

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 49

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Nicolas Salliot

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE JEUDI 10 JUILLET 2025

**INFECTIONS FONGIQUES OSTEO-ARTICULAIRES : DESCRIPTION D'UNE POPULATION
DANS UN CENTRE DE REFERENCE**

JURY

Président : Mr le Professeur Arnaud Lanoue - Maître de Conférence à l'Université de
Tours

Membres :

Mme la Docteur Elise Berthy - Directeur - Pharmacien assistant spécialiste au Centre
Hospitalo-Universitaire de Tours

Mr le Docteur Vianney Tuloup - Co-Directeur - Pharmacien assistant hospitalo-
universitaire au CHRU de Tours

Mr le Docteur Guillaume Desforges - Membre – Pharmacien d'officine à Châteauroux

Mr le Docteur Hadrien Furon – Membre – Pharmacien d'officine à la Chartre-sur-le-Loir

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 10/07/2025

L'étudiant Nicolas Salliot

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Table des matières

Introduction	1
I. Généralités	2
A. Définition et épidémiologie:	2
B. Voies d'infection :	4
C. Sites d'infection :	5
D. Diagnostic et délai de survenue :	7
E. Traitements :	9
1. Traitement médicamenteux :	9
2. Traitements chirurgicaux :	15
F. Germes retrouvés :	17
1. Levures :	19
2. Moisissures :	26
3. Dimorphiques :	31
4. Diversité des germes	32
G. Les CRIOAc (79).....	33
1. Définition	33
2. Les missions	34
3. Composition et organisation	35
II. Description d'une population dans un centre de référence	36
A. Patients et méthode :	36
B. Résultats :	37
1. Caractéristiques démographiques	37
2. Souches fongiques et bactériennes :	38
3. Localisation et cadre d'infection.	40
4. Traitements utilisés	45
III. Discussion et conclusion	48
Annexe	52
Annexe 1 : tableau de fréquence des différents micro-organismes présents dans les IOA.....	52

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des différents cas de l'étude	53
Annexe 3 : Classification d'Altemeier selon la Société Française des Infirmiers Anesthésistes	54
Bibliographie.....	55

Liste des abréviations

ABC	ATP Binding Cassette
AmBd	Amphotéricine B désoxycholate
AmBl	Amphotéricine B liposomale
ARS	Agence Régionale de Santé
ATF	Antifongique
ATP	Adénosine Triphosphate
AVP	Accident de la Voie Publique
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CME	Concentration Minimale Efficace
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNIL	Commission Nationale de l'Information et des Libertés
CRIOAc	Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes
CRP	C-Reactive Protein
CYP	Cytochrome P
DAIR	Débridement, Antibiotique, Rétention des Implants
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
ICC	Index de Comorbidité de Charlson
IDSA	Infectious Disease Society of America
IFI	Infection Fongique Invasive
IFOA	Infection Fongique Ostéo-Articulaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IOA	Infection Ostéo-Articulaire
IRIS	Syndrome Inflammatoire de Restitution Immunitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intra-Veineuse
LCR	Liquide Céphalo-rachidien
MTL	Mainting-type-like
MFS	Major Facilitator Superfamily
NFS	Numération Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PNN	Polynucléaire Neutrophile
PO	Per Os
PTH	Prothèse Totale de Hanche
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SI	Système Immunitaire
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SNC	Système Nerveux Central
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Listes des figures

Figure 1 : répartition des centres de CRIOAc en France selon Jamard Simon et co. en 2022.....	33
Figure 2 : représentation graphique du nombre d'infections selon leur localisation	40
Figure 3 : représentation graphique des cadres d'infection	40
Figure 4 : représentation graphique des cadres de traumatologie	41
Figure 5 : représentation graphique des cadres d'infection sur lambeau	42
Figure 6 : représentation graphique des indications pour les poses de prothèse	42
Figure 7 : représentation graphique du nombre d'antibiotiques utilisés par patient en relation avec le nombre d'échec	47

Liste des tableaux

Tableau I: germes fongiques en cause dans les IFOA	18
Tableau II: caractéristique démographique des 13 patients de l'étude	37
Tableau III: résumé des germes fongiques retrouvés.....	38
Tableau IV: résumé des bactéries en co-infection.....	39
Tableau V : nombre de cas en fonction du cadre d'infection pour le genre Candida	43
Tableau VI : précision des cadres de traumatologie des pathogènes autres que Candida.....	44
Tableau VII: résumé des traitements utilisés et de leurs résultats	45

Liste des annexes

Annexe I : tableau de fréquence des différents micro-organismes présents dans les IOA

Annexe II : Tableau récapitulatif des différents cas de l'étude

Annexe III : Classification d'Altemeier selon la Société Française des Infirmiers Anesthésistes

Introduction

Les infections fongiques ostéo-articulaires (IFOA) sont rares et complexes. Ces maladies infectieuses chroniques invalidantes touchent les os et les articulations. Elles sont difficiles à diagnostiquer et entraînent souvent des morbidités considérables et coûteuses, tant chez les patients immunodéprimés qu'immunocompétents. De plus, la multitude de germes fongiques, les choix restreints en traitements antifongiques et les résistances chimiques ou physiques des champignons rendent la prise en charge de ces infections longues et compliquées. Il existe un manque de données probantes sur la prise en charge des IFOA de par leur rareté et leur complexité.

Le but de cette thèse est donc de résumer les cas avérés d'IFOA au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours entre 2014 et 2024 afin d'étayer les connaissances sur les prises en charge de ces infections. Tous les cas présents ont été évalués par la réunion de concertation pluridisciplinaire du Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc), ensemble de professionnels de santé spécialisés dans les Infections Ostéo-Articulaires (IOA). Notre étude rétrospective s'est penchée sur l'évaluation des caractères clinico-biologiques des patients à la découverte de l'infection fongique, des traitements utilisés en fonction du pathogène retrouvé mais aussi sur l'efficacité de ces traitements, évaluée à un an post intervention.

I. Généralités

A. Définition et épidémiologie:

D'après le conseil national des Centres de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes, « une infection ostéoarticulaire est une infection d'un os ou d'une articulation par un ou plusieurs micro-organismes, le plus souvent des bactéries » (1) en présence ou non de matériel étranger (prothèse de hanche, de genou, d'épaule, mais aussi plaque, clou, vis...) (2) et dépendant souvent du statut immunitaire du patient (3).

Du fait de leur rareté et de leur large diversité de présentation cliniques, les IOA sont encore peu étudiées dans la littérature internationale et par les laboratoires pharmaceutiques : peu d'essais cliniques et donc peu de traitements approuvés comparé à d'autres infections mieux connues mais plus rares comme les méningites. Cependant, leurs coûts directs et indirects sont considérables, autant pour le patient qui peut enchaîner les hospitalisations, les arrêts de travail et subir une perte totale d'autonomie, que pour la société avec un budget pour l'assurance maladie pouvant atteindre 50 000 euros lors d'un changement de prothèse pour surinfection (1).

En effet, la prévalence globale dans la population en France est estimée à 70/100 000 patients année et ont été responsables de 48 386 hospitalisations en 2013 (4). Elle augmente avec l'âge : dans la population des plus de 70ans, elle est de 209/100 000. On remarque que les hommes sont plus souvent touchés sans aucune cause connue (90/100 000) (3).

Parmi les IOA, les infections Fongiques Ostéo-Articulaires sont encore plus rares. Elles représenteraient entre 1 et 3% des infections ostéo-articulaires, loin derrière les infections bactériennes. Cependant elles sont de plus en plus reconnues et causent des cas plus complexes que les bactéries, tant sur le diagnostic que sur les traitements (5,6). *Annexe 1*

Beaucoup d'IFOA sont causées par des germes mixtes, retrouvés soit « flottants » (forme libre) soit au sein d'un biofilm, entité créée de plusieurs micro-organismes différents (fongiques et bactériens) ou non qui adhère à la surface de l'os ou de l'articulation et qui s'autoproduit. Ces biofilms sont un enjeu majeur de la santé publique car ils sont très difficiles à traiter et expliquent la pathogénicité de certains germes commensaux tel que le *Candida albicans*. L'ostéomyélite

chronique, une infection inflammatoire, récurrente et lésionnelle de l'os, est un exemple typique d'infection à biofilm (3).

Selon la métaanalyse de Gameletsou et al. de novembre 2022, ces infections ne sont pas spécifiques à une tranche d'âge de la population : la plupart des types d'infections présentaient une fourchette d'âge de moins d'un an à plus de 80 ans (3,7,8). Il est à noter que les infections fongiques sur prothèse sont associées à un âge médian supérieur au reste de la population, directement en lien avec les patients nécessitant ces prothèses (9). Les hommes étaient aussi plus souvent touchés quel que soit le germe fongique, la localisation ou le type d'infection. Elles peuvent toucher les patients immunodéprimés tout autant que ceux immunocompétents (3). Il existe cependant des particularités en fonction du germe mis en cause. Les IFOA à *Candida* se déclarent majoritairement chez les patients immunocompétents (7), tandis que celles à *Aspergillus* touchent principalement les patients immunodéprimés, que ce soit lors d'un traitement concomitant par corticoïdes à forte posologie, une hémopathie maligne ou un déficit immunitaire primaire (3,8).

Populations touchées :

On parle donc plutôt de facteurs de risques associés à l'infection fongique. Les facteurs liés à l'hôte comprennent un état immunodéprimé ou immunodéficient, la polyarthrite rhumatoïde, une affection maligne, la tuberculose, une transplantation et une insuffisance rénale. Cependant, ces facteurs de risques ne seraient pas associés à un pourcentage d'échec de traitement plus élevé (9). D'autres facteurs de risques ont été identifiés et considérés comme potentiellement modifiables avant par exemple une pose de prothèse. Ces facteurs sont l'usage de drogue par voie intraveineuse, l'anémie, la malnutrition, l'obésité et les maladies diabétiques (5).

B. Voies d'infection :

Il existe trois grandes voies d'infection pour les IFOA : la dissémination hématogène, l'inoculation directe ou l'infection contiguë.

a) Dissémination hématogène :

Il s'agit de la contamination du tissu infecté par voie sanguine. Le champignon trouve d'abord une brèche au niveau de la peau ou de l'arbre pulmonaire et transite via le système sanguin jusqu'à l'os ou l'articulation. C'est la voie d'infection prépondérante des IFOA, qu'elles soient à *Candida* ou à *Aspergillus*. Elle représente entre 50 et 80% des cas selon le germe et la localisation. La porte d'entrée des aspergilloses est majoritairement pulmonaire, tandis que le *Candida spp* trouve sa brèche au niveau de la peau et des muqueuses (3,6).

La dissémination hématogène pouvant être considérée comme la voie d'infection « par défaut » des IFOA. On peut noter que l'immunosuppression favorise la dissémination hématogène lors d'infection à *Aspergillus*, ce qui n'est pas le cas pour les infections à *Candida* (3,7).

b) Inoculation directe :

L'inoculation directe représente la deuxième voie d'infection. L'ensemencement du pathogène se fait par traumatisme avec plaie ouverte lors d'un accident de la voie publique par exemple, ou par acte chirurgical telles que les infiltrations ou les poses de prothèse. L'infection à *Mucorale* est un exemple type d'infection par inoculation directe (10). On retrouve aussi souvent cette voie d'infection avec *Candida spp*, levure commensale de la peau et des muqueuses. Cela explique la nécessité d'une bonne optimisation de la préparation cutanée afin de prévenir la translocation à travers les muqueuses pendant l'acte chirurgical et ainsi, réduire le risque d'infection (3,11).

c) Infection contiguë

L'infection contiguë est une dissémination par contact du champignon de sa porte d'entrée jusqu'à son site d'infection. C'est une voie fréquemment retrouvée dans l'aspergillose car l'aspergillus contamine les poumons et se répand au niveau des vertèbres et des côtes adjacentes (3,8).

C. Sites d'infection :

a) Arthrite septique :

« L'arthrite infectieuse est une infection du liquide et des tissus articulaires provoquée généralement par des bactéries ou parfois par des virus ou des champignons » (12).

Elle est le plus souvent aiguë, évoluant en quelques heures ou quelques jours, abimant ou détruisant le cartilage en entraînant de fortes douleurs à la mobilisation ou au repos. Une ponction évacuatrice ou un geste chirurgical doit s'envisager au plus vite afin d'éviter que l'articulation perde sa mobilité et son bon fonctionnement (12). Cette présentation clinique d'infection peut toucher toutes les populations mais certaines sont plus à risques et notamment les personnes immunodéprimées (diabète, sida, alcoolisme...) ou celles présentant au préalable une arthrite où l'articulation est déjà fragilisée (13).

A contrario, l'arthrite chronique se déroule sur plusieurs semaines avec un début progressif. Ce sont des patients qui présentent souvent des facteurs de risques comme la polyarthrite rhumatoïde, une articulation artificielle ou une immunosuppression (12).

La majorité des cas présente une infection monoarticulaire (50-70%), le genou étant l'articulation la plus touchée (jusqu'à 75% des cas), suivi par l'articulation de la hanche et de l'épaule (3).

L'infection peut se propager à l'os adjacent causant par la suite une ostéomyélite. On retrouve donc le tibia, le fémur et l'humérus comme os les plus fréquemment touchés après une arthrite fongique (3).

b) Ostéomyélite :

« L'ostéomyélite est une infection de l'os généralement provoquée par des bactéries, des mycobactéries ou des champignons ». Elle peut atteindre les tissus osseux corticaux et/ou médullaires. Quand la moelle osseuse est touchée lors de l'infection, un gonflement apparaît entraînant une sténose des artères afférentes, provoquant *in fine* une diminution de l'irrigation. En ajoutant la multiplication fongique, cela entraîne la nécrose de l'os, compliquant d'autant le traitement (14).

Tous les os peuvent être atteints avec des préférences selon les germes. La plupart du temps, l'infection est poly-osseuse (80%), avec des localisations disparates : vertèbres, côtes, fémur, sternum, humérus, etc. Il arrive que l'infection se répande aussi dans l'articulation adjacente. Cela est retrouvé dans 7 à 40% des cas en fonction de la localisation. Par exemple, 40% des ostéomyélites des vertèbres se transforment en spondylodiscite, une infection concomitante des disques intervertébraux et des vertèbres (3).

La voie d'infection majoritaire de l'arthrite et de l'ostéomyélite est la dissémination hématogène (3). Cependant, lorsque l'infection est causée par un ou plusieurs germes présents majoritairement dans l'environnement, comme les Mucorales, la voie la plus souvent retrouvée sera l'inoculation directe.

c) Bursite septique :

La bursite septique, ou hygroma, est une infection inflammatoire de la bourse séreuse causée par un pathogène (15). Une bourse séreuse est une poche remplie de liquide synovial dont le but est de protéger les parties mobiles du système musculosquelettique (peau, tendons, os ou articulations) des frottements (16).

Les bursites fongiques sont très rares et très peu de cas ont été recensés dans la littérature. Elle touche principalement l'olécrane (saillie du coude) et la bourse sous-acromiale (épaule). Ce type d'infection causée principalement par *Candida spp* est souvent lié aux traumatismes des activités de tous les jours (jardinage, toitures, plomberies...) mais peut aussi survenir lors d'intervention chirurgicales (injections, aspirations...) ce qui fait de l'inoculation directe, la voie d'infection majeur des bursites (3).

D. Diagnostic et délai de survenue :

a) *Diagnostic :*

Le diagnostic des IFOA n'est pas chose aisée et entraîne souvent un retard sur la prise en charge ce qui explique son fort taux de mortalité (12.5% d'après une étude de 2019 au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Dijon) (17). D'après Koutserimpas and co. (2022), le délai moyen calculé entre l'apparition des symptômes et le diagnostic sur les 89 cas étudiés était de 33.8 mois. Ce délai très élevé est dû en parti au caractère indolent des champignons qui se développent à bas bruit (9,17,18).

Des signes cliniques variés, des lésions radiologiques souvent peu spécifiques et une évolution subaiguë compliquent le diagnostic. Les symptômes les plus courants sont le gonflement (65%) et la douleur (78%), mais les symptômes aigus de l'infection sont souvent absents (rougeur, fièvre) voire totalement selon les études. Le dosage de la protéine C réactive (CRP) se révèle être un marqueur sensible de l'infection ostéo-articulaire fongique associée à la clinique, car une hausse est retrouvée dans 93.5% (29/32) des cas. Ces marqueurs sont considérés comme des critères mineurs d'infection par la Musculoskeletal Infection Society car ils sont peu spécifiques et peuvent être retrouvés augmentés en cas d'infection virale, bactérienne, fongique ou en cas de chirurgie récente. Il est à noter que la présence d'un tractus sinusal (voie anormale partant de l'articulation vers la peau) est considéré comme un critère majeur et doit donc orienter vers une IOA (3,17,19).

De nouveaux marqueurs sont en phase de recherche et le dosage de la calprotectine semble être prometteur. Elle est sécrétée par les neutrophiles qui jouent un rôle majeur dans l'infection ostéo-articulaire fongique. Avec un seuil fixé à ≥ 50 mg/mL, elle présente une sensibilité de 98,1 % et une spécificité de 95,7 % (19).

Les méthodes d'imagerie peuvent mettre en lumière l'infection, comme la radiographie ou la tomodensitométrie, et un peu moins la scintigraphie. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) n'est pratiquement pas utilisée pour le diagnostic des infections osseuses *de novo*, et sert majoritairement dans le suivi des sarcomes infectés ou des spondylodiscites (18).

La culture à la suite d'une ponction du liquide synovial, du tissu périprothétique ou d'un prélèvement ostéoarticulaire (biopsie) restent le Gold standard pour poser le diagnostic définitif d'une IFOA. L'histopathologie peut aussi permettre ce diagnostic définitif et une utilisation concomitante des deux méthodes améliore la précision (3,18,20).

b) Délai de survenu :

Les délais de survenu des infections lors de chirurgie se définissent en trois classes :

- Précoces dans les 3 mois post chirurgie,
- retardée dans les 3 à 12 mois et
- tardive après la première année.

La plupart des études trouvent un délai supérieur à un an ce qui classe les IFOA comme des infections tardives. D'après Gamletsou and co, le délai moyen entre l'arthroplastie et le diagnostic était de 27 mois avec un intervalle de 2 semaines à 22 ans. Koutserimpas and co trouvent eux un délai médian de 69.3mois ce qui est raccord avec les infections tardives (3,18).

E. Traitements :

Le traitement des IFOA est très complexe et requiert un traitement médico-chirurgical. Sera associé un traitement chirurgical appelé révision, avec un traitement antifongique en monothérapie ou plurithérapie en fonction des germes et de la localisation de l'infection (3). Le traitement médicamenteux sans reprise chirurgicale est à grand risque d'échec. Le lavage mécanique amené par la chirurgie permet de diminuer l'inoculum bactérien et/ou fongique, ce qui facilite l'action du traitement pharmacologique.

Les antifongiques les plus utilisés sont des molécules pourvoyeuses d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables, particulièrement au long cours et aux posologies élevées utilisées pour améliorer la diffusion osseuse (21). Prescrites chez des patients majoritairement morbides et souvent polymédiqués, l'adaptation posologique et le suivi multidisciplinaire régulier de ces patients est un facteur important de réussite.

En outre, les débridements articulaires seul ne semblent pas être appropriés comme traitement avec un taux de guérison de seulement 15%. Celui-ci consiste en l'ablation des corps étrangers libres dans l'articulation qui n'ont pas été enlevés lors du lavage. La récupération du matériel infecté est obligatoire. *A contrario*, l'utilisation d'espaceurs imprégnés d'antifongiques lors de la révision permet d'augmenter ce taux de guérison à presque 90%. Cette technique est encore en étude et le choix et la quantité d'antifongique à insérer est encore à perfectionner (22).

1. Traitement médicamenteux :

a) Les azolés :

Les triazolés constituent la classe d'antifongique (ATF) la plus utilisée lors des traitements d'IFOA, parfois suppléés par une échinocandine. Leur mécanisme d'action consiste en l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol à partir du lanostérol. Cette inhibition de la déméthylation en 14- α du lanostérol est médiée par le cytochrome P450 (CYP) fongique et empêche la formation de la membrane fongique. Les azolés ont montré une plus grande spécificité pour ce cytochrome que celui des mammifères. Malgré cela, ils présentent tout de même de nombreuses interactions (22,23).

(1) Fluconazole :

C'est l'antifongique le plus utilisé lors d'IFOA car il présente un spectre étroit efficace sur *Candida Spp* (dont le majoritaire *Candida albicans*) excepté sur *C.krusei* et *C.auris* qui sont naturellement résistants. On pourra noter que *C.glabrata* montre une sensibilité réduite, pouvant expliquer un autre choix de molécules le concernant. Il est aussi utilisé contre *Cryptococcus neoformans* lors d'ostéomyélite cryptococcique (3).

Il peut être utilisé soit par voie orale en gélules ou poudre oral, soit en perfusion intraveineuse (IV). Le choix se pose selon l'état du patient et la cinétique d'action voulue. La biodisponibilité de la forme orale étant de plus de 90% de la forme IV, il n'y a pas de différence significative entre la voie IV et orale (23). Cette disponibilité de formulation facilite la prise en charge ambulatoire lors de ces traitements souvent à long voire très long terme.

Un ajustement posologique est nécessaire chez les insuffisants rénaux, population plus à risque d'IFOA (24). En dessous de 50ml/min de clairance à la créatinine, il faudra diviser la dose cible par deux (23).

Le fluconazole est un inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4 et puissant pour le CYP2C19. Il doit donc être administré avec prudence avec d'autres médicaments métabolisés par ces isoenzymes du CYP450, notamment ceux entraînant un allongement de l'intervalle QTc ou encore les immunosuppresseurs (23).

(2) Voriconazole :

Le voriconazole présente un spectre élargi par rapport au fluconazole. En plus d'être actif sur les levures, Il est aussi actif notamment sur les moisissures telles qu'*Aspergillus spp*. Cependant, certains cas de résistance concernant *Aspergillus fumigatus* ont été décrits. Des mécanismes de pompes à efflux au sein du biofilm expliqueraient la résistance au traitement (3,25).

Le voriconazole se retrouve sous forme orale (comprimés, suspension buvable) ou forme IV avec un biodisponibilité égale.

Bien que le voriconazole présente un spectre antifongique élargi, il doit être utilisé avec prudence car il présente beaucoup d'interactions et d'effets indésirables potentiellement graves.

C'est un inhibiteur puissant du CYP3A4, il est donc contre indiqué avec la rifampicine (antibiotique largement utilisé dans les infections ostéoarticulaires), l'efavirenz et le ritonavir (traitement utilisé dans l'infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)), le voriconazole augmentant significativement leurs concentrations, et ceux-ci diminuant les concentrations de voriconazole (26). L'association à des médicaments à marge thérapeutique étroite comme les immunosuppresseurs ou certains antiépileptiques doit être réfléchi, évaluée. Le suivi thérapeutique pharmacologique des substrats à marge thérapeutique est fortement recommandé si aucune autre alternative antifongique n'est disponible.

Le voriconazole est associé à un allongement de l'intervalle QTc et à une toxicité hépatique nécessitant une surveillance des marqueurs hépatiques. En outre, une importante toxicité cutanée lui est attribuée, notamment des cas de phototoxicité, carcinomes épidermoïdes cutanés et d'autres effets cutanés graves et potentiellement mortels (syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome) (26).

(3) Autres triazolés :

Les autres triazolés présents dans les thérapies antifongiques sont l'isavuconazole, l'itraconazole et le posaconazole. L'itraconazole n'étant que peu actif sur les biofilms et nécessitant une surveillance lors du traitement, est peu utilisé (27). Le posaconazole est surtout utilisé dans le traitement relais *per os* des ostéomyélites à Mucorales, après stabilisation par Ambisome® (10).

L'isavuconazole, quant à lui est une molécule prometteuse car elle est active *in vitro* et *in vivo* sur *Aspergillus spp* et présente un profil plus sécuritaire que le voriconazole. Il faudrait à l'heure actuelle, plus de données sur le sujet pour établir un plan de traitement référent (28).

b) Les Echinocandines :

Il existe trois molécules utilisées en médecine humaines : la caspofungine (CANCIDAS®), la micafungine (MYCAMINE®) ou l'anidulafungine (ECALTA®).

Leur mécanisme d'action se traduit par l'inhibition compétitive concentration dépendante de la synthèse des polymères β -(1,3)-D-glucane entraînant par la suite la lyse cellulaire fongique. Ce β -(1,3)-D-glucane n'est pas présent dans la membrane cellulaire des mammifères.

Elles possèdent une action fongicide sur *Candida* spp et ont démontré une efficacité sur les biofilms de ce dernier, équivalente à l'amphotéricine B. Elles possèdent aussi une action fongistatique sur *Aspergillus* spp en inhibant de façon importante la croissance active des filaments mycéliens (3,29,30).

En pratique, les echinocandines sont assez récentes et ne sont disponibles que sous formulation IV ce qui complique leur utilisation en ambulatoire, associée à leur mode de dispensation uniquement hospitalier et nécessitant donc une hospitalisation à domicile. En outre, leur utilisation à long terme exposerait à un risque accru de tumeurs hépatocellulaire avec altération hépatocytaire ce qui oblige une surveillance hépatique lors du traitement (30).

Cependant, des études récentes ont montré que le taux de rémission était supérieur avec les échinocandines plutôt que le fluconazole, lorsqu'elles étaient associées à une révision chirurgicale. Cette différence serait expliquée par leur action sur les biofilms à *Candida* (29). Des études approfondies sur le sujet seraient nécessaires afin d'établir la meilleure stratégie thérapeutique.

c) Polyènes : amphotéricine B et ses formulations

L'amphotéricine B est un antibiotique antifongique de la famille des polyènes macrocycliques, produit par une souche de *Streptomyces nodosus*. Il possède un large spectre fongique, actif sur la plupart des *Candida*, *Aspergillus*, Mucorales et la plupart des champignons dimorphiques (3). De plus, il a démontré une activité forte sur les formes de *Candida albicans* intégrés dans des biofilms (31). C'est donc le deuxième antifongique le plus utilisé après les azolés ainsi que le premier choix de traitement dans les IFOA à mucorales (3,24,32).

Son activité fongicide et fongistatique se traduit par sa faculté à se lier à l'ergostérol, empêchant son incorporation dans la membrane cellulaire fongique,

entraînant la mort de la cellule. Il présente une spécificité pour l'ergostérol mais à haut dosage, il peut aussi se lier au cholestérol, composant principal de la membrane des cellules humaines (33).

Il est disponible sous deux formes : Amphotéricine B désoxycholate (AmBd) ou Fungizone® et Amphotéricine B liposomale (AmBl) ou Ambisome®. A noter que seules les formes IV sont utilisées pour le traitement des IFOA car la forme orale n'est pratiquement pas absorbée par la muqueuse digestive (34).

L'AmBd n'est pratiquement plus utilisée en raison de sa toxicité et de son manque de spécificité concernant les lipides fongiques par rapport à la forme liposomale. En effet, l'AmBd présente une toxicité dans les tissus où il s'accumule préférentiellement : le rein et le foie. Une toxicité rénale et notamment tubulaire est donc redoutée, avec un fort risque d'hypokaliémie pouvant entraîner des arrêts cardiorespiratoires. Les marqueurs hépatiques sont à surveiller car il existe un risque de cytolyse hépatique, et un suivi hématologique par numération formule sanguine (NFS) sera prescrit pour surveiller le risque d'anémie (et de pancytopenie mais nettement moins fréquent) (35).

L'Ambisome® quant à lui présente une toxicité extrêmement réduite par rapport à la forme non liposomale. Il conviendra toute fois de surveiller les marqueurs rénaux, hépatiques et hématologiques car cette toxicité n'est pas nulle et il arrive souvent que son administration entraîne une insuffisance rénale chez le patient. Son action ciblée est possible grâce aux liposomes encapsidant l'amphotéricine B, extrêmement stables en solution aqueuse et se distribuant fortement au niveau tissulaire. Ce n'est qu'une fois que les liposomes adhèrent de manière spécifique à la membrane fongique, qu'ils libèrent l'amphotéricine B. Celui-ci peut, à son tour, agir spécifiquement sur la membrane fongique (33,36).

La prescription de l'amphotéricine B doit être faite de manière précautionneuse. En effet, l'erreur de transcription informatique de l'amphotéricine B liposomale (forme la plus couramment utilisée) vers l'amphotéricine B désoxycholate, première à apparaître dans l'ordre alphabétique des logiciels de prescription expose à de graves surdosages. L'Ambisome® est effectivement prescrite à la posologie de 3 mg/kg de poids corporel contre 0.3 mg/kg pour le Fungizone®. Une administration de 3mg/kg de Fungizone® expose à un risque d'arrêt cardiaque sur torsade de pointes non récupérable.

d) Durée du traitement :

Les durées de thérapie sont très variables dans le traitement des IFOA. Les traitements IV sont souvent instaurés en premier pour avoir un impact rapide sur l'infection en attendant l'identification de la souche. Cependant, cette voie d'administration n'étant pas pratique, elle est utilisée sur maximum 10 jours pour laisser place à la voie per os (PO) une fois la souche connue. S'il n'y a aucun matériel exogène, le traitement antifongique se poursuit en moyenne sur 6 semaines, tandis qu'avec matériel orthopédique, il est maintenu pour une durée de 3 mois minimum. Néanmoins, une durée supérieure est parfois nécessaire lors de lourdes infections avec de multiples germes et de graves comorbidités, prolongeant les traitements jusqu'à consolidation totale.

e) Prophylaxie :

La prophylaxie n'est pas recommandée pour les IFOA dans la population générale car ce type d'infection est très rare, or les traitements antifongiques ne sont pas anodins. La question peut se poser pour les hôtes immunodéprimés à haut risques subissant une chirurgie primaire ou de révision. Cependant, il n'existe actuellement aucune directive sur ce sujet (18).

La prophylaxie préopératoire, quant à elle, est d'une importance capitale et les modalités doivent différer selon la souche mise en cause. Par exemple, la désinfection cutanée et des muqueuses est cruciale pour la prévention des infections à *Candida spp*, tandis que la stérilisation du site chirurgicale et la prévention de la contamination environnementale l'est pour *Aspergillus* et autres types de moisissures (6,37).

2. Traitements chirurgicaux :

En complément du traitement antifongique, un traitement chirurgical est obligatoire pour espérer une guérison (24).

Il existe plusieurs solutions chirurgicales dans le traitement des IFOA : Le DAIR (Débridement, Antibiotique, Rétention des Implants), la révision en une étape et la révision en deux étapes, la procédure de Girdlestone lors d'infection de la hanche, la révision en trois étapes, l'amputation et l'arthrodèse (24).

Par manque de donnée probante, la référence absolue des prises en charge chirurgicales des IFOA se cale sur celle des infections ostéo-articulaires bactériennes qui est la révision en deux étapes.

La révision en deux étapes consiste en l'ablation de la prothèse suivie de l'excision des tissus infectés. On procède ensuite au lavage et à l'instillation de la zone pour poser un écarteur en ciment modelé pour l'articulation. Le ciment utilisé peut être chargé en agents antimicrobiens. L'imprégnation d'antibiotiques est essentielle pour le bon déroulement de l'opération, mais l'ajout d'antifongiques reste encore controversé notamment sur le choix de la molécule et la quantité. Cela nécessiterait plus de recherches. Dans un second temps, le patient reçoit une nouvelle chirurgie afin de poser un nouvel implant. L'intervalle de temps entre les deux chirurgies est à discuter mais il convient de traiter correctement l'IFOA avant de réimplanter une prothèse (29,38–40).

La révision en une étape réduit le nombre d'interventions comparée à celle en deux étapes. La réimplantation de prothèse se fait lors de la même chirurgie, ce qui est moins lourd pour le patient, apporte une diminution du séjour hospitalier et une réduction du coût pour le système de santé. Cependant, le manque de donnée et de fiabilité des études ne permet pas d'assurer l'efficacité de la révision en une étape ce qui selon certains auteurs contre indiquerait l'opération (32,39,41).

Le DAIR et la procédure de Girdlestone présentent des résultats plus mitigés et ne sont donc pas conseillés (9,29). La procédure de Girdlestone est une procédure de sauvetage. Elle consiste en l'ablation de la tête et du cou fémoral à l'aide d'une scie à os. Elle est indiquée lorsqu'un remplacement total de la hanche ne peut être effectué lors par exemple d'une infection, de tumeurs ou chez les personnes âgées affaiblies. Cette procédure est simple, rapide et sécuritaire bien que l'extrémité du membre en soit raccourcie (42).

Les résultats selon les études sont très disparates. Par exemple, dans la méta-analyse de D.Grzelecki and co de juillet 2022, la stratégie en une étape présentait

75% de taux de réussite (21/28), la stratégie en deux étapes, 65,3 % (47/72), et le DAIR, 80 % (4/5) (43). *A contrario*, dans l'étude de L.Escola-Vergé, la révision en deux étapes permettait jusqu'à 100% de guérison, tandis que le succès de la révision en une étape n'a été rapporté que dans quelques cas. On remarque par ailleurs que la procédure DAIR présentait dans la majorité des cas un échec thérapeutique (29).

Ces disparités dans les résultats cliniques sont expliquées en grande partie par la complexité et la diversité des cas d'IFOA. Les traitements médico-chirurgicaux se doivent donc d'être adaptés au cas par cas et devraient tous être supervisés par un conseil pluridisciplinaire spécialisé dans les IFOA.

Au CHRU de Tours, Il est admis que les infections sur prothèse évoluant depuis plus de 4 semaines impliquent un changement total de la prothèse.

Classification d'Altemeier :

Concernant les infections, la classification d'Altemeier permet de répartir les interventions chirurgicales en fonction du risque de contamination et d'infection postopératoire. Elle se compose de quatre classes numérotées de 1 à 4, la classe 4 étant les chirurgies sales, les plus à risques d'infection. Les différentes classes sont expliquées dans l'annexe 3.

F. Germes retrouvés :

Plusieurs souches fongiques sont retrouvées dans les IFOA, souvent en fonction de la population, du type d'infection et de la localisation. La majorité des cas, tout confondu, est causée par le genre *Candida* et surtout *C.albicans*. On retrouve aussi *Aspergillus spp* donnant des IFOA chez les patients immunodéprimés avec souvent une porte d'entrée pulmonaire, les Mucorales, principaux germes retrouvés dans les infections fongiques invasives (IFI) post traumatiques, *Cryptococcus*, pourvoyeur d'ostéomyélite chez l'immunodéprimé, et bien d'autres genres nommés comme « atypiques ». Ces germes peuvent être classés en trois groupes comme dans le tableau suivant : les levures, les filamenteux et les dimorphiques (tableau I). Cela nous permettra simplement de les ordonner car il est difficile de les classer en fonction de leurs ordres tant cela change avec les nouvelles études phylogénétiques.

Ces souches fongiques peuvent être retrouvées seules ou en association avec d'autres souches fongiques, mais aussi en association avec des bactéries, la co-infection bactérienne pouvant se retrouver dans 60% des cas (43).

Tableau I: germes fongiques en cause dans les IFOA

Levure = unicellulaire	Filamenteux = moisissure = filamenteux
<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>
<i>albicans</i>	<i>fumigatus</i>
<i>glabrata</i>	<i>flavus</i>
<i>tropicalis</i>	
<i>parapsilosis</i>	<i>Scedosporium</i>
<i>non spp</i>	<i>profilans</i>
	<i>apiospermum</i>
<i>Cryptococcus</i>	
<i>neoformans</i>	<i>Fusarium incarnatum</i>
<i>gattii</i>	
	Mucorales
	<i>Apophysomyces spp</i>
	<i>Cunninghamella spp</i>
	<i>Lichteimia spp</i>
	<i>Mucor spp</i>
	<i>Rhizopus spp</i>
	<i>Saksenaea spp</i>
	<i>Alternaria alternata</i>
	<i>Penicillium spp</i>
Dimorphiques	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	
<i>Talaromyces marnefei</i>	
<i>Sporothrix spp</i>	

Les espèces en rouge sont les souches retrouvées dans l'étude

1. Levures :

Les levures sont des organismes unicellulaires présent sous forme de corps végétatifs appelés thalli qui peuvent s'allonger pour former des pseudofilaments. Leur reproduction se fait de manière asexuée par fission binaire ou bourgeonnement qui leur permettent de se développer rapidement en condition favorable. Une reproduction sexuée est possible selon certaines conditions, permettant ainsi le brassage génétique et l'émergence d'adaptation menant aux résistances.

a) **Genre *Candida* :**

Parmi les différents genres fongiques retrouvés dans les IFOA, le genre *Candida* est le plus fréquent (78% (17)), *Candida albicans* étant l'espèce majoritaire. Les autres espèces de *Candida* sont retrouvées en divers pourcentages selon les études : *C.parapsilosis*, *C.glabrata* et *C.tropicalis*. D'autres souches peuvent être retrouvées mais leur apparition est anecdotique (29).

Le genre *Candida* est très représenté en médecine humaine car il possède des caractères de virulence propices à son développement dans le corps humain (44):

- Propriétés adhésives : Ceci se fait grâce aux adhésines. Ce sont des protéines de parois codées par différents gènes et exprimées au niveau des parois cellulaires des hyphes ou pseudo-hyphes. *C.albicans* est considérée comme la souche la plus adhérente, suivie par *C.tropicalis*. Ces capacités de fixation s'opèrent autant sur une surface biotique qu'abiotique et représente la première étape de l'infection ainsi que de la formation de biofilms.
- Pénétration cellulaire par phagocytose : Les espèces de *Candida* sont capables de pénétrer les cellules phagocyteuses du système immunitaire (SI) et de résister par différents moyens à la phagocytose. Cela leur permet d'une part d'échapper au SI, mais aussi de se disséminer à travers l'organisme. La morphogénèse ou transition bourgeon-hyphe est un bon exemple : le *Candida* va acquérir la capacité de filamentation lui permettant de résister au SI et d'envahir les couches épithéliales de l'hôte.
- Enzymes lytiques : Le genre *Candida* possède tout un arsenal chimique à sa disposition afin d'échapper au SI, de détruire et de se nourrir au dépend des cellules de l'hôte :

- Hydrolases : destruction de la barrière épithéliale, du complément, des anticorps et des cytokines.
- Phospholipase : lyse cellulaire de l'hôte.
- Hémolysine : pénétration des hyphes dans les cellules de l'hôte et libération d'hème par les hématies. Apporte la source de fer nécessaire à la croissance fongique.

(1) *Candida albicans* :

C.albicans est une levure régulièrement retrouvée dans le microbiote humain. C'est un organisme commensal et saprophyte. Il est naturellement trouvé dans les muqueuses buccales, digestives et vaginales sans causer la moindre infection (45).

Bien que *C.albicans* soit considéré comme une levure, il possède aussi une forme filamenteuse appelée « hyphe ». Ce changement peut s'opérer grâce au thigmotropisme (croissance induite par le contact) de certaines cellules de l'hôte et est associé à une augmentation de la pénétrance et à sa pathogénicité (46,47).

C.albicans possède un génome diploïde et se reproduit par clonage. On a longtemps cru que c'était son unique mode de reproduction. Mais le séquençage de toutes les souches connues de *C.albicans* a démontré une forme de reproduction parasexuée, différente de la méiose par sa fusion nucléaire suivie d'une perte concertée de chromosome afin de revenir à l'état diploïde : preuve qu'un flux génétique existe chez ces levures (48). Ce type de reproduction contribue à la diversité génétique et donc à l'adaptation du pathogène à son environnement ainsi qu'à l'éradication de mutations délétères (49).

Bien que *C.albicans* soit commensal, il peut s'avérer être un pathogène très agressif autant chez les individus en bonne santé que chez les hôtes immunodéprimés ou affaiblis (traitements antibiotiques, traitements immunosuppresseurs, chirurgie lourdes, accident de la voie publique (AVP)...). Il est d'ailleurs la deuxième espèce fongique la plus pourvoyeuse d'infections dans le monde et se classe dans les quatre genres les plus mortels (49). Il est très fréquent de développer des candidoses buccales aussi appelées « muguets » ou des candidoses vaginales. Il est d'ailleurs estimé que 75% des femmes auront au moins une fois une candidose vaginale dans leur vie. Une candidose intestinale est plus rare et se retrouve chez les patients immunodéprimés (46).

Concernant les IFOA, la voie d'infection privilégiée est la dissémination hématogène : une brèche de la muqueuse lors d'une opération permet au

macromycète de pénétrer dans le système sanguin de l'hôte et de se disséminer dans tout l'organisme. C'est pourquoi l'ostéomyélite à *Candida* est poly-osseuse dans 8 cas sur 10 avec l'articulation concomitante infectée (3). Une brèche physique n'est pas forcément nécessaire pour la dissémination de *C.albicans*. En effet, il est fréquent qu'une translocation à travers la muqueuse intestinale se réalise par l'intermédiaire des Cellules microfold (Cellules M), des cellules épithéliales situées en regard des formations lymphoïdes de la muqueuse intestinale, et spécialisées dans l'endocytose de molécules et de micro-organismes. Seule la forme filamenteuse du champignon est capable de pénétrer ces cellules et de résister à la phagocytose grâce notamment à la formation d'hyphe. Cette translocation est favorisée par la rupture de l'homéostasie du microbiote intestinale menant à une forte infestation par *C.albicans*, l'altération de la barrière muqueuse et la neutropénie (47).

(2) *Candida parapsilosis* : (3,50,51)

Depuis 2006, *C.parapsilosis* est devenu la deuxième espèce la plus pourvoyeuse de candidémie, devançant *C.glabrata* (50). Bien qu'il soit moins virulent que *C.albicans*, il s'agit de l' espèce de *Candida* dont l'incidence a le plus augmenté depuis 1990 (51).

Contrairement à *C.albicans*, il n'existe que sous forme de levure ou sous forme rare pseudo-hyphale mais ne peut former de vrais filaments (50).

C.Parapsilosis possède un réservoir qui n'est pas strictement humain. On peut le retrouver chez les animaux domestiques, les insectes, les sols et les environnements marins. On le retrouve aussi sur le matériel chirurgical et les dispositifs médicaux contaminés. Il a tout de même une prédominance au niveau des mains humaines et surtout de la partie sous-unguéale. Il est donc manuporté ce qui explique sa transmission horizontale lors des infections. Il est d'ailleurs l'une des principales causes fongiques d'infection sur cathéter et se retrouve très souvent sur les lignes de nutrition parentérales. Sa voie d'infection principale est donc par inoculation directe lors de geste entraînant une brèche cutanée (cathéters, infiltration...). On le retrouve souvent dans les bursites à *Candida*, ce qui est cohérent avec la voie d'infection par inoculation directe (3).

Il est important de noter que *C.parapsilosis* présente une résistance intrinsèque à la caspofungine, nouvel antifongique de plus en plus utilisé pour traiter les biofilms à *Candida*. Le mécanisme de résistance n'est pas bien clair mais il semblerait que « des différences structurelles dans les composants de la paroi cellulaire, une affinité réduite pour le complexe protéique de la glucane synthase ou une

différence dans son réseau de régulation peuvent en être responsables »(50). Cette sélectivité expliquerait donc l'augmentation observée de cas d'infection fongique à *C.parapsilosis*.

(3) Candida.glabrata :

C.glabrata présente une incidence croissante à travers le monde sensiblement identique à *C.parapsilosis* avec qui il se bataille la deuxième place derrière *C.albicans*. Cependant, la morbi-mortalité de *C.glabrata* est préoccupante. Oscillant entre 40 et 60%, elle est en partie expliquée par les populations touchées et ses mécanismes de résistances aux défenses de l'hôte et aux traitements (52).

C.glabrata présente une particularité génomique : ses cellules sont haploïdes et se reproduisent de façon asexuée uniquement, par division mitotique asymétrique ou bourgeonnement. Les cellules filles ainsi produites sont phénotypiquement différentes ce qui favorise la survenue de mutations. La cellule mère, elle, reste la même assurant une protection vis-à-vis de mutations délétères. Le vieillissement de ces cellules entraîne un agrandissement cellulaire et un durcissement de la paroi leurs conférant une résistance à la phagocytose (53).

Contrairement à *C.albicans*, *C.glabrata* ne possède pas de forme filamenteuse, nécessaire à la pathogénicité des Candida. Sa pathogénicité est expliquée plutôt par une absence de réaction forte du système immunitaire, une extrême adhérence de parois et une résistance élevée au stress oxydatif ainsi qu'aux environnements défavorables résultant à une résistance à la phagocytose. Il est également capable de créer des biofilms sur les substrats abiotiques, en particulier les cathéters et les matériaux implantés (52).

On peut retrouver des levures dans l'environnement (feuilles, fleurs, eaux, surfaces...) mais il est surtout présent dans la flore saine épithéliale humaine (bouche, tube digestif, vagin, peau). Il est un pathogène opportuniste qui ne va toucher que les immunodéprimés tels que les patients atteints du VIH au stade du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), les patients sous chimiothérapie, traités pour une greffe, etc. Ces patients sont souvent traités par prophylaxie antifongique à base de fluconazole. Or, *C.glabrata* présente une résistance intrinsèque aux azolés favorisant la sélection de cette espèce dans cette population. Cette résistance est due à la surexpression de la cible, l'enzyme stérol 14 α -déméthylase du CYP450, et à la présence de pompe à efflux de la famille des superfacilitateurs majeurs (MFS) et de l'ATP-Binding Cassette (ABC) (53). Ces résistances sont intrinsèques mais peuvent aussi être favorisées par la prophylaxie comme l'a démontré Jensen R.H and co en 2016 (54).

Pour le moment, les traitements à base d'échinocandines, en particulier la caspofungine, et d'Amphotéricine B liposomale semblent être efficaces et ne pas présenter de résistance (seulement 4% pour la caspofungine). Mais le risque de mutation protectrice est très élevé, notamment au niveau des acides aminés critiques de la β -D-glucane synthase, cible des échinocandines. Ceci incite à l'élaboration d'une gestion efficace et rapide, tant en termes de diagnostique que de traitements (52).

(4) Candida tropicalis :

Candida tropicalis est considérée comme la 2^{ème} souche la plus virulente après *C.albicans* (44). Son taux de mortalité oscillant entre 40 et 60%, ses capacités de résistance aux azolés et sa tendance à créer des biofilms en font une souche redoutée en médecine humaine (55).

C. tropicalis possède un génome diploïde avec une reproduction asexuée prédominante, mais à l'instar de *C.albicans* dont elle est très proche génétiquement, elle est capable d'une reproduction sexuée. Cette reproduction se fait entre deux cellules appelées MTL α (Mainting-type-like) et MTL α formant des cellules tétraploïdes qui, après une perte concertée de chromosomes, reviennent à l'état diploïde. Ceci confère à la levure une grande capacité d'adaptation et de mutation (44,55).

C.tropicalis n'est pour le moment pas une souche très représentée dans les IFOA (29). Cependant, en fonction des sites d'infection, elle peut représenter la deuxième souche par ordre décroissant d'apparition (3). Elle est donc à surveiller d'autant plus que c'est une souche qui possède grâce à sa capacité de filamentation, tous les facteurs de virulence mentionnés ci-dessus, ainsi qu'une acquisition de résistances aux antifongiques, et notamment au fluconazole, très élevée, que ce soit pour les souches présentes chez l'homme ou dans l'environnement (44,56).

b) Genre *Cryptococcus*

Le genre *Cryptococcus* comprend seulement deux espèces dans la médecine humaine : *C.neoformans* et *C.gattii*. La première est historiquement associée à l'infection chez le patient VIH positif au stade SIDA, tandis que la deuxième affecte le patient immunocompétent. Ce sont toutes deux des levures encapsulées (57,58).

L'homme est régulièrement exposé aux basidiospores de *Cryptococcus* de par leur présence dans les sols, les fientes d'oiseaux ou le lait avarié (3,57). Ceci n'entraîne généralement aucune infection et le basidiomycète peut rester des années dans les voies respiratoires sans causer le moindre symptôme (59). Cependant, en fonction de l'inoculum, des facteurs de virulence de la souche ou du statut immunitaire de l'hôte, le micromycète peut pénétrer les poumons du patient et entraîner une cryptococcose disséminée (3).

On estime à 1 million le nombre de cas de cryptococcoses signalés dans le monde avec une mortalité oscillant entre 12-20% malgré les traitements (57,58). Cette mortalité chez le patient atteint par le VIH avoisine même les 100% dans les 2 semaines si aucun traitement spécifique n'est mis en place (58). Cette maladie est donc d'une importance majeure dans les endroits où le VIH n'est pas bien contrôlé.

La porte d'entrée est presque exclusivement pulmonaire (il existe quelque cas d'inoculation directe mais cela est anecdotique (3,60)). La levure va se disséminer du site pulmonaire jusqu'au système nerveux central (SNC) entraînant une méningite. Les infections ostéo-articulaires ne représentent que 10% des cryptococcoses disséminées et les cryptococcoses squelettiques primaires sont extrêmement rares. Si bien que si une cryptococcose squelettique est découverte, il est absolument nécessaire de vérifier l'absence de germe dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (3,57). Les vertèbres représentent les os les plus touchés et l'arthrite septique est rare voire absente (3).

Le diagnostic repose sur l'histopathologie des tissus infectés avec la présence de levures entourées d'un halo, et sur la détection d'antigène dans le LCR (3,58). Une fois l'infection cryptococcique déterminée, il est recommandé de traiter le patient immunodéprimé. Concernant le patient immunocompétent avec peu ou pas de symptômes, la question peut se poser (58).

Les recommandations actuelles concernent surtout les patients immunodéprimés atteints par le VIH et sont transposables aux receveurs d'organes et autres patients au statut immunitaire défaillant (3). Il est utilisé le concept d'induction, de consolidation et de suppression avec diverses molécules.

En phase d'induction, on préfère l' AmBdl (0,7–1,0 mg/kg par jour IV) associé à la flucytosine (100 mg/kg par jour) pendant 2 semaines suivi d'une consolidation par fluconazole 400mg/j pendant minimum 8 semaines. Pour la phase de suppression, on utilise majoritairement le fluconazole à 200mg/j, possiblement suppléé par l'itraconazole au même dosage, pendant un minimum de 12mois (3,57,58). Les durées et les molécules sont à adapter à chaque patient.

Plusieurs facteurs peuvent améliorer la survie lors d'une infection cryptococcique disséminée notamment la surveillance de la pression intracrânienne, de la réponse au traitement en contrôlant les marqueurs d'infection, ainsi que la restitution immunitaire de l'hôte (57,58). Sur ce dernier point, il est important de noter qu'un syndrome inflammatoire de restitution immunitaire (IRIS) peut survenir lors du rétablissement immunitaire allant jusqu'au décès du patient si celui-ci n'est pas prise en compte. Les corticoïdes sont le principal traitement des formes grave d'IRIS et le traitement antifongique doit être poursuivi (58,61).

2. Moisissures :

Les moisissures sont des micromycètes pluricellulaires formant des filaments ramifiés appelés thalles ou hyphes. Elles sont présentes de façon ubiquitaire dans l'environnement où elles survivent de manière saprophyte. Leur mode de reproduction asexuée se fait par l'intermédiaire de spores, appelées conidies ou sporocystes en fonction des genres, relarguées dans l'environnement (eau, air) (62). C'est en inhalant ces spores que l'hôte va se contaminer

a) *Genre Aspergillus :*

Aspergillus spp est un pathogène bien connu en médecine humaine. Le genre regroupe une quarantaine d'espèces agressives, en particulier envers les personnes immunodéprimées (corticostéroïdes, neutropénies...) et les personnes avec une maladie respiratoire chronique ou aigue (3,63,64). Ce champignon est habituellement retrouvé dans les sols ou végétaux en décomposition où il se développe de manière saprophyte (64).

Pendant très longtemps, la communauté scientifique pensait que sa reproduction n'était qu'asexuée : le champignon forme un mycélium, ensemble de cellules, composé d'un stipe puis d'un conidiophore portant les phialides qui produisent les conidies. Ces conidies sont les spores d'*Aspergillus* qui seront émises dans l'environnement et qui pourront contaminer les sols et les eaux. Après germination, ces conidies formeront à leur tour des filaments et d'autres conidiophores (64,65). Il a été découvert depuis peu un cycle sexué grâce à une recombinaison méiotique afin de former un cléistothèce contenant les ascospores. Ce type de reproduction est marginale et ne peut se faire que dans la nature (64).

L'homme se contamine la plupart du temps en respirant les spores présentent dans l'environnement (environ 500 à 5000 spores inhalées par jour !) (64). La grande majorité est aéroportée mais il est possible de se contaminer par l'intermédiaire d'eau contaminée pendant une douche par exemple (63,64). Une fois dans les poumons, la spore est détruite par le système immunitaire, n'entraînant aucun trouble. Chez un hôte immunodéprimé, *Aspergillus* ne subit pas cette dégradation par le système immunitaire et peut produire des hyphes capables d'envahir les tissus de l'hôte (64). Les facteurs de prédispositions immunitaires comprennent les traitement immunosuppresseurs comme les corticostéroïdes, les neutropénies et les déficiences immunitaires primaires avec

en première ligne la granulomatose septique chronique, une maladie liée à l'X entraînant une incapacité des polynucléaires neutrophiles (PNN) à phagocyter (8,66).

La voie de dissémination majoritaire à partir des poumons est la dissémination hémotogène. On la retrouve dans 44% des cas (3,8). De cette façon, une infection poly-osseuse est souvent retrouvée avec les vertèbres, les côtes et le crâne comme sites préférentiels. *A contrario*, les os longs sont rarement touchés (3). L'infection vertébrale s'en suit dans près de la moitié des cas d'une spondylodiscite pouvant entraîner une compression de la moelle épinière (47% des cas) avec des symptômes neurologiques associés chez 19% des patients (8).

On retrouve l'infection contiguë dans 32% des cas ce qui représente la seconde voie d'infection majeure. Cette infection contiguë est souvent en cause dans l'ostéomyélite crânienne (68%). Le foyer débute avec une otite externe maligne, otite moyenne ou mastoïdite à *Aspergillus* et se répand aux os du crâne. Il est possible qu'une chirurgie antérieure ou un traumatisme entraîne aussi l'apparition d'un foyer aspergillaire. En outre, l'infection costale et sternale, souvent chez l'enfant en raison d'une immunodéficiência primaire telle que la granulomatose septique, est aussi basée sur l'infection contiguë. Enfin, une inoculation directe est possible et se produit dans 23% des cas, lors de chirurgie primaire ou d'accidents traumatiques (3,8).

Selon l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA), le voriconazole doit être utilisé en première ligne lors des infections invasives à *Aspergillus*, devant l'amphotéricine B (67). Cependant, selon plusieurs études, les réponses aux traitements par voriconazole, itraconazole et amphotéricine B étaient similaires et l'utilisation d'une thérapie combinée n'apportait pas de résultats significativement différents dans l'IFAO à *Aspergillus* (8,68). Cette directive se base surtout sur le profil plus sécuritaire du voriconazole comparé à l'amphotéricine B (68). Une différence significative sur la résolution complète peut être observée lors d'association de traitements médicaux et chirurgicaux comprenant le débridement, l'amputation ou le drainage, avec en outre une diminution des rechutes (8,68). Toujours selon l'IDSA, la durée de traitement doit être comprise entre 6 à 8 semaines mais les données sont insuffisantes et les durées sont souvent établies de manière personnalisée et plus longue que la recommandation (8,68).

b) Ordre des Mucorales

L'ordre des Mucorales comprends de très nombreux genres et espèces saprophytes des sols et matières en décomposition (3,69). Une trentaine de germes sont connus en médecine humaine. Le pronostic est très sombre lors de leur découverte, en particulier chez les patients immunodéprimés (10). En effet, on estime une mortalité comprise entre 20 et 50% et ce, malgré les traitements (70). Heureusement, avec une incidence d'environ 1.7 cas / 1 000 000 habitants, cela en fait une infection très rare (3).

Les genres retrouvés lors d'IFOA sont, par ordre décroissant de cas, *Rhizopus spp*, *Apophysomyces elegans*, *Mucor spp*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Lichtheimia corymbifera* et *Saksenaea vasiformis*. Quelle que soit l'infection, un seul germe mucorale est retrouvé (3,10).

La forme majoritaire de mucormycose est rhinocérébrale et touche plus fréquemment les patients immunodéprimés ou avec un diabète non contrôlé. Cependant, des atteintes cutanées, pulmonaires ou disséminées ne sont pas rares, surtout chez les grands brûlés ou les patients traumatiques notamment suite à un AVP (70–72). Ces infections sont surtout dominées par des nécroses tissulaires impliquant des traitements chirurgicaux à répétitions. De plus, l'envahissement artériel par le champignon fragilise les vaisseaux, pouvant entraîner des chocs hémorragiques, et augmente le risque de thrombose (70,71).

Le diagnostic précoce est primordial dans ce genre d'infection car il y a une destruction très rapide des tissus, surtout au niveau cérébral, pulmonaires et des sinus (10). L'infection osseuse, très rare, est plus indolente mais peut quand même causer une destruction de l'os pouvant entraîner une amputation. Malgré cela, le délai médian de diagnostic est long, environ 60 jours avec une fourchette de 10 à 180 jours selon les études (10). Cette destruction osseuse peut être retrouvée avec l'imagerie, pouvant orienter le diagnostic, mais la culture et surtout l'histopathologie du prélèvement des tissus infectés sont primordiales. Cette dernière permet de mettre en évidence la présence d'hyphes spécifiques à angles droits, et ceci malgré des cultures négatives (3,70).

L'inoculation directe est la forme d'IFOA à Mucorales majoritaire représentant 56% des cas (3,10). Le patient s'infecte lors d'un AVP ou à la suite d'un traumatisme à plaie ouverte ou à une perforation en contact avec l'environnement, les Mucorales étant des moisissures ubiquitaires des sols. Les os longs sont plus souvent touchés lors de ces infections (10). Il est possible de retrouver des disséminations hématogènes (24% des cas). Elles représentent la forme basique des mucormycoses non osseuses, prédominantes chez les immunodéprimés. Cette

dissémination est favorisée par le caractère angio-invasif du genre *Mucorale*. Dans ces cas-là, une grande variété d'os pourra être touchée (3,10).

Un traitement précoce chirurgical et médical est obligatoire lors de ce genre d'infection si on souhaite une issue favorable. L'amphotéricine B à forte dose est le seul antifongique utilisé en pratique bien qu'un relai par voie orale par posaconazole pour l'entretien soit possible (3,10,70). Le débridement représente la stratégie chirurgicale la plus utilisée (38%), suivi par la greffe osseuse réparatrice lors de la destruction osseuse (21%), l'amputation (15%) et l'excision complète (15%) (10). De plus, des instillations locales d'amphotéricine B pourraient permettre un meilleur contrôle de l'infection lorsque la diffusion de la molécule serait réduite à cause d'une nécrose tissulaire (70).

c) *Scedosporium spp* :

Le genre *Scedosporium* représente des champignons filamenteux colonisant de façon omniprésente les sols, les eaux usées et polluées, en particulier par l'activité humaine, telle que l'agriculture. Il est d'ailleurs rarement retrouvé dans les zones non polluées. (73,74) Deux espèces sont responsables des infections humaines : *Scedosporium apiospermum* et *Scedosporium profilans*, nouvellement appelée *Lomentospora profilans*. (3,73)

Ces micromycètes présentent une très grande résistance aux milieux sélectifs car ils sont capables de se développer à différentes températures allant jusqu'à 42°C, supporter des environnements en anaérobiose strict et assimiler un grand panel de nutriments. (73)

Au cours des dernières années, un grand nombre de cas ont été décrits dans la littérature médicale, et cela de façon croissante. La colonisation est souvent pulmonaire, favorisée par l'immunosuppression et les maladies pulmonaires préexistantes (tuberculose, mucoviscidose, cancer...), puis peut se disséminer à travers l'organisme pour causer de infections cardiaques, méningées, cutanées, osseuses, etc. (73)

Scedosporium spp est impliqué dans un autre type d'infection : l'eumycétome. C'est une infection des tissus mous (derme, tissus conjonctif), des articulations et des os, causée par un champignon. Elle touche particulièrement les populations rurales, plus fréquemment exposées aux traumatismes accidentels mineurs (écharde, épines) avec les pieds nus ou autres parties du corps (membre supérieur, visage, crâne). Trois signes sont recherchés pour le diagnostic : une tuméfaction, des sinus de drainage et une extrusion de grains pâles. (73,74)

Il est important de bien choisir les molécules dans le traitement des infections à *Scedosporium*. En effet, les echinocandines et l'amphotéricine B lyposomale présentent des concentrations minimales efficaces (CME) bien trop élevées pour être utilisées avec succès chez l'homme. (73) La meilleure formulation consisterait en l'association de voriconazole et de terbinafine, les autres azolés présentant des CME plus importantes. (73,75) Un traitement chirurgical agressif comportant un débridement important et/ou une amputation s'avère très souvent nécessaire. (73)

d) *Alternaria spp* :

Le genre *Alternaria* regroupe une cinquantaine d'espèces. Ce sont des moisissures dématiacées de la famille des ascomycètes présentes de façon ubiquitaire dans l'environnement, les sols, les eaux et l'air. (76)

Sa présence dans l'environnement est liée aux végétaux dont il est considéré comme phytopathogène majeur, une notion à nuancer car il vit aussi en symbiose endophyte, vivant à l'intérieur de nombreuses plantes sans provoquer de symptôme. (77) En médecine humaine il est responsable de nombreuses allergies pulmonaires, causées par ses spores aéroportées présentes en grandes quantités dans l'air. (76)

Il peut aussi causer des infections cutanées sévères à la suite d'une inoculation directe souvent post-traumatique, en lien avec sa présence dans les sols. Ce type d'infection touche majoritairement les patients immunodéprimés. (78) On le retrouve aussi isolé lors de phéohyphomycose articulaire, IFOA causées par des champignons mélanisés, *Alternaria alternata* est la seule espèce isolée pour ce genre d'infection. (3)

Les traitements utilisés contre *Aletrnaria spp* sont les azolés et particulièrement le voriconazole, souvent associé à la chirurgie pour éviter les récives. (78)

e) *Fusarium incarnatum* :

Fusarium incarnatum fait partie des moisissures mycéliennes classées comme hyphomycètes ou moisissure hyaline, à l'instar de *Scedosporium spp.* Il est omniprésent dans l'environnement, les eaux polluées et la matière organique en décomposition. Il est capable de provoquer des maladies chez des plantes, les animaux et les humains. En médecine humaine, les infections ostéo-articulaires à *F.incarnatum* se traduisent la plupart du temps par une inoculation directe lors d'accidents de la route ou de blessures pénétrantes chez les personnes immunocompétentes. Concernant les patients immunodéprimés, la dissémination hématogène est favorisée avec la voie pulmonaire comme porte d'entrée(3,74).

Les hyphomycètes semblent présenter des résistances naturelles aux antifongiques. Le voriconazole et le posaconazole auraient une bonne efficacité, supérieure à celle de l'amphotéricine B selon des études sur leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI). L'itraconazole et l'isavuconazole ne seraient quant à eux pas efficaces, de même que les échinocandines, présentant une CMI bien trop élevée (74). Les interventions chirurgicales sont nécessaires : débridement, amputation et drainage, permettant une bonne survie chez les patients immunocompétents (3). Chez les personnes immunodéprimés déclarants une infection invasive à *Fusarium spp*, la mortalité est plus élevée malgré des traitements, mettent en avant l'importance d'une prophylaxie (74).

3. Dimorphiques :

Les champignons dimorphiques sont des champignons à la fois présents sous forme de moisissures filamenteuses et sous forme de levures unicellulaires. Ce dimorphisme s'exprime en fonction de la température et les différentes formes sont appelées téléomorphes. Les trois souches dimorphiques retrouvées dans la littérature sont *Histoplasma capsulatum*, *Talaromyces marnefei* et *Sporothrix spp*

Ces trois souches ne sont pas présentes dans les cas que nous avons relevés au CHRU de Tours, elles ne sont donc pas décrites dans cette thèse.

4. Diversité des germes

La plupart des IFOA ne sont pas des infections monopathogènes. Le nombre et la classification des germes dépend majoritairement de la voie d'infection et de la présence antérieure de traitements antibiotiques et antifongiques.

Les infections fongiques invasives résultantes d'une dissémination hématogène avec voie d'entrée très souvent pulmonaire et aboutissant en une IFOA ne présentent généralement qu'un seul germe fongique.

Les cas d'inoculation directe sont différents. Dans un contexte de chirurgie, l'IFOA est très souvent secondaire à une infection bactérienne. L'utilisation massive d'antibiotiques à large spectre et les reprises chirurgicales répétées favorisent alors les développements fongiques provoquant ainsi des co-infections bactériennes et fongiques. D'autres part, lors d'un traumatisme ou AVP, un grand nombre de germes fongiques et bactériens présents dans l'environnement sont directement inoculés, provoquant des co-infections.

Une co-infection fongique et bactérienne n'est pas rare et peut se retrouver en proportion variable en fonction des germes. Gameletsou et al (7) rapportent que 12% des 207 cas d'ostéomyélite à *Candida* recensés dans leur étude de 2012 sont des co-infections avec une bactérie, dont la bactérie majoritairement retrouvée est le *Staphylococcus aureus*. Concernant les ostéomyélites à *Aspergillus*, les bactéries co-cultivées en majorité, isolées dans une autre étude de Gameletsou et al de 2013 (8), étaient les *Staphylococcus spp*, suivies par les bacilles gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella pneumoniae* (8).

G. Les CRIOAc (79)

1. Définition

Les Centres de Références des Infections Ostéo-Articulaires complexes ont été mis en place en 2008 par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) faisant suite à la nécessité de proposer une prise en charge améliorée et homogénéisée des IOA devenant de plus en plus fréquentes.

Il s'agit d'un réseau d'établissements de santé, souvent des CHRU, qui possèdent une grande expérience des IOA avec la prise en charge de plus de 100 cas dans l'année. Ils sont regroupés en 7 régions : Nord et Nord-Ouest, Île-de-France, Ouest, Est, Auvergne et Rhône-Alpes, Sud-Ouest, Sud Méditerranée (figure 1). Il y a en tout 30 centres agréés : 9 centres référents ou coordinateurs et 21 centres correspondants repartis à travers l'hexagone afin d'améliorer la couverture géographique. Le CHRU de Tours fait parti des centres de référence coordonnateurs pour la région Ouest avec le centre de Rennes.

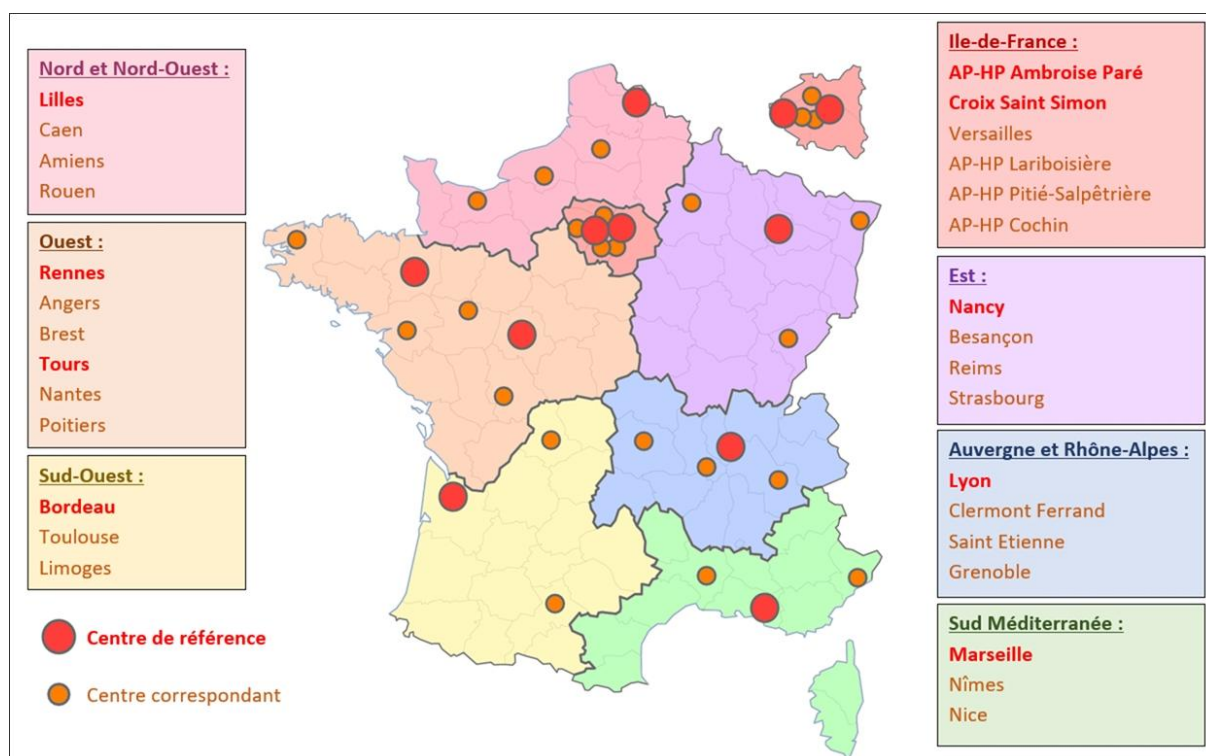


Figure 1: répartition des centres de CRIOAc en France selon Jamard Simon et co. en 2022

2. Les missions

La mission principale des CRIOAc est de donner un avis d'expert sur des cas d'IOA complexes. Pour cela, il a fallu homogénéiser les critères de complexité des IOA résumés ci-contre (4):

- **Critère chirurgical** : chirurgie complexe avec des gestes invasifs, majeurs ou une reconstruction osseuse ou prothétique.
- **Critère microbiologique** : résistances naturelles partielles ou totales des souches microbiotiques aux traitements.
- **Critère de terrain** : En rapport avec les patients : antécédents, traitements habituels, allergies aux traitements... pouvant entraîner des interactions médicamenteuses ou des contre-indications. Cela regroupe aussi les insuffisances d'organe (rénale, hépatique, immunosuppression...) entraînant des modulations de posologie ou même des contre-indications.
- **Critère d'échec** : précédent traitement qui n'aurait pas fonctionné

Une fois ces critères de complexité identifiés, les experts du CRIOAc vont organiser une réponse pour aider les professionnels de santé qui les ont sollicités. Leur avis se base sur une multitude de références, données centralisées dans un système d'information nationalisé sécurisé créé en 2012 et agréementé par la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL). 2000 à 5000 avis sont fournis chaque année par les professionnels des CRIOAc (21).

Cette base de données permet aussi aux CRIOAc de générer de nouvelles recommandations ou protocoles afin de standardiser les prises en charge des IOA classiques mais aussi de certaines IOA complexes.

La promotion de nouvelles recherches cliniques et le développement d'innovations technologiques font aussi partis des missions des CRIOAc. Cela se fait par le biais de leurs implications dans des essais cliniques multicentriques et par l'analyse de la base de données nationale.

Enfin, ils participent aux formations des professionnels de santé sur la prise en charge des IOA que ce soit dans les établissements de santé ou en université.

Toutes ces activités sont regroupées et transmises annuellement *via* un bilan d'activité mis à disposition par la DGOS.

3. Composition et organisation

Pour répondre à leurs missions, définies annuellement dans un contrat avec l'Agence Régionale de Santé (ARS), les CRIOAc sont formés par au moins, un praticien référent, porte-parole de l'établissement, et des référents orthopédistes, infectiologues et microbiologistes. Tous ces acteurs sont identifiés dans le contrat. De plus, un site chirurgical de référence est spécifié pour la prise en charge des situations complexes.

Pour qu'un cas d'IOA soit adressé au CRIOAc, le médecin transmet une fiche d'information standardisée avec le plus de données possibles : terrain, histoire orthopédique et infectiologique et données biologiques si celles-ci sont disponibles. Il est aussi possible que le CRIOAc organise une visite médicale au chevet du patient afin d'en connaître plus sur le cas.

Au moins deux fois par mois, les membres du CRIOAc se réunissent pour une réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP) afin de discuter des cas recensés. Cette RCP est composée au moins d'un chirurgien orthopédiste, d'un médecin infectiologue et d'un microbiologiste. Il est possible de compléter l'équipe avec d'autres spécialistes tels que des chirurgiens plastique et de reconstruction, des radiologues, des rhumatologues, ou tout autre professionnel apportant une expertise complémentaire.

Un résumé de la RCP est transmis au médecin ayant adressé le patient et une copie est enregistrée dans la base de données nationale, accompagné d'un résumé du cas (données démographiques et clinico-biologiques, caractéristique de l'infection, échec/réussite du traitement, critère de complexité).

Bien qu'aujourd'hui il existe peu de données sur l'impact des avis du CRIOAc sur la réussite des traitements, il est indéniable qu'ils sont des acteurs majeurs et indispensables dans la prise en charge des IOA complexes. De nombreux médecins se reposent sur leurs avis afin de traiter au mieux leurs patients.

II. Description d'une population dans un centre de référence

A. Patients et méthode :

Notre étude monocentrique rétrospective s'est portée sur les IFOA recensées au CHRU de Tours de 2014 à 2024. Les patients ont été sélectionnés sur la base de l'avis du CRIOAC comme infection ostéo-articulaire complexe avec au moins un germe fongique retrouvé (en culture ou par prélèvement).

L'inclusion s'est portée sur tous les patients hospitalisés en orthopédie ayant reçu au moins 48h d'antifongique par voie orale ou injectable ou patient venant en rétrocession pour un traitement antifongique oral ou intraveineux dans une indication ostéoarticulaire. Les patients mineurs, sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice ont été exclus.

Les données ont été extraites du logiciel Pharma®, ciblant les unités de rétrocession et les 3 unités de chirurgie orthopédique. Tous les patients ayant eu une prescription de la classe ATC J02 (antimycotiques à usage systémique) ont été extraits. Nous avons ensuite exclu les patients prenant un traitement oral en bain de bouche à base d'amphotéricine B, ainsi qu'un traitement en prophylaxie des infections fongiques invasives dans les suites d'une immunodépression. Les renseignements cliniques et les indications ont été retrouvées dans le dossier médical du patient, Millenium Cerner® et dans le logiciel Pharma® pour toutes les molécules hors de la tarification à l'activité.

Les données ont été analysées dans une base Excel de la Suite Office, les graphiques et tests statistiques réalisés à l'aide du logiciel Excel et de R Studio.

13 patients ont été inclus sur les 10 dernières années de recueil, pour 14 passages en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ils ont été notés de 1 à 13 et leur cas ont été résumés dans l'annexe 2. Le patient 1 et 1(bis) concerne la même personne. Il s'agit d'un cas particulièrement complexe. Pour la bonne compréhension et la praticité de l'analyse statistique, nous l'avons compté comme un patient mais deux cas. Seules les statistiques des caractéristiques démographiques ont été faites sur la base de 13 patients. Le reste des statistiques est basé sur 14 cas.

B. Résultats :

1. Caractéristiques démographiques

Parmi les 13 patients de l'étude, l'âge moyen était de 54.5 +/- 20.7 ans (22-87ans) pour un poids moyen de 80.5 +/- 16.7 kg, avec une prédominance d'homme (62%). La quasi-totalité des patients étaient en situation de surpoids et deux patients souffraient d'obésité selon l'échelle d'indice de masse corporelle (IMC) de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (80). Concernant les comorbidités, nous avons utilisé l'index de comorbidités de Charlson (ICC) pour les évaluer. L'ICC moyen était de 2.62 avec une grande fourchette (0-9). Seulement 4 patients étaient fumeurs. L'ensemble des données cliniques des patients est disponible dans le tableau II ci-dessous.

Tableau II: caractéristique démographique des 13 patients de l'étude

Caractéristiques	Nombre (%)
Age	
Moyen	54.5 ans
Ecart type	20.72
Min-max	22-87 ans
Sexe	
Hommes	8 (62)
Femmes	5 (38)
Poids (kg)	
Moyen	80.54
Ecart type	16.68
Min-max	62-127
IMC	
Moyen	29.13
Ecart type	6.48
Min-max	23.8-49.6

Comorbidités (ICC)	
Moyen	2.62
Ecart type	3.01
Min max	0-9
Tabac	
Fumeurs	4 (31)

2. Souches fongiques et bactériennes :

Sur les prélèvements bactério-mycologiques peropératoires, entre 1 et 10 germes ont été retrouvés, avec entre 1 et 3 germes fongiques. Deux patients avaient 3 germes fongiques, 1 patients avec 2 germes, le reste représentait des infections monofongiques. Le genre *Candida* était le plus représenté, présent dans plus de la moitié des cas (8/14), suivi par l'ordre des Mucorales (3/14) puis d'*Aspergillus fumigatus* (2/14) et des moisissures hyalines (3/14). *Alternaria spp* et *Penicillium spp* n'étaient présents que dans 1 cas seulement (tableau III)

Tableau III: résumé des germes fongiques retrouvés

Germes fongiques	
	Nombre (%)
1 pathogène fongique	11 (79)
>1 pathogène fongique	3 (21)
Candidas	8 (57)
<i>C.albicans</i>	3
<i>C.glabrata</i>	3
<i>C.parapsilosis</i>	1
<i>C.tropicalis</i>	1
Mucorales	3 (21)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2 (14)
Moisissures hyalines	3 (21)
<i>Scedosporium spp</i>	2
<i>Fusarium incarnatum</i>	1
<i>Alternaria spp</i>	1 (7)
<i>Penicillium spp</i>	1 (7)

Une poly-infection bactérienne était retrouvée chez 94% des cas de l'étude, *Staphylococcus spp* étant le genre majoritairement présent (5/13). La famille des Enterobacteriaceae : *Enterobacter spp* et *Klebsiella spp*, ainsi que le genre *Pseudomonas spp* étaient retrouvées dans trois cas chacun. *Escherichia Coli* et *Serratia marcescens* étaient retrouvés dans deux cas chacun et un grand nombre d'autres germes ont été en cause une seule fois (tableau IV). Jusqu'à 7 souches bactériennes ont été retrouvées simultanément chez un patient (Patient 1).

Tableau IV: résumé des bactéries en co-infection

Bactéries en co-infections	
	Nombre (%)
Nombres de cas	13 (93)
1 pathogène bactérien	6 (41)
>1 pathogène bactérien	7 (59)
<i>Staphylococcus</i>	5
<i>S.aureus</i>	2
<i>S.capitis</i>	1
<i>S.epidermidis</i>	1
<i>S.haemolyticus</i>	1
<i>Enterobacter spp</i>	3
<i>Klebsiella spp</i>	3
<i>Pseudomonas spp</i>	3
<i>Enterococcus spp</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Aerococcus urinae</i>	1
<i>Aerogenes hydrophila</i>	1
<i>Aeromonas veronii</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Clostridium sphénoïdes</i>	1
<i>Cutibacterium acnes</i>	1
<i>Lactobacillus spp</i>	1
<i>Morganella morganelli</i>	1
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1

3. Localisation et cadre d'infection.

Les zones infectées étaient en grande majorité au niveau du membre inférieur. Celles-ci représentaient 11 des 14 cas et comprenaient des infections à la hanche, au fémur, au tibia et au pied. 1 cas était localisé au niveau du membre supérieur, plus précisément au niveau de l'humérus et les 2 derniers cas étaient des infections du rachis. Seulement 4 des cas étaient des infections prothétiques, 2 pour le membre inférieur et 2 pour le rachis. Les 10 autres cas étaient sur des articulations natives (figure 2).

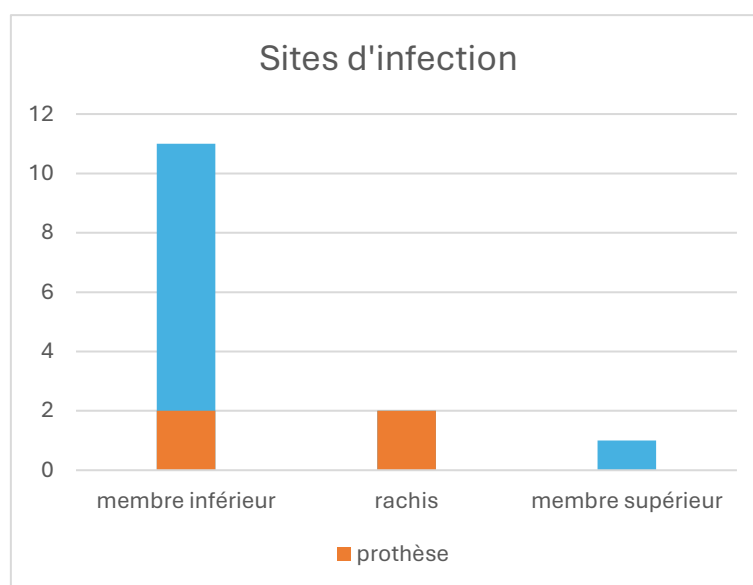


Figure 2 : représentation graphique du nombre d'infections selon leur localisation

Les cadres dans lesquels se sont déroulées ces infections sont peu nombreux. La traumatologie représentait la moitié des cas (7 cas). Venaient ensuite les infections sur prothèses avec 4 cas puis les infections sur lambeaux avec 3 cas (figure 3).

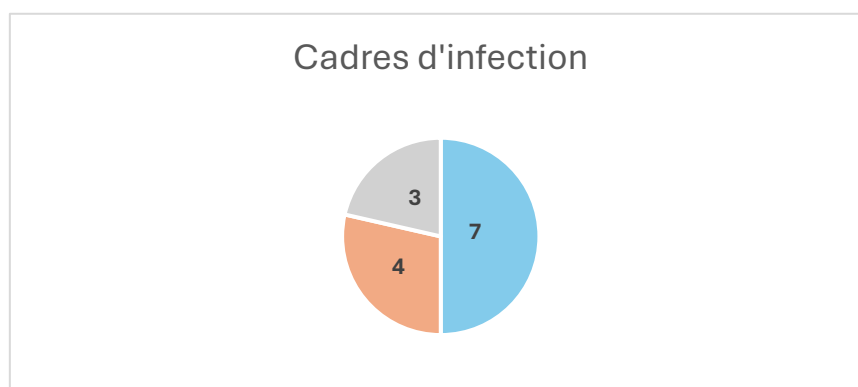


Figure 3 : représentation graphique des cadres d'infection

Parmi les cas de traumatologie, il est possible de distinguer plusieurs sous cadres (figure 4) :

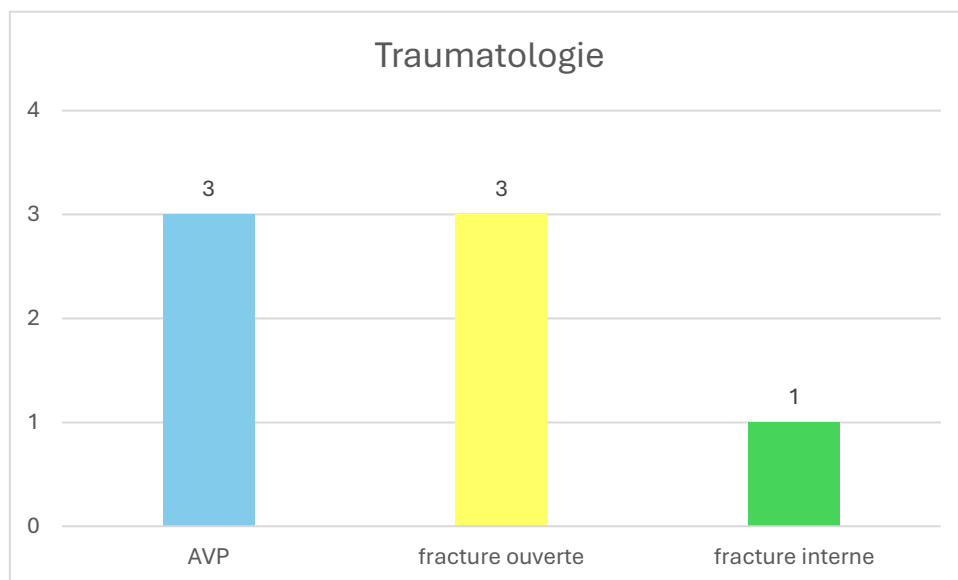


Figure 4 : représentation graphique des cadres de traumatologie

Il y a eu 3 AVP (patient 1, 1bis, 7), 3 fractures ouvertes (patient 5, 6, 8) et 1 fracture interne (patient 10). Les AVP ont été comptabilisés à part par rapport aux simples fractures. Ils se différencient par leur cinétique ainsi que la force et la longueur du choc.

Parmi les 3 fractures ouvertes, deux étaient considérées comme chirurgies sales selon la classification d'Altemeier et une n'était pas classée (Patient 8). Les AVP sont classés en tant que chirurgies sales.

Concernant les cas d'infection sur lambeau, voici les indications retrouvées menant à la pose du lambeau (figure 5) :

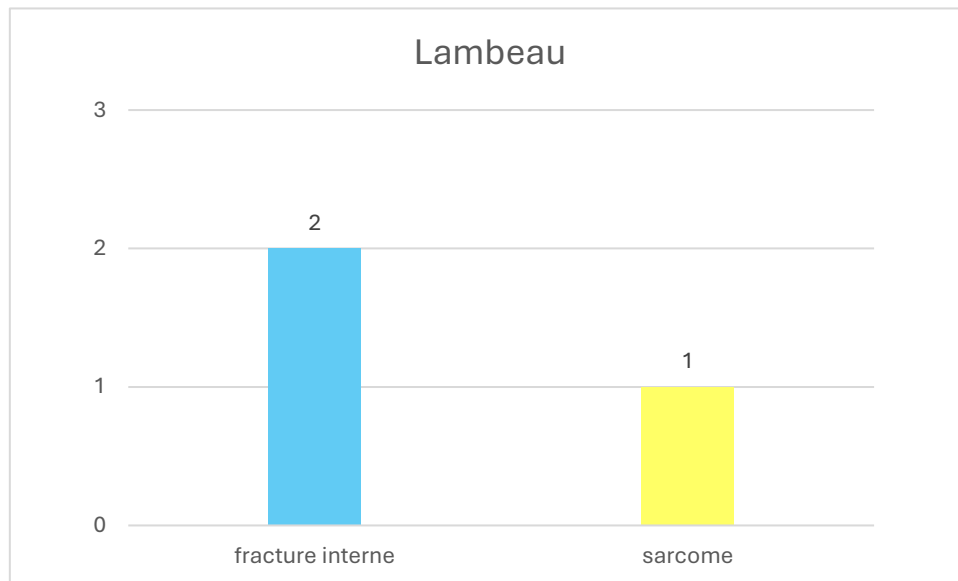


Figure 5 : représentation graphique des cadres d'infection sur lambeau

Il y a eu 2 fractures internes (patient 9 et 11) et 1 sarcome (patient 12).

Enfin, les indications des poses de prothèses étaient plus disparates (figure 6) :

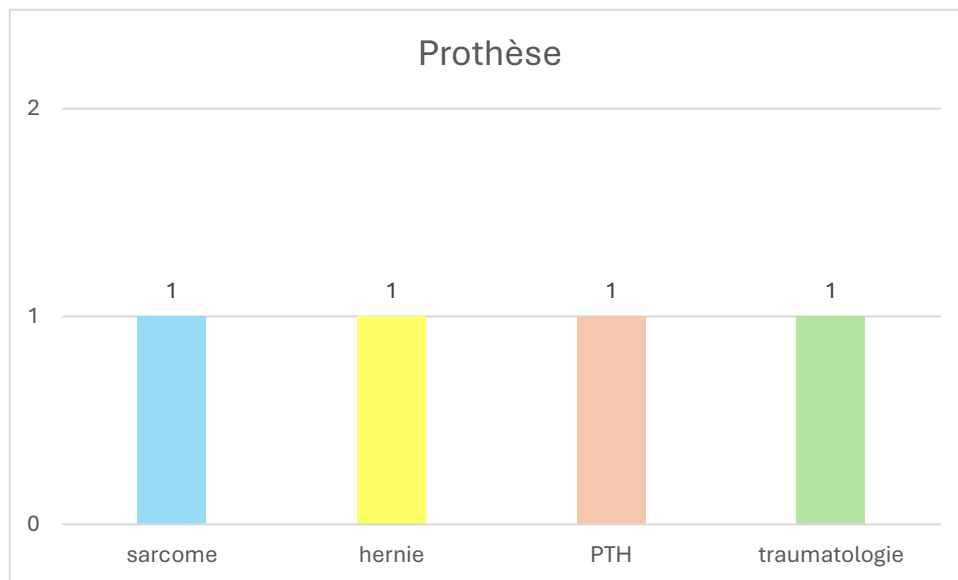


Figure 6 : représentation graphique des indications pour les poses de prothèse

On retrouvait une indication différente pour les 4 cas d'IFOA sur prothèse : un sarcome (patient 2), une hernie discale (patient 3), une prothèse totale de hanche (patient 4) et une pose de prothèse à la suite d'un ancien AVP cinq ans auparavant (patient 13).

Lien entre le cadre d'infection et le pathogène fongique :

Le genre fongique le plus retrouvé était donc le genre *Candida*. Tous les cas d'infection à *Candida* se sont déroulés à la suite d'une chirurgie et lui seul est en cause lors de l'infection. Les précisions quant à ces chirurgies sont résumées dans le tableau V qui suit :

Tableau V : nombre de cas en fonction du cadre d'infection pour le genre *Candida*

Infections à <i>Candida</i>	
Précision quant à la chirurgie	Nombre de cas
Traumatologie	2
<i>Fracture interne</i>	1
<i>Fracture ouverte</i>	1
Prothèse	4
<i>PTH</i>	1
<i>Sarcome</i>	1
<i>Ancien AVP</i>	1
<i>Hernie discale</i>	1
Lambeau	2
<i>Sarcome</i>	1
<i>Fracture interne</i>	1

On remarque que *Candida spp* était le seul pathogène fongique en cause dans tous les cas d'IFOA sur prothèse. Il était aussi retrouvé dans 2 cas de traumatologie : 1 fracture ouverte avec chirurgie sale (Patient 5) et une fracture interne (Patient 10).

Pour les autres pathogènes présents dans cette étude, ils présentaient tous un réservoir environnemental. De plus, le cadre était exclusivement de la traumatologie, excepté pour le patient 9, infection à *Lichtermia*, qui était une infection sur lambeau. La pose de lambeau venait d'un cas de traumatologie mais l'inoculation du germe n'est pas imputable à la fracture interne. Des précisions sur leur cadre de traumatologie sont résumées dans le tableau VI :

Tableau VI : précision des cadres de traumatologie des pathogènes autres que *Candida*

Pathogène	AVP	Fracture ouverte
<i>Aspergillus spp</i>	1	2
Mucorales	2	
<i>Scedosporium spp</i>	1	1
<i>Fusarium spp</i>	1	
<i>Alternaria spp</i>	1	
<i>Penicillium spp</i>		1

Toutes les souches ont été retrouvés dans un des AVP excepté *Penicillium spp*. Ce dernier ainsi qu'*Aspergillus spp* et *Scedosporium* ont été retrouvés lors d'une fracture ouverte, totalisant 2 cas pour *Aspergillus spp*, et 1 cas pour *Penicillium* et *Scedosporium*.

Les 2 cas d'AVP (patient 1 et 7) comptabilisaient 2 et 3 germes fongiques en cause tandis qu'une des deux fractures ouvertes comptabilisait 3 germes fongiques en cause, celle-ci ayant été causée par l'utilisation d'un motoculteur (patient 6). Ces trois cas sont des chirurgies de classe 4 selon la classification d'Altemeier. Les circonstances de la deuxième fracture ouverte où seul *Aspergillus* est en cause sont inconnues (patient 8).

4. Traitements utilisés

Traitements antifongiques :

Tableau VII: résumé des traitements utilisés et de leurs résultats

Traitements	Cas	Echec* (%)
Fluconazole	6	3 (50%)
Voriconazole	7	1 (14%)
Isavuconazole	1	0 (0%)
Posaconazole	1	1 (100%)
Caspofongine	4	1 (25%)
Ambisome	4	1 (25%)
Durée de traitement (jour)		
Moyen		68.35
Ecart type		30.8
Min-max		21-90
Moyenne échec		43.75
Moyenne réussite		73.14
Nombre de chirurgie avant découverte du champignon		
Moyenne		2.43
Ecart type		1.50
Min-max		0-6

**Définition : L'échec était représenté par la réapparition d'une douleur ou une chaleur à l'endroit de l'infection, nécessitant un traitement par antibiotique et/ou par chirurgie dans les 2 ans post traitement antifongique. Cette reprise de l'infection pouvait être fongique ou bactérienne.*

Les patients ont reçu entre 1 et 3 molécules ATF lors du traitement (annexe 2) :

- 6 patients ont reçu 1 molécule
- 7 patients avec 2 molécules
- 1 patient avec 3 molécules (patient 2)

Selon le tableau VII, la majorité des traitements reposait sur l'utilisation des triazolés. 6 patients ont été traités par fluconazole, et 7 par voriconazole avec un taux d'échec de 50% et 14% respectivement. L'utilisation des autres azolés était marginale car seulement 1 patient a reçu de l'isavuconazole et 1 patient du posaconazole avec une réussite pour le premier et un échec pour le deuxième. L'ambisome a été administré pour 4 patients dont 2 présentant une infection à *C.glabrata*, souche naturellement résistante aux azolés avec seulement 1 échec (25%). La caspofungine, seule représentante des echinocandines utilisée dans cette étude, a été utilisée chez 4 patients pour 1 échec (25%).

La moyenne des durées de traitement était de 69.42 jours avec une grande disparité allant de 3 semaines à 3 mois. Concernant les moyennes par échec ou réussite, elles étaient respectivement de 43.75 jours et 75.28 jours. Aucune différence significative entre ces deux moyennes n'a été trouvée, le test de Fisher au risque alpha de 5% n'étant pas concluant avec une p-value de 0.86.

Concernant les chirurgies pratiquées avant découverte du champignon, tous les patients ont été opérés au moins 1 fois, allant jusqu'à 6 fois au maximum, excepté un patient qui n'en n'a pas reçue.

Il est à noter que tous les patients ont reçu au moins une chirurgie curative après la découverte de l'IFOA.

Traitements antibactériens :

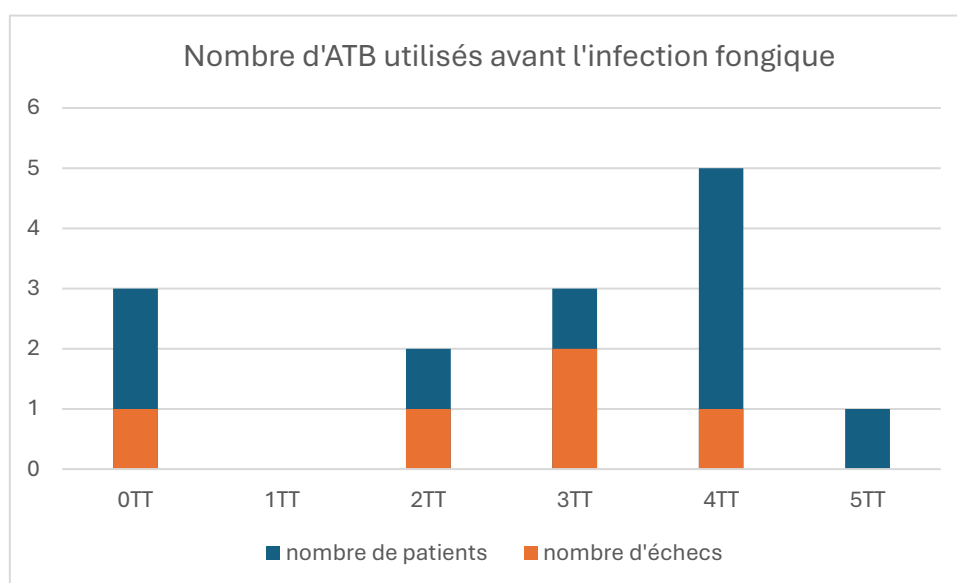


Figure 7 : représentation graphique du nombre d'antibiotiques utilisés par patient avant l'infection fongique diagnostiquée, en relation avec le nombre d'échec

**Dont deux cas avec un précédent traitement antifongique.*

La figure 7 ci-dessus représente le nombre de molécules antibiotiques utilisées par patient pour traiter leur infection ostéo-articulaire considérée comme bactérienne, avant qu'un traitement antifongique ne soit initié.

Seulement 3 patients ont directement reçu un traitement antifongique. Les autres patients ont reçu au minimum de 2 molécules. 6 patients ont reçu au moins 4 molécules antibactériennes. 77% des patients ont donc été traités en amont par antibactériens. Les molécules les plus utilisées étaient celles à spectre très large : la pipéracilline/tazobactam et le linezolide ont été utilisées sur 10 des 11 cas. Les autres molécules particulièrement représentées étaient les fluoroquinolones avec l'ofloxacine et la ciprofloxacine, utilisées dans 5 cas sur 11. La vancomycine arrive en troisième position avec 4 patients sur 11. Les autres molécules retrouvées étaient la rifampicine dans 3 cas, le métronidazole dans 2 cas ainsi que l'association sulfaméthoxazole/triméthoprim, la ceftazidime avibactam, la cloxacilline, l'amoxicilline et la doxycycline dans un cas chacun.

Le nombre d'échecs par rapport aux traitements antibactériens antérieurs étaient répartis selon ce qui suit : 1 seul échec a été retrouvé pour les patients avec 0, 2 et 4 molécules antibactériennes et 2 échecs sont à déplorer pour les patients ayant reçu 3 molécules antibactériennes. Aucun échec n'est arrivé pour le patient ayant reçu 5 molécules.

III. Discussion et conclusion

Cette analyse de 13 patients (14 cas de RCP) a permis de mettre en évidence des informations déjà présentes dans la littérature scientifique, mais aussi d'autres informations qu'il serait intéressant de confirmer avec une étude sur plus grand échantillon.

On observe une prédominance masculine (62%) avec une grande fourchette d'âge (22 à 81 ans) représentant bien la population retrouvée dans la littérature (3). Nous pouvons noter que le surpoids pourrait être considéré comme un facteur de risque car tous nos patients, excepté un, présentaient un IMC > 25 ce qui représente plus de 90% des cas. Pour rappel, dans la population française, une personne sur deux est en surpoids (81). Une étude sur un plus grand échantillon pourrait permettre de clarifier ce lien et de mesurer la force de ce facteur de risque.

Le membre inférieur était le site d'infection majoritaire, cumulant 11 des 14 cas de RCP. Dans le service orthopédique du CHRU de Tours, le membre inférieur représente la majorité des interventions que ce soit pour des prothèses ou de la traumatologie (21). En effet, la hanche et le genou sont les deux sites majoritaires de pose de prothèse et, lors d'accidents, que ce soit lors d'un AVP ou d'un accident domestique, le membre inférieur est le premier touché. On remarque en outre que les cas de traumatologie étaient les plus nombreux, représentant 50% des cas. Les autres cas étaient répartis entre 4 cas d'infection sur prothèse et 3 cas d'infection sur lambeau. En outre, si l'on prend en compte le contexte des 3 cas de greffe de lambeau, 2 se sont déroulés à la suite d'une fracture donc sont en rapport avec la traumatologie (patient 9 et 11). Cette dernière représente donc une grande majorité de nos cas d'IFOA. Ceci ressemble à la répartition typique des cas dans le service d'orthopédie de Tours (21). Notre échantillon de cas n'a pas l'air de se démarquer de cette population.

En considérant cela, ainsi que les nombreuses interactions et complications des ATF possibles avec des patients qui sont souvent fragiles et polymédiqués, et le très faible pourcentage d'IFOA, un traitement chimio-prophylactique par ATF ne peut pas être recommandé.

Aucune relation entre le site opératoire et les germes en cause n'a pu être retrouvée. Le test de Fischer n'est pas concluant au risque alpha 5%, avec une p-value = 0.97.

Concernant les pathogènes fongiques en cause dans cette série de cas, le genre *Candida* était majoritairement retrouvé (8/14). Il a d'ailleurs été le seul pathogène fongique en cause dans toutes les infections dans lesquelles il a été retrouvé. Il a été mis en évidence que tous les cas engendrés par un *Candida* faisaient suite à une chirurgie propre, sans contact avec l'environnement extérieur septique comme le serait un AVP ou une fracture ouverte, excepté pour le patient 5. Ici, les germes ont été introduits dans un environnement considéré normalement comme stérile (bloc opératoire). Les espèces de *Candida* se retrouvent surtout sur la peau en tant que flore muco-cutanée. Ces résultats suggèrent qu'une antisepsie très précautionneuse lors de chirurgie se doit d'être effectuée, tant sur les soignants (mains, ongles...) que sur le patient (peau, muqueuses...). Cette antisepsie doit être poursuivie lors des soins post chirurgicaux lors des changements de pansements par exemple. Concernant le patient 5, nous n'avons pas assez de contexte pour expliquer qu'un *Candida* ait été retrouvé lors d'une chirurgie de classe 4 selon la classification d'Altemeier.

Les moisissures, *Aspergillus spp* et *Scedosporium* ont été retrouvées dans les cas de traumatologie, lorsque l'articulation a été en contact avec l'environnement d'où proviennent ces moisissures. Il en est de même avec les souches du genre *Mucorale*, *Alternaria spp* et *Fusarium incarnatum* qui possèdent aussi un réservoir environnemental. Les AVP sont un bon exemple de ces cas de traumatologie présentant un contact avec l'environnement : il est fréquent qu'un individu, souvent à moto, après le choc, dérape sur plusieurs mètres, voire dizaines de mètres, récupérant sur son passage une grande quantité de germes de l'environnement. Pour aller plus loin, il se pourrait que plus l'environnement soit considéré comme « sale » ou contaminé, plus il risque d'y avoir de pathogènes fongiques en cause dans l'infection comme le démontre les deux AVP et la fracture impliquant un motoculteur.

Ces résultats nous amènent à penser que le cadre de l'infection pourrait orienter sur les pathogènes fongiques en cause et donc sur le traitement antifongique probabiliste à appliquer avant d'avoir identifié précisément la ou les souches. Les chirurgies propres amèneraient plutôt des infections à *Candida*, tandis que les germes en causes dans les chirurgies sales seraient environnementaux et plus divers.

Le traitement médico-chirurgical est crucial lors d'une IFOA. Les formes IV sont souvent utilisées en premier afin d'arriver plus rapidement à la concentration efficace. C'est pourquoi l'Ambisome® et la caspofungine étaient utilisés en premier. On remarque que tous les cas traités par ces deux molécules IV sont poursuivis en relais *per os* par un azolé (annexe 2). Plusieurs critères expliquent ceci : la voie *per os* est plus pratique pour le traitement ambulatoire, surtout pour des traitements au long court (3mois). L'Ambisome® et la caspofungine n'existent pas sous forme oral, ils ne sont donc pas pratiques à utiliser au long court. En outre, malgré son profil un peu plus sécuritaire que l'AmBd, l'Amphotéricine B liposomale induit dans certain cas une insuffisance rénale ou une hypokaliémie empêchant la poursuite du traitement, ce qui est arrivé pour le patient 2. Enfin, ces molécules possèdent un spectre actif sur la plupart des souches fongiques. Afin de préserver leur efficacité et d'éviter que des résistances se créent, il est préférable de passer à un azolé efficace adapté à l'antifongigramme.

Les durées de traitement n'ont pas encore de consensus et de nouvelles données sont nécessaires à leur mise en place. On remarque que la durée moyenne des traitements entraînant une réussite est plus élevée que celle des traitements entraînant des échecs (75.28 jours vs 43.75 jours). Cependant, la différence n'est pas significative au risque alpha de 5%, le test de Fisher n'étant pas concluant avec une p-value de 0.74. Cette absence de preuve peut être expliquée par la taille très restreinte de notre échantillon, ainsi qu'à notre définition de l'échec. En effet, un échec peut être engendré par une reprise infectieuse bactérienne, là où un traitement antifongique de longue durée n'a aucune action. Il serait donc intéressant de pratiquer ce test sur un plus grand échantillon et de restreindre les échecs aux reprises infectieuses fongiques.

En outre, il est intéressant de noter que le traitement par fluconazole se traduit par le plus grand nombre d'échec totalisant 3 échecs (50% des cas traités par fluconazole) et que 2 des 3 échecs sont des traitements de 3 semaines seulement et qu'ils étaient causés par *Candida albicans*. Connaissant sa capacité à former des biofilms sur l'os ou les prothèses ainsi que l'inefficacité du fluconazole sur ces derniers, ces deux échecs pourraient être expliqués par ce phénomène, accentué par une durée moindre de traitement.

Par ailleurs, nous voulions savoir si le nombre de traitements antibactériens jouait un rôle dans le résultat final du traitement mais il semblerait que ce ne soit pas le cas en considérant la répartition des échecs. Cependant, 11 cas sur 14 avaient été traités en amont par diverses molécules antibactériennes, en particulier avec la pipéracilline/tazobactam et le linezolide, deux molécules à très large spectre. Associer à cela d'autres antibiotiques, le spectre en est d'autant plus large ce qui détruit bien souvent le microbiote du patient et laisse place aux champignons. Il

se pourrait donc que l'emploi répété d'antibiotiques à large spectre dans les infections ostéo-articulaires favorise l'apparition d'une souche fongique.

Aucun test de comparaison n'a pu être appliqué dans cette étude à cause de la petite taille de notre échantillon. Il serait intéressant de réaliser des statistiques similaires sur d'autres études dans les autres CRIOAc de France et de les regrouper afin de pouvoir déceler si les hypothèses avancées ici sont vérifiées.

Annexe

Annexe 1 : tableau de fréquence des différents micro-organismes présents dans les IOA (5)

Table 1. Microorganisms Identified in Hip and Knee Periprosthetic Joint Infection (PJI).*	
Microorganism	Frequency (%)
Aerobic gram-positive bacteria	82
Coagulase-negative staphylococcus species (other than <i>S. lugdunensis</i>)	37
<i>S. aureus</i>	24
<i>S. lugdunensis</i>	4
Streptococcus species	14
Enterococcus species	8
Corynebacterium species	5
Aerobic gram-negative bacteria	11
Enterobacterales	7
Pseudomonas species	3
Anaerobic bacteria	13
Cutibacterium species	8
Other species	5
Fungi	3
Mycobacteria	0.5

* Data are from a single tertiary referral center; 70% of the PJIs were monomicrobial, and 25% were polymicrobial.¹ Pathogen distributions may vary from institution to institution.

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des différents cas de l'étude

patient	germe 1	germe 2	germe 3	cadre	site	prothèse	contexte	co-inf bactérienne	nombre de germe B	traitement ATF 1	traitement ATF 2	Durée ATF (jour)	Echec
1	Alternaria spp	mucor spp	fusarium incarnatum	traumatologie	fémur	X	AVP	OUI	7	voriconazole	X	42	OUI
1 (bis)	Mucor spp	X	X	traumatologie	fémur	X	AVP	OUI	2	ambisome	isavuconazole	35	X
2	Candida glabrata	X	X	prothèse	fémur	OUI	sarcome	OUI	1	ambisome	caspo/vorico	90	X
3	Candida glabrata	X	X	prothèse	rachis	OUI	hernie	OUI	1	ambisome	voriconazole	90	X
4	Candida albicans	X	X	prothèse	hanche	OUI	PTH	OUI	3	fluconazole	X	22	OUI
5	Candida albicans	X	X	traumatologie	pied	X	fracture ouverte	X	0	fluconazole	X	21	OUI
6	Aspergillus fumigatus	Scedosporium spp	Penicillium spp	traumatologie	tibia	X	fracture ouverte	OUI	3	voriconazole	X	90	X
7	Aspergillus fumigatus	Scedosporium spp	X	traumatologie	fémur	X	AVP	OUI	2	voriconazole	X	42	X
8	Aspergillus fumigatus	X	X	traumatologie	tibia	X	fracture ouverte	OUI	1	voriconazole	X	90	X
9	Lichtemia	X	X	lambeau	tibia	X	fracture interne	OUI	1	ambisome	posaconazole	90	OUI
10	Candida parapsilosis	X	X	traumatologie	humérus	X	fracture interne	OUI	2	caspofungine	fluconazole	90	X
11	Candida albicans	X	X	lambeau	tibia	X	fracture interne	OUI	3	caspofungine	fluconazole	90	X
12	Candida tropicalis	X	X	lambeau	fémur	X	sarcome	OUI	1	caspofungine	fluconazole	90	OUI
13	Candida glabrata	X	X	prothèse	rachis	OUI	AVP ancien (5ans)	OUI	1	fluconazole	voriconazole	90	X

Annexe 3 : Classification d'Altemeier selon la Société Française des Infirmiers Anesthésistes (82)

Classe d'Altemeier	Critères
Classe 1: Chirurgie propre	• Sans ouverture de viscères creux • Pas de notion de traumatisme ou d'inflammation probable.
Classe 2: Chirurgie propre contaminée	• Ouverture de viscères creux avec contamination minime • Rupture d'asepsie minime
Classe 3: Chirurgie contaminée	• Contamination importante par le contenu intestinal • Rupture d'asepsie franche • Plaie traumatique récente datant de moins de 4 heures • Appareil génito-urinaire ou biliaire ouvert avec bile ou urine infectée.
Classe 4: Chirurgie sale	• Plaie traumatique datant de plus de 4 heures et / ou avec tissus dévitalisés • Contamination fécale • Corps étranger • Viscère perforé • Inflammation aiguë bactérienne sans pus • Présence de pus.

Bibliographie

1. Qu'est-ce qu'une infection ostéoarticulaire ? [Internet]. [cité 28 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.crioac-lyon.fr/qu-est-ce-qu-une-infection-osteoarticulaire/>
2. Infection ostéoarticulaire | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 12 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/infection-osteoarticulaire>
3. Gamaletsou MN, Rammaert B, Brause B, Bueno MA, Dadwal SS, Henry MW, et al. Osteoarticular Mycoses. *Clin Microbiol Rev.* 35(4):e00086-19.
4. Lemaignan A, Grammatico-Guillon L, Astagneau P, Marmor S, Ferry T, Jolivet-Gougeon A, et al. Computerized registry as a potential tool for surveillance and management of complex bone and joint infections in France: French registry of complex bone and joint infections. *Bone Jt Res.* 1 oct 2020;9(10):635-44.
5. Patel R. Periprosthetic Joint Infection. *N Engl J Med.* 18 janv 2023;388(3):251-62.
6. Sznajder W, Jankowska-Polańska B, Tański W. A Narrative Review of Fungal Periprosthetic Joint Infections of the Hip and Knee: Risk Factors, Microbiological Profiles, and Treatment Challenges. *J Clin Med.* 2 janv 2025;14(1):206.
7. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, Moriyama B, Alexander E, Roilides E, et al. Candida Osteomyelitis: Analysis of 207 Pediatric and Adult Cases (1970–2011). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 nov 2012;55(10):1338-51.
8. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Moriyama B, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, et al. Aspergillus Osteomyelitis: Epidemiology, Clinical Manifestations, Management, and Outcome. *J Infect.* mai 2014;68(5):478-93.
9. Gao Z, Li X, Du Y, Peng Y, Wu W, Zhou Y. Success Rate of Fungal Periprosthetic Joint Infection Treated by 2-Stage Revision and Potential Risk Factors of Treatment Failure: A Retrospective Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 10 août 2018;24:5549-57.
10. Taj-Aldeen SJ, Gamaletsou MN, Rammaert B, Sipsas NV, Zeller V, Roilides E, et al. Bone and joint infections caused by mucormycetes: A challenging osteoarticular mycosis of the twenty-first century. *Med Mycol.* 1 oct 2017;55(7):691-704.

11. Sprague JL, Schille TB, Allert S, Trümper V, Lier A, Großmann P, et al. Candida albicans translocation through the intestinal epithelial barrier is promoted by fungal zinc acquisition and limited by NFκB-mediated barrier protection. PLOS Pathog. 1 mars 2024;20(3):e1012031.
12. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Arthrite infectieuse - Troubles osseux, articulaires et musculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux-articulaires-et-musculaires/infections-de-l-os-et-des-articulations/arthrite-infectieuse>
13. Arthrite Infectueuse - Symptômes, Traitements, Causes et Diagnostic [Internet]. [cité 22 janv 2025]. Disponible sur: <https://arthrite.ca/a-propos-de-l-arthrite/les-types-d-arthrite-de-a-a-z/types/arthrite-infectieuse>
14. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Ostéomyélite - Troubles osseux, articulaires et musculaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux-articulaires-et-musculaires/infections-de-l-os-et-des-articulations/ostéomyélite>
15. Elsan [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Bursite ou hygroma : symptômes et traitements. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-des-os/bursite-definition-symptomes-traitements>
16. truong justina. Bursite septique. In 2023. (statpearls). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470331/>
17. Catherine FX, Piroth L. Caractéristiques des infections ostéo-articulaires fongiques : étude multicentrique rétrospective sur 18 ans. Médecine Mal Infect. 1 juin 2019;49(4, Supplement):S81.
18. Koutserimpas C, Naoum S, Giovanoulis V, Raptis K, Alpantaki K, Dretakis K, et al. Fungal Periprosthetic Hip Joint Infections. Diagnostics. 27 sept 2022;12(10):2341.
19. Schindler M, Walter N, Maderbacher G, Sigmund IK, Alt V, Rupp M. Novel diagnostic markers for periprosthetic joint infection: a systematic review. Front Cell Infect Microbiol. 17 juill 2023;13:1210345.
20. Masson E. EM-Consulte. [cité 5 janv 2025]. Mycoses osseuses et articulaires. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/15985/mycoses-osseuses-et-articulaires>
21. Royere AE, Pourrat X, Le Nail LR, Lartigue MF, Lemaighen A, Tuloup V, et al. Impact of pharmacist-led interventions in a multidisciplinary consultation meeting for bone and joint infection. Infect Dis Now. 1 oct 2024;54(7):104958.

22. Gross CE, Della Valle CJ, Rex JC, Traven SA, Durante EC. Fungal Periprosthetic Joint Infection: A Review of Demographics and Management. *J Arthroplasty*. mai 2021;36(5):1758-64.
23. Résumé des caractéristiques du produit - FLUCONAZOLE VIATRIS 200 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62451405&typedoc=R#RcpInteractionsMed>
24. Starnes V, Duggan J, Hollingshead C. Fungal Prosthetic Joint Infection: A Case Series and Review of the Literature. *Infect Dis Ther*. mai 2024;13(5):1051-65.
25. Rajendran R, Mowat E, McCulloch E, Lappin DF, Jones B, Lang S, et al. Azole Resistance of *Aspergillus fumigatus* Biofilms Is Partly Associated with Efflux Pump Activity ▽ . *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2011;55(5):2092-7.
26. Résumé des caractéristiques du produit - VORICONAZOLE BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69742819&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
27. Tobudic S, Lassnigg A, Kratzer C, Graninger W, Prestler E. Antifungal activity of amphotericin B, caspofungin and posaconazole on *Candida albicans* biofilms in intermediate and mature development phases. *Mycoses*. 2010;53(3):208-14.
28. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 20 févr 2016;387(10020):760-9.
29. Escolà-Vergé L, Rodríguez-Pardo D, Corona PS, Pigrau C. *Candida* Periprosthetic Joint Infection: Is It Curable? *Antibiotics*. 17 avr 2021;10(4):458.
30. Résumé des caractéristiques du produit - MICAFUNGINE VIATRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60754631&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
31. Mukherjee PK, Long L, Kim HG, Ghannoum MA. Amphotericin B lipid complex is efficacious in the treatment of *Candida albicans* biofilms using a model

of catheter-associated *Candida* biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. févr 2009;33(2):149-53.

32. Giovanoulis V, Pastamentzas V, Veizi E, Matzaroglou C, Naoum S, Samonis G, et al. Fungal Shoulder Periprosthetic Infections: A Systematic Review. *J Clin Med*. 14 oct 2024;13(20):6128.

33. Résumé des caractéristiques du produit - AMBISOME liposomal 50 mg, poudre pour dispersion pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65964911&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

34. Résumé des caractéristiques du produit - FUNGIZONE 10 %, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64346723&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>

35. Résumé des caractéristiques du produit - FUNGIZONE 50 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 janv 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63709997&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

36. Adler-Moore J, Proffitt RT. AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *J Antimicrob Chemother*. févr 2002;49 Suppl 1:21-30.

37. Lutz BD, Jin J, Rinaldi MG, Wickes BL, Huycke MM. Outbreak of invasive *Aspergillus* infection in surgical patients, associated with a contaminated air-handling system. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 sept 2003;37(6):786-93.

38. Naoum S, Koutserimpas C, Pantekidis I, Giovanoulis V, Veizi E, Piagkou M, et al. Antimicrobial Regimens in Cement Spacers for Periprosthetic Joint Infections: A Critical Review. *Antibiotics*. 15 août 2024;13(8):772.

39. Wignadasan W, Ibrahim M, Haddad FS. Réimplantation en 1 ou 2 temps dans les prothèses totales du genou infectées ? *Rev Chir Orthopédique Traumatol*. 1 oct 2022;108(6, Supplement):S172-9.

40. Anagnostakos K, Becker SL, Sahan I. Antifungal-Loaded Acrylic Bone Cement in the Treatment of Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections: A Review. *Antibiotics*. 30 juin 2022;11(7):879.
41. Thakrar RR, Horriat S, Kayani B, Haddad FS. Indications for a single-stage exchange arthroplasty for chronic prosthetic joint infection: a systematic review. *Bone Jt J*. janv 2019;101-B(1_Supple_A):19-24.
42. EBRAHEIM N. the girdlestone procedure. 7 juill 2018; Disponible sur: <https://www.utoledo.edu/med/depts/ortho/newsletter/pdfs/July%20FINAL.pdf>
43. Grzelecki D, Grajek A, Dudek P, Olewnik Ł, Zielinska N, Fulin P, et al. Periprosthetic Joint Infections Caused by Candida Species—A Single-Center Experience and Systematic Review of the Literature. *J Fungi*. 29 juill 2022;8(8):797.
44. Zuza-Alves DL, Silva-Rocha WP, Chaves GM. An Update on Candida tropicalis Based on Basic and Clinical Approaches. *Front Microbiol*. 13 oct 2017;8:1927.
45. Inserm [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Candida albicans creuse des tunnels transcellulaires · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/candida-albicans-creuse-des-tunnels-transcellulaires/>
46. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Candida albicans [Internet]. 2001 [cité 16 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/candida-albicans-fiches-technique-sante-securite-agents-pathogenes.html>
47. Bonnin A, Dalle F. Importance des micromycètes dans le microbiote intestinal : le modèle *Candida albicans*. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 sept 2018;202(7):1401-12.
48. Ropars J, Maufrais C, Diogo D, Marcet-Houben M, Perin A, Sertour N, et al. Gene flow contributes to diversification of the major fungal pathogen Candida albicans. *Nat Commun*. 8 juin 2018;9(1):2253.
49. Institut Pasteur [Internet]. 2018 [cité 2 janv 2025]. Progrès dans la compréhension de la diversification génétique d'un des principaux champignons pathogènes de l'homme, Candida albicans. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/progres-comprehension-diversification-genetique-principaux-champignons-pathogenes-homme-candida>

50. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. Clin Microbiol Rev. oct 2008;21(4):606-25.
51. Paugam A, Baixench MT, Taieb F, Champagnac C, Dupouy-Camet J. Émergence de candidémies à *Candida parapsilosis* à l'hôpital Cochin. Caractérisation des isolats et recherche de facteurs de risque. Pathol Biol. 1 févr 2011;59(1):44-7.
52. Hassan Y, Chew SY, Than LTL. *Candida glabrata*: Pathogenicity and Resistance Mechanisms for Adaptation and Survival. J Fungi. 17 août 2021;7(8):667.
53. Bhattacharya S, Fries BC. Enhanced Efflux Pump Activity in Old *Candida glabrata* Cells. Antimicrob Agents Chemother. 23 févr 2018;62(3):e02227-17.
54. Jensen RH, Johansen HK, Søres LM, Lemming LE, Rosenvinge FS, Nielsen L, et al. Posttreatment Antifungal Resistance among Colonizing *Candida* Isolates in Candidemia Patients: Results from a Systematic Multicenter Study. Antimicrob Agents Chemother. 26 févr 2016;60(3):1500-8.
55. O'Brien CE, Oliveira-Pacheco J, Cinnéide EÓ, Haase MAB, Hittinger CT, Rogers TR, et al. Population genomics of the pathogenic yeast *Candida tropicalis* identifies hybrid isolates in environmental samples. PLoS Pathog. 31 mars 2021;17(3):e1009138.
56. Yang YL, Lin CC, Chang TP, Lauderdale TL, Chen HT, Lee CF, et al. Comparison of Human and Soil *Candida tropicalis* Isolates with Reduced Susceptibility to Fluconazole. PLoS ONE. 5 avr 2012;7(4):e34609.
57. Pradeep Kumar Mada. *Cryptococcus* définition [Internet]. 07/082023. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431060/>
58. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 févr 2010;50(3):291-322.
59. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Cryptococcus neoformans* [Internet]. 2011 [cité 9 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/cryptococcus-neoformans.html>
60. Corral JE, Lima S, Quezada J, Samayoa B, Arathoon E. Cryptococcal osteomyelitis of the skull. Med Mycol. août 2011;49(6):667-71.

61. Jenny-Avital ER, Abadi M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 déc 2002;35(12):e128-133.
62. anses afssa. RISQUES LIÉS À LA PRÉSENCE DE MOISSURES ET LEVURES DANS LES EAUX CONDITIONNÉES [Internet]. france: afssa; 2009 août p. 54. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MoisissuresEaux.pdf>
63. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Aspergillus spp. [Internet]. 2011 [cité 5 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/aspergillus.html>
64. Earle K, Valero C, Conn DP, Vere G, Cook PC, Bromley MJ, et al. Pathogenicity and virulence of Aspergillus fumigatus. Virulence. 14(1):2172264.
65. ParaMycoMedCine - Genre Aspergillus [Internet]. [cité 5 mars 2025]. Disponible sur: https://hebergement.universite-paris-saclay.fr/pedanumpharma/01_ParaMycoMedCine_web_gen_web/co/051_Aspergillus.html
66. MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Chronic Granulomatous Disease (CGD) - Immunology; Allergic Disorders. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/chronic-granulomatous-disease-cgd>
67. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med. 30 avr 2009;360(18):1870-84.
68. Tsantes AG, Papadopoulos DV, Markou E, Zarokostas K, Sokou R, Trikoupi I, et al. Aspergillus spp. osteoarticular infections: an updated systematic review on the diagnosis, treatment and outcomes of 186 confirmed cases. Med Mycol. 22 juill 2022;60(8):myac052.
69. Vong O. Champignon du mois - Novembre 2020 [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2020 [cité 12 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/11/09/champignon-du-mois-novembre-2020/>
70. Lherm M, Shipkov H, Fayolle- Pivot L, Boibieux A, Taverna XJ, Braye F, et al. Prise en charge d'une mucormycose disséminée chez un patient polytraumatisé et brûlé: intérêt des instillations locales, rapport de cas et revue de la littérature. Ann Burns Fire Disasters. 30 juin 2020;33(2):107-11.
71. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 12 mars 2025]. Mucormycose - Maladies infectieuses. Disponible sur:

<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycoses/mucormycose>

72. Mucormycose rhino-orbito-cérébrale, une urgence diagnostique et thérapeutique | SFO-online - Société Française d'Ophtalmologie [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.sfo-online.fr/session/media/mucormycose-rhino-orbito-cerebrale-une-urgence-diagnostique-et-therapeutique>

73. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections Caused by *Scedosporium* spp. Clin Microbiol Rev. janv 2008;21(1):157-97.

74. Marinelli T, Kim HY, Halliday CL, Garnham K, Bupha-Intr O, Dao A, et al. *Fusarium* species, *Scedosporium* species, and *Lomentospora prolificans*: A systematic review to inform the World Health Organization priority list of fungal pathogens. Med Mycol. 27 juin 2024;62(6):myad128.

75. Gosbell IB, Toumasatos V, Yong J, Kuo RS, Ellis DH, Perrie RC. Cure of orthopaedic infection with *Scedosporium prolificans*, using voriconazole plus terbinafine, without the need for radical surgery. Mycoses. juin 2003;46(5-6):233-6.

76. Institut national de santé publique du Québec [Internet]. [cité 22 avr 2025]. *Alternaria alternata* | INSPQ. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/moisissures/fiches/alternaria-alternata>

77. DeMers M. *Alternaria alternata* as endophyte and pathogen. Microbiology. 29 mars 2022;168(3):001153.

78. Rousseau PM, Aubert H, Ville S, De Bataille S, Soenen A, Morio F, et al. Alternariose cutanée : série de 13 cas. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 déc 2019;146(12, Supplément):A267-8.

79. jamard simon, lacasse marion, bernard louis, lemaignen adrien. formation des CRIOAc [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878622722000194?fr=RR-2&ref=pdf_download&rr=93c89b129b1b7921

80. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 8 avr 2025]. Obésité - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/obesite.html>

81. Surpoids et obésité de l'adulte : définition, fréquence, causes et risques [Internet]. [cité 3 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/meurthe-et-moselle/assure/sante/infarctus-myocarde-femme/surpoids-obesite-adulte/definition-causes-risques>

82. SOFIA. Classification d'Altemeier [Internet]. Disponible sur:
https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Classification_d_Altemeier.pdf

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Mr Nicolas Salliot

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°S2-c57 du 13 juillet 1SS2*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Le : Jeudi 10 juillet 2025

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21500366

N° Thèse : 49

Nom et Prénom : Salliot Nicolas

Sujet : Infections fongiques ostéo-articulaires : Description d'une population dans un centre de référence

Tours, le : 10/07/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

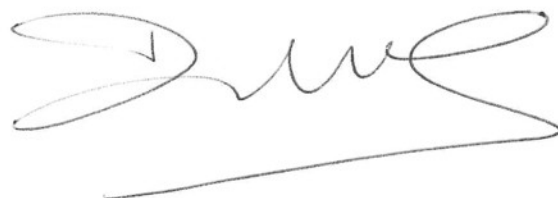
BERTIN




**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : Mr Salliot Nicolas

N° 49

TITRE DE LA THÈSE

INFECTIONS FONGIQUES OSTEO-ARTICULAIRES : DESCRIPTION D'UNE POPULATION DANS UN CENTRE DE
REFERENCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les Infections fongiques ostéo-articulaires sont des infections causées par des champignons touchant les os et les articulations. Elles sont rares, environ 3% des infections ostéo-articulaires, et très peu de données sont disponibles.

Notre étude monocentrique rétrospective s'est portée sur tous les patients majeurs ayant eu une prescription d'antimycotique à usage systémique au CHRU de Tours entre 2017 et 2024. Les données ont été extraites à partir des logiciels Pharma et Millenium Center®. 13 patients ont été sélectionnés. Nous avons analysé leurs caractéristiques démographiques, leurs traitements médico-chirurgicaux et leurs aboutissements (échec ou réussite) afin de déterminer si une population type pouvait apparaître, ainsi que des recommandations quant aux traitements curatifs ou prophylactiques.

Tous les patients ont reçu un ou plusieurs traitements chirurgicaux curatifs et les valeurs diffèrent quant à la durée du traitement antifongique.

Nous n'avons pas décelé de population type, notre population ressemblant à la population du service d'orthopédie. Ajouter à cela les interactions médicamenteuses des molécules antifongiques et la rareté de ce type d'infection, un traitement prophylactique ne peut pas être recommandé.

Notre étude se portant sur un petit nombre de cas, il serait intéressant de la comparer aux études multicentriques.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Infection fongique, Infection ostéo-articulaire, population, pathogène fongique, traitement antifongique, traitement chirurgical, Centre de référence, statistiques.

JURY :

Directeur : Mr le Professeur Arnaud Lanoue - Maître de Conférence à l'Université de Tours

Membres :

Mme la Docteur Elise Berthy - Directeur - Pharmacien assistant spécialiste au Centre Hospitalo-Universitaire de Tours

Mr le Docteur Vianney Tuloup - Co-Directeur - Pharmacien assistant hospitalo-universitaire au CHRU de Tours

Mr le Docteur Guillaume Desforges - Membre - Pharmacien d'officine à Châteauroux

Mr le Docteur Hadrien Furon - Membre - Pharmacien d'officine à la Chartre-sur-le-Loir

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Jeudi 10 juillet 2025 à la Faculté de Pharmacie de Tours