-512.

12. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. APMIS. mai 2013;121:1-58.

13. Brady AJ, Laverty G, Gilpin DF, Kearney P, Tunney M. Antibiotic susceptibility of planktonic- and biofilm-grown staphylococci isolated from implant-associated infections: should MBEC and nature of biofilm formation replace MIC? Journal of Medical Microbiology. 1 avr 2017;66(4):461-9.

14. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. The Journal of Arthroplasty. mai 2018;33(5):1309-1314.e2.

15. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged Bacterial Culture to Identify Late Periprosthetic Joint Infection: A Promising Strategy. Clinical Infectious Diseases. déc 2008;47(11):1403-9.

16. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic Diagnosis of Prosthetic Shoulder Infection by Use of Implant Sonication. Journal of Clinical Microbiology. 1 juin 2009;47(6):1878-84.

17. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. New England Journal of Medicine. 16 août 2007;357(7):654-63.

18. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. Clinical Microbiology Reviews. 1 avr 2014;27(2):302-45.

19. Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez M-J, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative Treatment of Staphylococcal Prosthetic Joint Infections in Elderly Patients. The American Journal of Medicine. nov 2006;119(11):993.e7-993.e10.

20. Prothèse de hanche ou de genou: diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation.Recommandation pour la pratique clinique. HAS; 2014.

21. Polke M, Hube B, Jacobsen ID. Candida Survival Strategies. In: Advances in Applied Microbiology [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 12 août 2019]. p. 139-235. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065216414000537

22. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess Mortality, Hospital Stay, and Cost Due to Candidemia: A Case-Control Study Using Data From Population-Based Candidemia Surveillance. Infection Control & Hospital Epidemiology. juin 2005;26(06):540-7.

23. Pierce CG, Srinivasan A, Ramasubramanian AK, López-Ribot JL. From Biology to Drug Development: New Approaches to Combat the Threat of Fungal Biofilms. Microbiology Spectrum [Internet]. 25 juin 2015 [cité 29 juill 2019];3(3). Disponible sur: http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.MB-0007-2014

24. Nett JE. Future directions for anti-biofilm therapeutics targeting *Candida*. Expert Review of Anti-infective Therapy. mars 2014;12(3):375-82.

25. Taff HT, Mitchell KF, Edward JA, Andes DR. Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance. Future Microbiology. oct 2013;8(10):1325-37.

26. Blankenship JR, Mitchell AP. How to build a biofilm: a fungal perspective. Current Opinion in Microbiology. déc 2006;9(6):588-94.

27. Andriole VT. Current and future therapy of invasive fungal infections. Curr Clin Top Infect Dis. 1998;18:19-36.

28. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal Susceptibility of Candida Biofilms: Unique Efficacy of Amphotericin B Lipid Formulations and Echinocandins. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1 juin 2002;46(6):1773-80.

29. Bachmann SP, VandeWalle K, Ramage G, Patterson TF, Wickes BL, Graybill JR, et al. In Vitro Activity of Caspofungin against Candida albicans Biofilms. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1 nov 2002;46(11):3591-6.

30. Ramage G, VandeWalle K, Bachmann SP, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. In Vitro Pharmacodynamic Properties of Three Antifungal Agents against Preformed Candida albicans Biofilms Determined by Time-Kill Studies. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1 nov 2002;46(11):3634-6.

31. Dumaine V, Eyrolle L, Baixench MT, Paugam A, Larousserie F, Padoin C, et al. Successful treatment of prosthetic knee Candida glabrata infection with caspofungin combined with flucytosine. International Journal of Antimicrobial Agents. avr 2008;31(4):398-9.

32. Fischman AJ, Alpert NM, Livni E, Ray S, Sinclair I, Callahan RJ, et al. Pharmacokinetics of 18F-labeled fluconazole in healthy human subjects by positron emission tomography. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1 juin 1993;37(6):1270-7.

33. Wildfeuer A, Laufen H, Schmalreck AF, Yeates RA, Zimmermann T. Fluconazole: comparison of pharmacokinetics, therapy and in vitro susceptibility. Mycoses. nov 1997;40(7-8):259-65.

34. Weers-Pothoff G, Havermans JF, Kamphuis J, Sinnige HA, Meis JF. Candida tropicalis arthritis in a patient with acute myeloid leukemia successfully treated with fluconazole: case report and review of the literature. Infection. avr 1997;25(2):109-11.

35. Cushing RD, Fulgenzi WR. Synovial fluid levels of fluconazole in a patient with Candida parapsilosis prosthetic joint infection who had an excellent clinical response. J Arthroplasty. déc 1997;12(8):950.

36. Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, Van Rooy P, Meuldermans W, Lavrijsen K, et al. The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. Mycoses. 1989;32 Suppl 1:67-87.

37. Colitz CMH, Latimer FG, Cheng H, Chan KK, Reed SM, Pennick GJ. Pharmacokinetics of voriconazole following intravenous and oral administration and body fluid concentrations of voriconazole following repeated oral administration in horses. American Journal of Veterinary Research. oct 2007;68(10):1115-21.

38. Denes E, Boumediene A, Durox H, Oksman A, Saint-Marcoux F, Darde M-L, et al. Voriconazole concentrations in synovial fluid and bone tissues. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 avr 2007;59(4):818-9.

39. Evdoridou J, Roilides E, Bibashi E, Kremenopoulos G. Multifocal osteoarthritis due to Candida albicans in a neonate: serum level monitoring of liposomal amphotericin B and literature review. Infection. avr 1997;25(2):112-6.

40. Polak A. Pharmacokinetics of amphotericin B and flucytosine. Postgraduate Medical Journal. 1 sept 1979;55(647):667-70.

41. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue Penetration of Antifungal Agents. Clinical Microbiology Reviews. 1 janv 2014;27(1):68-88.

42. Dannaoui É. Résistance des Candida aux antifongiques : détection et mécanismes. Revue Francophone des Laboratoires. mars 2013;2013(450):71-7.

43. de Cássia Orlandi Sardi J, Silva DR, Soares Mendes-Giannini MJ, Rosalen PL. Candida auris: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. Microbial Pathogenesis. déc 2018;125:116-21.

44. Cobo F, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Navarro-Marí JM. Candida Prosthetic Joint Infection. A Review of Treatment Methods. J Bone Jt Infect. 2017;2(2):114-21.

45. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:95-105.

46. Escolà-Vergé L, Rodríguez-Pardo D, Lora-Tamayo J, Morata L, Murillo O, Vilchez H, et al. Candida periprosthetic joint infection: A rare and difficult-to-treat infection. Journal of Infection. août 2018;77(2):151-7.

47. Cobo F, Rodríguez-Granger J, López EM, Jiménez G, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, et al. *Candida*- induced prosthetic joint infection. A literature review including 72 cases and a case report. Infectious Diseases. févr 2017;49(2):81-94.

48. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 janv 2018;73(suppl_1):i4-13.

49. Tóth R, Nosek J, Mora-Montes HM, Gabaldon T, Bliss JM, Nosanchuk JD, et al. *Candida parapsilosis* : from Genes to the Bedside. Clinical Microbiology Reviews [Internet]. 27 févr 2019 [cité 29 juill 2019];32(2). Disponible sur: http://cmr.asm.org/lookup/doi/10.1128/CMR.00111-18

50. Bini Viotti J, Corzo-Pedroza M, Gonzales Zamora JA. Prosthetic joint infection caused by *Candida lusitaniae* : report of a unique case. Acta Clinica Belgica. 4 juill 2019;74(4):286-91.

51. Kuner E, Jöckel JA, Orler R, Nüesch R. Periprosthetic knee infection by Mycobacterium bovis and Candida guilliermondii in the context of a zoonosis: a case report and review of the literature. J Med Case Reports. déc 2019;13(1):54.

52. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 16 déc 2015;civ933.

53. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, Clinical, and Surgical Features of Fungal Prosthetic Joint Infections: A Multi-Institutional Experience: The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume. nov 2009;91(Suppl 6):142-9.

54. Miller RB, McLaren AC, Pauken C, Clarke HD, McLemore R. Voriconazole Is Delivered From Antifungal-Loaded Bone Cement. Clinical Orthopaedics and Related Research®. janv 2013;471(1):195-200.

55. Sealy PI, Nguyen C, Tucci M, Benghuzzi H, Cleary JD. Delivery of Antifungal Agents Using Bioactive and Nonbioactive Bone Cements. Annals of Pharmacotherapy. oct 2009;43(10):1606-15.

56. Kim J-K, Lee D-Y, Kang D-W, Ro D-H, Lee MC, Han H-S. Efficacy of antifungal-impregnated cement spacer against chronic fungal periprosthetic joint infections after total knee arthroplasty. The Knee. août 2018;25(4):631-7.

57. van der Elst KCM, Veringa A, Zijlstra JanG, Beishuizen A, Klont R, Brummelhuis-Visser P, et al. Low caspofungin exposure in patients in the Intensive Care Unit. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 14 nov 2016;AAC.01582-16.

58. Nguyen TH, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Rastall AC, Swoboda S, Schmidt J, et al. Factors influencing caspofungin plasma concentrations in patients of a surgical intensive care unit. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 juill 2007;60(1):100-6.

59. Cornely OA, Lasso M, Betts R, Klimko N, Vazquez J, Dobb G, et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 août 2007;60(2):363-9.

60. Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, et al. A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis. Clinical Infectious Diseases. 15 juin 2009;48(12):1676-84.

61. Chandra J, Ghannoum MA. CD101, a Novel Echinocandin, Possesses Potent Antibiofilm Activity against Early and Mature Candida albicans Biofilms. Antimicrobial Agents and Chemotherapy [Internet]. 13 nov 2017 [cité 10 août 2019];62(2). Disponible sur: https://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01750-17

62. Van Daele R, Spriet I, Wauters J, Maertens J, Mercier T, Van Hecke S, et al. Antifungal drugs: What brings the future? Medical Mycology. 1 juin 2019;57(Supplement_3):S328-43.

63. S.Co. Le Candida auris, ce germe très résistant qui menace la santé mondiale. Le Parisien [Internet]. 10 avr 2019; Disponible sur: http://www.leparisien.fr/societe/sante/le-candida-auris-ce-germe-tres-resistant-qui-menace-la-sante-mondiale-10-04-2019-8050269.php

64. « Candida auris », le champignon résistant aux traitements qui inquiète le monde médical. Sud Ouest. 10 avr 2019; Disponible sur: https://www.sudouest.fr/2019/04/10/candida-auris-le-champignon-resistant-aux-traitements-qui-inquiete-le-monde-medical-5975969-4696.php

65. Roberts SC, Zembower TR, Bolon MK, Kadakia AR, Gilley JH, Ko JH, et al. Successful treatment of a *Candida auris* intra-articular infection. Emerging Microbes & Infections. janv 2019;8(1):866-8.

Candida prosthetic joint infections : case-series at Toulouse university hospital

Little is known about the management of *Candida* associated prosthetic-joint infections

We therefore conducted a descriptive study of the cases treated in Toulouse university hospital between 2010 and 2018.

Cases were collected from data obtained of bacteriology and mycology laboratories. A retrospective analysis of medical records was performed to describe demographic and microbiological caracteristics, treatments and outcomes.

19 patients were included.

Mean age was 73 years old, hip was the most frequently joint involved and most patients had risk factors for invasive candidiasis.

Candida albicans was the predominant species isolated with 42% of cases.

Implant retention strategy was performed in 7 cases.

Following initial strategy, we deplored 11 failures.

AUTEUR : Monsieur Julien VANOOST

TITRE : Infections de prothèses articulaires à *Candida* : étude descriptive au CHU de Toulouse

DIRECTEUR DE THESE : Dr Julien JOUGLEN

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de pharmacie de Toulouse le 02 octobre 2019

La prise en charge des infections de prothèses articulaires à *Candida* ne fait l'objet que de quelques publications.
Nous avons donc réalisé une étude descriptive des cas traités au CHU de Toulouse entre 2010 et 2018.
Après un recueil des cas à partir des laboratoires de bactériologie et de mycologie, nous avons mis en place une analyse rétrospective des dossiers afin de décrire les caractéristiques démographiques et microbiologiques, les traitements mis en place ainsi que les issues.
Au total, 19 patients étaient inclus.
La moyenne d'âge des patients s'établissait à 73 ans, on dénombrait une majorité d'infections de prothèses de hanche et la plupart des patients présentaient des facteurs de risque de candidose invasive.
Candida albicans représentait l'espèce majoritaire avec 42% des cas.
Une stratégie de rétention de la prothèse était appliquée dans 7 cas.
A l'issue de la stratégie initiale, on déplorait 11 échecs.

Candida prosthetic joint infections : case-series at Toulouse university hospital

---

Mots clés :
Infections de prothèses articulaires
Candida
Chirurgie orthopédique
Antifongiques

Sciences Pharmaceutiques

CHU de Toulouse