



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude des facteurs de risque des infections de prothèses
vasculaires à *Candida*, à propos d'une étude cas - témoins**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2019 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Thomas CAULIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur KIPNIS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur POISSY

Monsieur le Docteur LEROY

Monsieur le Docteur DELANNOY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur ROBINEAU

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation
aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs**

Table des matières

RESUME	12
1. INTRODUCTION	14
2. MATERIEL ET METHODE	16
2.1. <i>Objectifs de l'étude</i>	16
2.2. <i>Schéma de l'étude</i>	16
2.3. <i>Population étudiée</i>	17
2.4. <i>Définitions</i>	20
2.5. <i>Analyse statistique</i>	22
3. RESULTATS	24
3.1. <i>Population</i>	24
3.2. <i>Comparaison des groupes à la prise en charge</i>	26
3.3. <i>Données microbiologiques des IPV à Candida</i>	33
4. DISCUSSION	35
4.1. <i>Facteurs associés à l'IPV à Candida</i>	36
4.2. <i>Discussion des objectifs secondaires</i>	40
4.3. <i>Limites</i>	45
5. CONCLUSIONS	47
BIBLIOGRAPHIE	48

Résumé

Objectif : L'IPV (Infection de Prothèse Vasculaire) à *Candida* est une pathologie rare mais grave. Il n'existe, à ce jour, aucune étude comparant les IPV à *Candida* et les IPV bactériennes. L'objectif de cette étude était de rechercher des facteurs de prédisposition de l'IPV à *Candida* par rapport aux IPV bactériennes et de comparer leur morbi-mortalité.

Matériel et Méthode : Etude cas-témoins 1 pour 3, bi centrique, régionale, nichée dans la cohorte INPROVA incluant les patients porteurs d'IPV suivis entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2018. Les cas et les témoins ont été comparés sur leurs antécédents, leur chirurgie initiale, leur prise en charge de l'IPV et la morbi-mortalité. L'analyse statistique bivariée était réalisée en utilisant un test de Student ou de Mann-Whitney pour les variables continues et un test de Fisher ou un Chi 2 pour les variables catégorielles. Les facteurs de risque d'infections à *Candida* ont été recherchés à l'aide d'une régression logistique conditionnelle pondérée multivariée.

Résultats : 16 patients atteints d'IPV à *Candida* (cas) ont été sélectionnés et 48 patients atteints d'IPV bactérienne ont formé les témoins. Les groupes étaient comparables pour les données socio-démographiques, les antécédents et la présentation clinique. La présence de collections hydro-aériques était significativement plus importante dans le groupe des IPV à *Candida* (RRa : 6,02 [1,1-33] p = 0,04). La pose d'une endoprothèse tendait à être un facteur associé aux IPV à *Candida* (RRa : 4,3 [0,79-23,5] p = 0,09), tout comme le caractère précoce de l'infection (RRa : 4,12 [0,85-

20,11] $p = 0,08$). La mortalité toutes causes confondues était plus élevée dans le groupe IPV à *Candida* en comparaison aux IPV bactériennes (50% contre 23%, $p < 0.001$). L'échec de la prise en charge était supérieur dans le groupe IPV à *Candida* par rapport au groupe bactérien, (44% contre 21% respectivement, $p = 0.0035$).

Conclusion : Les facteurs associés à l'IPV fongique étaient la présence de collections hydro-aériques radiologiques, l'infection sur endoprothèse et le caractère précoce de l'infection. Ces données demandent à être confirmées par un essai prospectif, multicentrique de plus grande envergure. La mortalité élevée associée à cette pathologie nécessite d'approfondir nos connaissances pour mieux évaluer la nécessité des traitements antifongiques dès la période per-opératoire.

1. Introduction

L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) est un problème de santé publique, elle touche plus de 200 millions d'individus dans le monde. Cette prévalence a augmenté d'environ 25 % entre 2000 et 2010, et notamment dans les pays à revenu faible/intermédiaire. En France, on estime que près d'un million de patients en sont atteints, ce qui est responsable d'un coût sociétal important mais difficilement chiffrable (1). Cette pathologie est responsable d'une morbi-mortalité élevée. La morbidité est particulièrement dominée par le risque d'amputation et de douleurs chroniques. L'incidence de l'amputation chez le claudicant est de 5% à 5 ans et augmente jusqu'à 25% à un an en cas d'ischémie critique (2). La prévalence de l'ischémie critique aux Etats-Unis est de 0,35% (3). En contexte d'échec de traitement conservateur et d'ischémie critique aiguë ou chronique, un traitement salvateur est la règle et la revascularisation en est le traitement de choix dont la modalité endovasculaire / chirurgie ouverte (pontage) doit être discutée de manière pluridisciplinaire (4) (5). Aux Etats-Unis, on estime à 450 000 le nombre de prothèses vasculaires posées chaque année pour environ 85 000 prothèses valvulaires et 370 000 pacemakers ou défibrillateurs implantables, tandis qu'en France nous estimons entre 10 000 et 50 000, le nombre de procédures de revascularisation par prothèse vasculaire (6). Les complications des implants vasculaires sont marquées par la survenue de thromboses (précoces ou tardives), d'hématomes, de nécrose cutanée, d'infections (précoces ou tardives) ou de complications lymphatiques. Ces complications dépendent du type de geste effectué (endovasculaire ou approche chirurgicale), de la localisation des anastomoses mais aussi du type de prothèse utilisé et des facteurs de risque du patient.

Les infections de prothèses vasculaires (IPV) sont des pathologies rares mais graves (7,8). Elles surviennent sur un terrain polyvasculaire avec des patients présentant de lourdes comorbidités (2). Leur incidence complique 4% des procédures de revascularisation infra inguinales et 2% des procédures supra inguinales (6). La mortalité globale de cette pathologie est d'environ 16% (7). Bien que plus rare, la localisation aortique est grevée d'une plus lourde mortalité allant de 25 à 40% (9) (10). Les IPV fongiques ne représentent que 2 à 10 % de ces infections (11,12) et leur taux de mortalité n'est, à ce jour, pas évalué puisqu'il n'existe aucune description de série de patients infectés par *Candida*. En Europe, l'incidence des candidémies est de 5,5 pour 1000 admissions en réanimation (13), elles sont responsables de 18,5% des sepsis (14) et associées à un taux de mortalité supérieur à 40 % contre 25 à 30 % pour les bactériémies à Bacilles Gram Négative (BGN) ou Cocci Gram Positif (CGP) (15). La mortalité de ces patients semble directement liée au terrain sous-jacent, illustré par des scores SOFA ou SAPS II élevés ainsi qu'à la précocité du traitement antifongique (16). Dans le contexte des IPV, les facteurs de risques des infections à *Candida*, les conséquences cliniques qui en découlent et leur prise en charge thérapeutique sont inconnues.

L'objectif de notre étude est de comparer les IPV fongiques à *Candida* aux IPV bactériennes afin de décrire les spécificités clinico-biologiques de cette population, d'identifier des facteurs de risque d'infection à *Candida* et de définir leur impact sur la morbidité et la mortalité.

2. Matériel et Méthode

2.1. Objectifs de l'étude

2.1.1. Objectif principal

Identifier des facteurs de prédisposition d'IPV associés à *Candida* chez des patients présentant une IPV par une étude cas-témoin.

2.1.2. Objectifs secondaires

Comparer la morbi-mortalité, la prise en charge médico-chirurgicale et la distribution microbiologique des IPV à *Candida* aux bactériennes.

2.2. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude cas témoin, 1 pour 3, bi centrique, régionale à partir des patients suivis dans la cohorte INPROVA entre le 1^{er} Janvier 2006 et le 31 décembre 2018. La base de données INPROVA est un registre de 229 patients, incluant tous les patients suivis dans le cadre d'une IPV supra et infra-inguinale dans le service de maladies infectieuses du centre hospitalier de Tourcoing, depuis 2006. Ce service travaille en étroite collaboration avec le CHU de Lille et a comme objectif de centraliser le suivi médical des IPV dans le Nord.

Il s'agit donc d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte. Cette méthodologie est utilisée lorsque l'événement et/ou l'exposition sont rares dans la cohorte (17). Idéalement, un ratio cas/témoins de 1 : 4 doit être obtenu. Au-delà, le bénéfice

est faible (18). En cas de données manquantes importantes et non retrouvables, il est préférable de se contenter d'un ratio 1 : 3. C'est le cas dans ce travail dans lequel le suivi s'étale sur 12 ans et l'historique des patients est complexe à reconstituer. En effet, Les patients porteurs d'IPV sont orientés au CH Tourcoing ou au CHU de Lille après une ou plusieurs prises en charge dans d'autres hôpitaux. Récupérer le déroulement de l'ensemble de la prise en charge précédent l'IPV est donc complexe, voire impossible.

2.3. Population étudiée

2.3.1. Méthode d'inclusion des cas et des témoins

Pour identifier les patients, nous avons tout d'abord interrogé la base de données INPROVA. Cette cohorte inclus prospectivement depuis le premier Janvier 2006 les patients âgés de plus de 18 ans du Centre Hospitalier de Tourcoing et du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, porteurs d'une prothèse vasculaire supra inguinale (Aortique) ou infra-inguinale (périphérique), traités pour une IPV fongique à *Candida* avérée ou une IPV bactérienne avérée ou suspectée.

Les patients porteurs d'une IPV fongique ont été sélectionnés dans cette base sur les données microbiologiques. Les patients dont la prothèse vasculaire était infectée à *Candida* ou la culture d'un prélèvement profond péri-prothétique per opératoire ou guidé par scanner mettait en évidence un *Candida* ou encore, une candidémie avec des signes d'IPV cliniques ou radiologiques ont été inclus. La recherche d'autres patients, non inclus dans INPROVA a été réalisée au CHRU de Lille en interrogeant le logiciel du laboratoire de mycologie où nous avons recensé toutes les prothèses dont la culture identifiait du *Candida*. Nous avons utilisé le même protocole de recueil de

données que celui utilisé par la base INPROVA pour recueillir les différentes variables de ces nouveaux patients.

Pour les témoins, la sélection a été réalisée à partir de la base de données INPROVA sur les patients pour lesquels 90% des variables d'intérêt étaient disponibles et dont l'infection bactérienne était documentée. L'appariement a été réalisé sur l'âge uniquement (+/-2 ans). Ainsi, nous avons pu sélectionner trois témoins par un cas.

2.3.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus tous les patients dont les données médicales, microbiologiques ou chirurgicales étaient insuffisantes pour réaliser ce travail (moins de 90 % des valeurs parmi les variables sélectionnées).

2.3.3. Variables

Pour chaque patient, nous avons relevé les variables issues de la base INPROVA :

- Immunodépression et thérapeutiques immunosuppressives
- Facteurs de risque cardio-vasculaires
- AOMI
- Date d'implantation de la prothèse
- Localisation de la prothèse : supra inguinale ou infra inguinale
- Type de prothèse
- Lieu de pose : Centre Universitaire ou Centre Périphérique
- Indication de la pose
- Date du diagnostic de l'infection
- Présentation clinique, fièvre, douleurs, signes locaux
- Signes de gravité : choc septique, thrombose de pontage, rupture de pontage.

- Le geste effectué : lavage, ablation de prothèse partielle ou totale, revascularisation et type de matériel
- Constat per opératoire : faux anévrisme, fissuration ou rupture anévrysmale, thrombose, collection, infiltration ou collection
- Survenue de complications post opératoire : choc septique, rupture de pontage, thrombose précoce
- L'imagerie diagnostique
- Microbiologie : hémocultures, culture de prothèse, culture d'abcès profond
- Récidive
- Survie

L'ensemble de ces variables ont été vérifiées une seconde fois pour l'étude cas-témoins. De plus, nous avons repris chaque dossier afin de colliger le nombre de pontages réalisés sur le même site, le nombre de réinterventions sur le pontage comprenant : un lavage ou drainage de collection, un traitement endovasculaire quel qu'il soit, une extension de pontage, un changement de pontage ou une autre chirurgie à proximité du pontage. Pour les patients ayant été hospitalisés en réanimation, nous avons rapporté la dose d'amine, le recours à une épuration extra rénale, à une ventilation invasive, l'IGS II et la durée d'hospitalisation.

2.4. Définitions

Dans les recommandations pour la prise en charge des IPV, il n'est pas établi de critères diagnostiques (19,20). Nous avons donc utilisé ceux les plus largement cités dans la littérature, c'est-à-dire la présence de deux critères parmi (21) :

- Air ou collection péri-prothétique persistant après 8 semaines en post opératoire
- Culture positive de matériel ou de collections péri-prothétiques
- En per opératoire : signes locaux d'infection, désinsertion de prothèse ou exposition de la prothèse

Nous avons également retenu le diagnostic de suspicion d'infection de prothèse dans les cas où survenait une bactériémie précoce (dans les 15 jours) en post opératoire d'une chirurgie de revascularisation par un implant vasculaire. Ces critères ont été édités dans des séries d'IPV bactériennes. Nous les extrapolons aux IPV à *Candida*.

Dans la littérature, il était utilisé plusieurs seuils pour différencier une IPV précoce d'une IPV tardive (de 2 mois à 4 mois). Nous avons utilisé celui le plus largement rapporté, soit une IPV précoce dans le cas où l'infection survenait avant le quatrième mois post opératoire et une IPV tardive dès lors que l'infection survenait au-delà du quatrième mois post opératoire (21,22).

Nous avons utilisé une définition large de l'immunodépression. Cette variable était retenue comme présente en cas d'intoxication tabagique et/ou alcoolique, de dia-

bête insulino-dépendant, de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, de corticothérapie prolongée ou de chimiothérapie.

La place de l'imagerie dans le diagnostic des IPV est primordiale, elle s'inscrit dans la prise en charge pluridisciplinaire à des fins diagnostiques, thérapeutiques et de suivi. Elle est essentiellement dominée par la tomodensitométrie abdomino-pelvienne, l'échographie-doppler, la scintigraphie aux leucocytes marqués et la TEP (Tomographie par Emission de Positons) au 18 FDG (Fluoro-Désoxy-Glucose). Le choix de la technique dépend du site infecté mais le scanner reste l'examen le plus réalisé, de par sa facilité d'accès, sa bonne sensibilité et bonne spécificité.

Les signes radiologiques en tomodensitométrie évocateurs d'IPV sont (23,24) :

- Présence de gaz péri-prothétique
- Epaissement tissulaire ou infiltration péri-prothétique
- Collection liquidienne péri-prothétique
- Épaississement endo-prothétique
- Pseudo anévrisme anastomotique
- Thrombose de prothèse
- Fistule entéro-prothétique, pour les prothèses aortiques

Les signes radiologiques, en TEP au 18 FDG et en scintigraphie aux leucocytes marqués, évocateurs d'IPV sont (25,26) :

- Hyper métabolisme péri-prothétique homogène et diffus non spécifique

L'échec du traitement était défini par la récurrence septique ou le décès du patient lié à l'infection.

2.5. Analyse statistique

Le travail s'articule en trois parties, deux descriptives et une analytique cherchant les facteurs associés à une infection fongique.

La première décrit les deux groupes, c'est à dire le groupe de patients ayant une IPV associée à *Candida* (groupe de « cas ») et ceux ayant une IPV uniquement associée à une infection bactérienne. Ce travail descriptif porte sur 1) les caractéristiques démographiques et initiales des patients ; 2) la présentation clinico-biologique de l'IPV ; 3) la prise en charge diagnostique et médico-chirurgicale ; 4) la prise en charge réanimatoire ; 5) la morbi-mortalité. Les variables continues étaient exprimées par la médiane et les intervalles interquartiles. Elles étaient comparées en utilisant le test de Student's ou le test de Mann-Whitney dépendant de la normalité de leur distribution. Les variables catégorielles étaient exprimées en pourcentage. Elles étaient comparées en utilisant le test de chi-2 ou le test de Fisher. Une différence entre 2 groupes était considérée significative lorsque $p \leq 0,05$.

La partie analytique porte sur l'objectif principal et la recherche de variables associées à l'infection fongique à l'aide d'une étude cas-témoins 1 : 3. Une première sélection des variables d'intérêt a été réalisée suite à l'analyse descriptive. Elles ont été analysées séparément à l'aide d'un modèle bivarié puis intégrées dans une régression logistique conditionnelle à l'appariement, pondéré sur les valeurs manquantes (17). Le modèle multivarié suivait une procédure de type « backward ». L'ensemble des variables d'intérêt ayant un p inférieur à 0.20 ont été intégrées dans le modèle initial pour être enlevées une à une jusqu'à obtenir le modèle présentant le critère

d'Akaike le plus élevé. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R software.

La troisième partie descriptive répond aux objectifs secondaires et compare la morbi-mortalité des deux groupes ainsi que la prise en charge médico-chirurgicale.

3. Résultats

3.1. Population

Parmi les 229 patients de la base INPROVA, 11 présentant une IPV fongique à *Candida* étaient identifiés et analysés. Au CHU de Lille, nous avons recensés six patients avec un diagnostic d'IPV à *Candida* que nous avons également inclus dans notre base de données. Parmi ces patients, pour l'un d'entre eux, les données manquantes étaient majeures, raison pour laquelle il était exclu. Au total, nous avons analysé 16 patients atteints d'IPV fongique à *Candida* sur les sites du CH Tourcoing et du CHU de Lille. Afin de comparer ces patients, nous avons tiré au sort 50 patients de la base de données INPROVA, en excluant ceux infectés à *Candida*. Parmi ces patients, deux ont été exclus en raison de l'importance des données manquantes. Au total nous avons donc comparé un groupe témoin de 48 patients présentant une IPV bactérienne à un groupe de cas de 16 patients ayant une IPV fongique à *Candida* (figure 1).

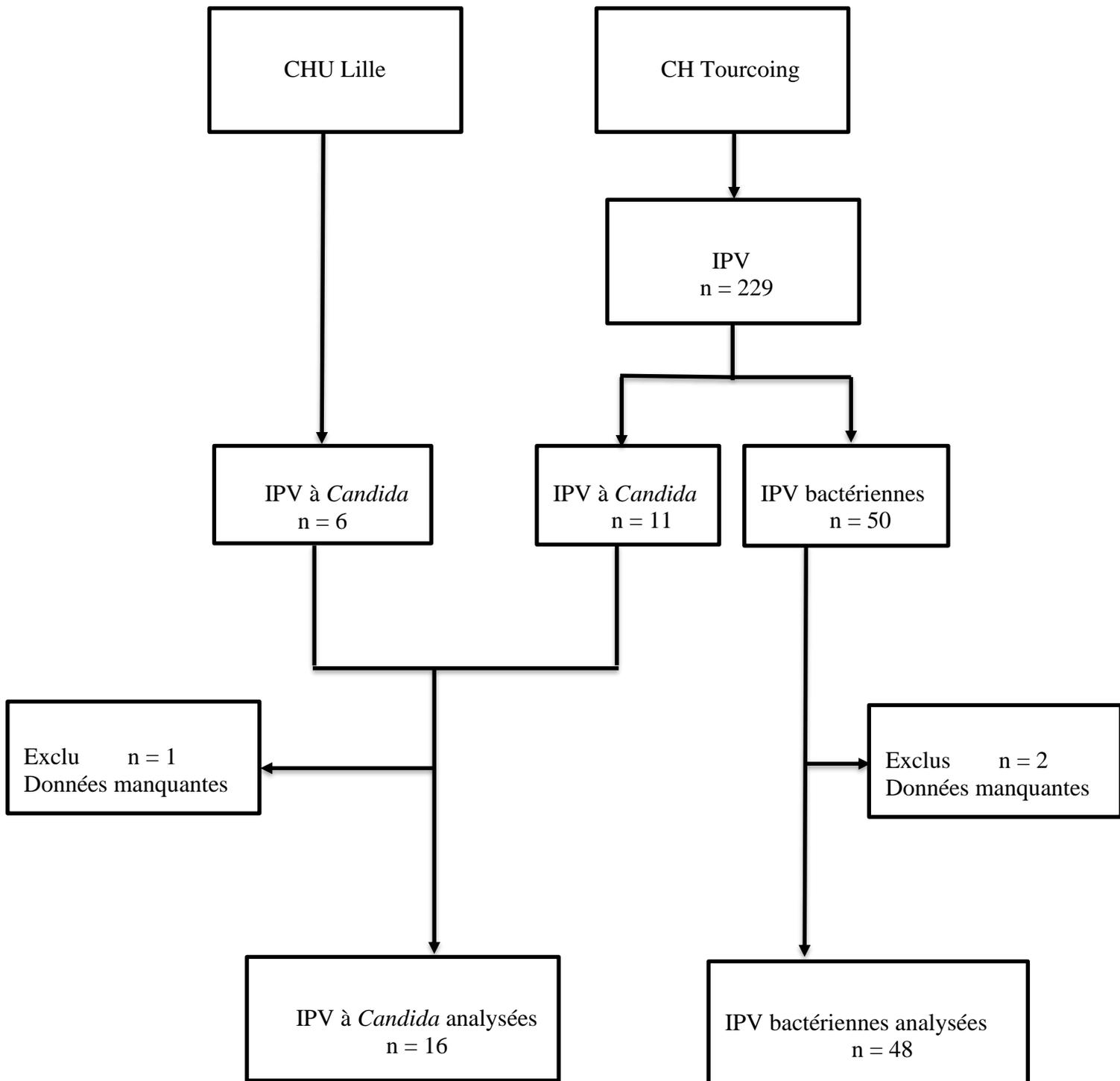


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude

3.2. Comparaison des groupes à la prise en charge

3.2.1. Objectif principal

3.2.1.1 Patients

Les caractéristiques démographiques et les antécédents sont représentés dans le tableau 1. Il n'existait aucune différence significative entre les cas et les témoins pour les variables testées. La proportion de patients ayant des comorbidités était élevée dans les deux groupes. Notons que 27 % IPV bactériennes et 38 % des IPV à *Candida* n'étaient pas atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et étaient porteurs de pathologies anévrysmales.

Variables	IPV bactériennes n = 48	IPV à <i>Candida</i> n = 16	p
Age *	70,0 [62,8;78,0]	75,0 [63,0;78,0]	0,60
Sexe :			0,50
Hommes	38 (79%)	11 (69%)	
Femmes	10 (21%)	5 (31%)	
Antécédents :			
DFG (ml/min) *	66 [51,0;104]	61 [47,0;98]	0,60
Diabète	17 (35 %)	6 (38 %)	1,00
Hypercholestérolémie	31 (65%)	9 (56 %)	0,77
Immunodépression	42 (88 %)	15 (94 %)	0,67
Tabac	31 (65%)	9 (56%)	0,77
Artériopathie oblitérante	35 (73%)	10 (62%)	0,53
HTA	37 (77 %)	14 (88%)	0,49
Cardiopathie Ischémique	21 (44%)	5 (31%)	0,56

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques des IPV bactériennes et des IPV à *Candida*. * médianes et leur écart interquartile, les autres variables sont exprimées en %

L'histoire chirurgicale du patient, c'est-à-dire le type ou le nombre de prises en charge chirurgicales précédant le diagnostic d'IPV n'était pas identifiée comme un facteur de risque du caractère fongique de l'infection. Le nombre total de chirurgies n'était pas associé au risque d'IPV à *Candida* (tableau 2).

Variables	IPV bactériennes n = 48	IPV fongiques n = 16	P
Nombre de changement de pontage			0,16
0	15 (32%)	10 (63%)	
1	24 (50%)	4 (25%)	
2	5 (10%)	1 (6%)	
3	4 (8%)	1 (6%)	
Nombre d'extension de pontage			1,00
0	40 (83%)	14 (88%)	
1	7 (15%)	2 (12%)	
2	1 (2%)	0 (0%)	
Nombre de lavage			0,27
0	32 (67%)	9 (56%)	
1	12 (25%)	3 (19%)	
2	4 (8%)	4 (25%)	
Nombre de traitement endovasculaire			0,21
0	37 (88%)	14 (88%)	
1	6 (12%)	1 (6%)	
2	5 (10%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	1 (6%)	
Nombre d'autre chirurgie			0,26
0	46 (96%)	14 (8%)	
1	1 (2%)	2 (12%)	
2	1 (2%)	0 (0%)	
Nombre total de chirurgie			0,77
0	6 (12%)	5 (31%)	
1	20 (42%)	5 (31%)	
>1	22 (46%)	6 (38%)	

Tableau 2. Histoire chirurgicale comparée entre les IPV bactériennes et les IPV à *Candida*, précédant le diagnostic de l'infection.

3.2.1.2 Présentation initiale de l'IPV

La présentation clinique initiale de ces infections ne différait pas significativement entre les cas et les témoins. Les résultats sont présentés dans le tableau 3. Le délai médian entre la pose de l'implant vasculaire et le diagnostic d'IPV à *Candida* était de 75.5 jours [10,8;312] contre 122 jours [19,0;1581] pour les IPV bactériennes. Le type d'implant initial n'a pas pu être intégré dans l'analyse par manque de données et leurs matériaux ont évolué au fil des années.

Variabiles	IPV bactériennes n = 48	IPV à <i>Candida</i> n = 16	p
Clinique :			
Fièvre	22 (45%)	11 (65%)	0,26
Rougeur	22 (45%)	11 (65%)	1,00
Fistule	10 (21%)	2 (13%)	0,70
Douleur	11 (23%)	4 (23%)	1,00

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des IPV bactériennes et des IPV à *Candida*.

Les variables biologiques tendaient vers une différence non significative, en faveur d'une hyperleucocytose et d'un taux de CRP plus élevés dans les IPV à *Candida*. La présentation radiologique différait entre les cas et les témoins par la présence de collections hydro-aériques péri-prothétiques. L'ensemble des variables paracliniques testées, biologiques et radiologiques sont représentées dans le tableau 4.

Variables	IPV bactériennes n = 48	IPV à <i>Candida</i> n = 16	p
Biologie :			
Leucocytes (/mm3)*	9950 [8420;11775]	12000 [9750;14245]	0,06
CRP (g/l)*	60 [21;110]	111 [70;138]	0,10
Scanner :			
Collection hydro-aérique	12 (25%)	9 (56%)	0,08
Lymphocèle	16 (33%)	4 (25%)	0,28
Hématome	16 (33%)	4 (25%)	0,75
Fistule entero-prothétique	16 (33%)	4 (25%)	0,75
TEP 18FDG	14 (29%)	2 (12%)	0,32

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques et radiologiques des IPV bactériennes et des IPV à *Candida*. *médianes et rang interquartile, les autres variables sont exprimées en %.

3.2.1.3 Variables associées à l'infection à *Candida*

Les variables d'intérêt des facteurs de risque d'acquisition d'une IPV à *Candida* comparativement à une IPV bactérienne étaient répertoriées en analyse univariée dans les tableaux 1, 2, 3 et 4. L'analyse multivariée identifiait comme variable associée au risque d'IPV à *Candida*, la présence de collections hydro-aériques sur la tomodensitométrie abdomino pelvienne RRa 6,02 [1,1-33] p = 0,04. La survenue de l'infection sur une endoprothèse aortique n'était pas significative mais tendait à être associée au risque de développer une IPV à *Candida*, RRa 4,3 [0,79-23,5] p = 0,09, tout comme le caractère précoce de l'infection 4,12 [0,85-20,11] p = 0,08. Le reste des variables ne différait pas entre les cas et les témoins (tableau 5).

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	RR IC 95%	p	RRa IC 95%	p
Sexe	1,71 [0,49-6,00]	0,40		
DFG < 60 ml/min	1,49 [0,42-5,29]	0,54		
Immunodépression	2,12 [0,24-18,87]	0,50		
BMI (base : <=25)	0,30 [0,09-1,10]	0,07		
IPV précoce	2,59 [0,73-9,16]	0,14	4,12 [0,85-20,11]	0,08
Fièvre	2,12 [0,67-6,70]	0,20		
Rougeur	0,59 [0,11-3,05]	0,53		
Douleur	0,74 [0,18-3,04]	0,67		
Choc septique	0,47 [0,05-4,2]	0,50		
Hyperleucocytose (base : 10 000)	2,71 [0,76-9,66]	0,13		
CRP (base : <70mg/l)	3,68 [1,03-13,2]	0,05		
Scanner : Collection hydroaérique	3,64 [0,93-14,18]	0,06	6,02 [1,1-33]	0,04
Nombre de reprises chirurgicales (base : au moins une)	0,71 [0,23-2,25]	0,56		
Endoprothèse aortique	2,62 [0,70-9,72]	0,15	4,3 [0,79-23,5]	0,09

Tableau 5. Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque d'infection à *Candida* dans les IPV. DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; RR : Risque Relatif ; RRa : Risque Relatif ajusté ; IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%.

3.2.2. Objectifs secondaires

3.2.2.1 Prise en charge médico-chirurgicale comparée

Sur les 16 patients présentant une IPV fongique à *Candida*, 14 d'entre eux ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale par différentes modalités et deux ont bénéficié d'un traitement médical seul, par antibiothérapie et antifongiques au long cours, en raison de lourdes comorbidités, les récusant à la chirurgie et à l'anesthésie générale. Pour un patient, les données manquantes ne nous permettaient pas de définir le type de prise en charge chirurgicale réalisée. Parmi les 48 IPV bactériennes, 41 patients bénéficiaient d'une prise en charge chirurgicale et sept d'un traitement médi-

cal seul. L'ensemble des variables médico-chirurgicales sont reportées dans le tableau 6.

Variables	IPV bactériennes n = 48	IPV à <i>Candida</i> n = 16	p
Traitement chirurgical	41 (85%)	14 (87%)	1
Ablation implant :			0,79
Ablation totale	24 (50%)	8 (53%)	
Ablation partielle	7 (15%)	3 (20%)	
Revascularisation :			
Homogreffe	6 (13%)	4 (33%)	0,19
Allogreffe	18 (38%)	2 (8%)	0,12
Prothèse	3 (6%)	3 (20%)	0,15
Amputation	2 (4%)	2 (12%)	0,55
Traitement médical seul	7 (15%)	2 (12%)	1,00

Tableau 6. Prise en charge médico-chirurgicale comparée des IPV bactériennes et des IPV à *Candida*.

3.2.3. Prise en charge réanimatoire

La prise en charge réanimatoire de nos patients était similaire entre les cas et les témoins (35% contre 43% respectivement). Celle-ci est détaillée dans le tableau 7. Les variables n'étaient pas significativement différentes entre les IPV bactériennes et celles à *Candida*.

Variables	IPV bactériennes n = 48	IPV à <i>Candida</i> n = 16	p
Admission en réanimation	17 (35%)	7 (43%)	0,76
Durée médiane de séjour (jours)	8 [3-15]	8 [3-10,5]	0,80
Choc septique	6 (12%)	5 (31%)	0,18
Ventilation mécanique	14 (58%)	7 (70%)	0,70
EER	3 (14%)	2 (22%)	0,62

Tableau 7. Caractéristiques de la prise en charge en réanimation des IPV bactériennes et des IPV à *Candida*. EER : Epuration extra-rénale

3.2.4. Morbi-mortalité comparée

Au total, 19 patients sont décédés (toutes causes confondues) pendant leur suivi et/ou ont présenté une récurrence, 8/16 (50%) dans le groupe d'IPV fongique et 11/48 (23%) dans le groupe d'IPV bactérienne ($p < 0.001$) (figure 2). L'échec de la prise en charge (décès directement lié à l'IPV ou récurrence) était survenu chez 7 (44%) et 10 (21%) individus dans le groupe fongique et le groupe bactérien respectivement ($p = 0.003$) (figure 3). Sur la durée du suivi, la mortalité liée à l'IPV était de 7/16 (44%) dans les cas et de 7/48 (15%) pour les témoins. Ainsi, toutes les récurrences dans le groupe des IPV à *Candida* se sont soldées par un décès. La récurrence survenait plus précocement dans le groupe des IPV fongiques que dans le groupe des IPV bactériennes (87 jours [52-117] vs. 664 jours [181-1070], $p < 0.01$).

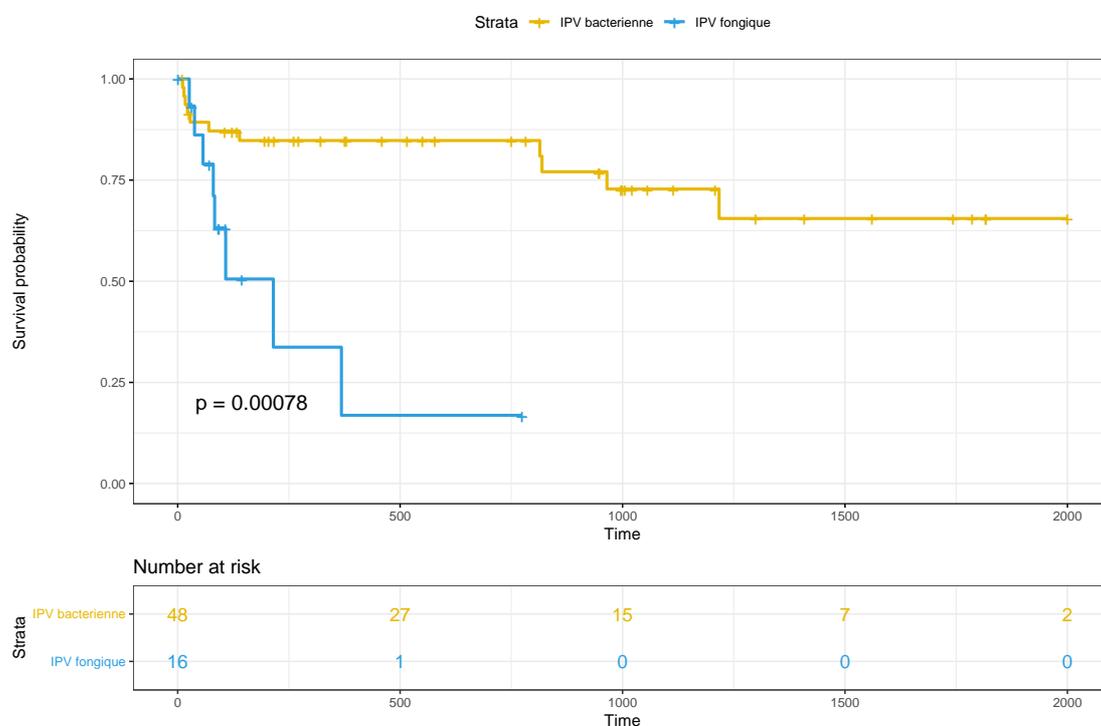


Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier comparant la morbi-mortalité toutes causes confondues des IPV associées à *Candida* aux IPV bactériennes.

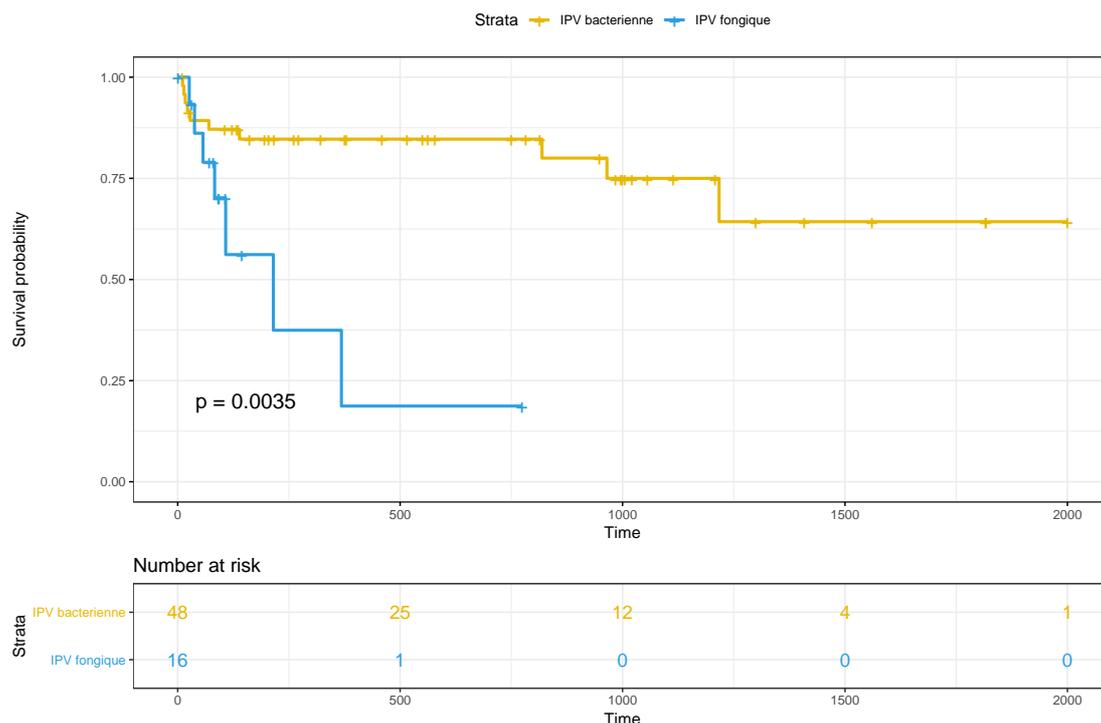


Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier comparant l'échec de la prise en charge entre les IPV à *Candida* et les IPV bactériennes.

3.3. Données microbiologiques des IPV à *Candida*

L'espèce fongique la plus représentée est le *Candida albicans* avec 11 patients infectés, suivie du *Candida glabrata* avec 3 patients infectés dont un patient présentant une co-infection à *Candida albicans* et *Candida glabrata* (figure3).

Les IPV fongiques sont fréquemment polymicrobiennes et donc associées à des infections bactériennes dans 81% des cas (13/16). Les micro-organismes les plus fréquemment isolés sont détaillés dans le tableau 8.

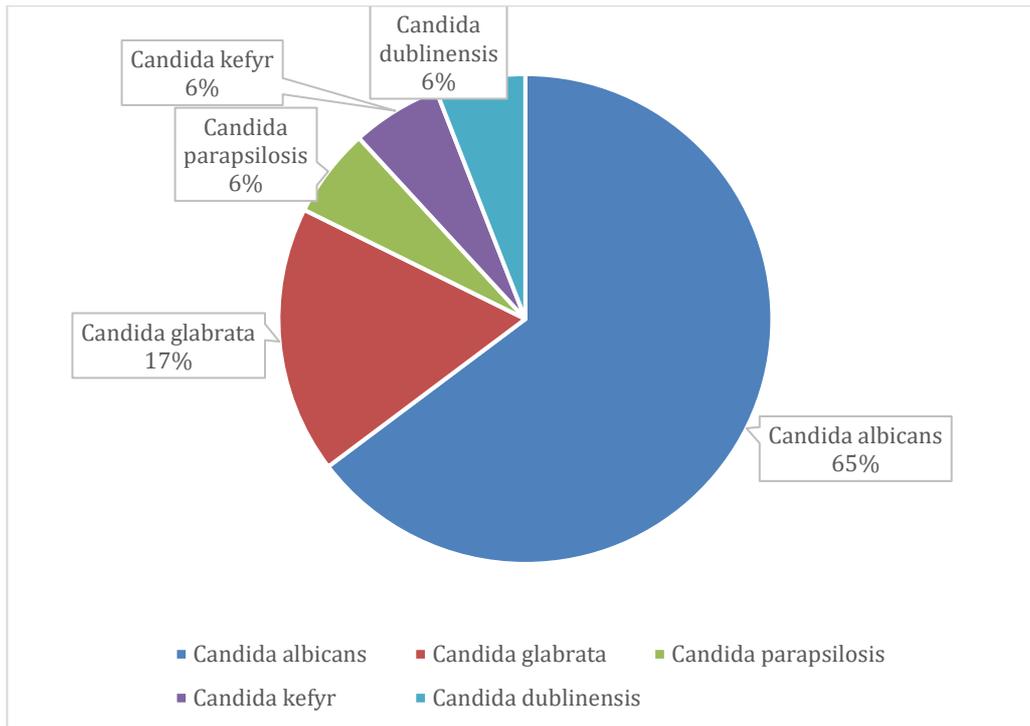


Figure 4. Représentation de la distribution des espèces fongiques pour les IPV à *Candida*.

Micro-organismes	IPV à <i>Candida</i>
Cocci Gram Plus	12 (50%)
Staphylocoque coagulase négatif	3
<i>Staphylococcus aureus</i> méthicilline sensible	2
<i>Staphylococcus aureus</i> méthicilline résistant	1
Streptocoques	3
Enterocoques	3
Bacilles Gram Négatif	9 (38%)
Entérobactéries	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0
Anaérobies	3 (12%)

Tableau 8. Distribution des bactéries associées aux IPV à *Candida*.

4. Discussion

Ce travail est le premier comparant les IPV à *Candida* aux IPV bactériennes. Les deux types d'infections atteignaient des patients aux lourds antécédents médicaux et chirurgicaux. Nous avons réalisé ce travail analytique afin d'identifier des facteurs associés à ce type d'IPV. Les autres informations majeures de cette étude étaient le taux de mortalité associé et le taux d'échec de prise en charge, supérieurs chez les patients infectés à *Candida* comparativement aux infections bactériennes.

Les IPV à *Candida* sont rares, la prévalence retrouvée dans la littérature varie de 1 à 4% mais semble être une pathologie associée à un haut risque de morbi-mortalité (7,8,20). Il résulte de ce caractère peu fréquent, une littérature très limitée. La revue de littérature réalisée ne rapportait que quatre cas cliniques et deux séries concernant les IPV bactériennes pour lesquelles des IPV fongiques étaient incluses et dont les données étaient suffisantes pour être analysées (tableau 9). Pour les autres travaux, les renseignements concernant les IPV fongiques étaient pauvres ou inexistant, raison pour laquelle nous n'avons pas mentionné ces études. En résumé, dans la littérature, le délai d'infection à *Candida* semblait plus tardif que celui retrouvé dans notre étude. Parmi les cinq patients dont le devenir était connu, trois décédaient. Il existait beaucoup de données manquantes sur la présentation radiologique de ces cas pour réaliser une comparaison avec notre effectif. Il résulte de la pauvreté de la littérature concernant cette pathologie, que les recommandations Européennes et Américaines de la prise en charge diagnostique et thérapeutique sont extrapolées de la prise en charge de l'endocardite fongique et des infections ostéo articulaires fongiques

(19,20). Comme eux, nous nous emploierons dans cette discussion à réaliser un parallélisme entre les autres infections fongiques systémiques et l'IPV à fongique.

4.1. Facteurs associés à l'IPV à *Candida*

4.1.1. Imagerie

Le scanner abdominopelvien injecté est la pierre angulaire du diagnostic paraclinique des IPV (27). La présentation scannographique différait significativement entre les cas et les témoins. La présence d'une collection hydro-aérique était associée aux IPV à *Candida*, même dans l'analyse multivariée qui prend en compte le délai entre la pose du matériel et l'infection. Cette donnée est peu retrouvée dans la littérature puisqu'il n'existe aucune cohorte comparant les modes de présentations radiologiques entre les IPV à *Candida* et les IPV bactériennes. Il est difficile de distinguer, au sein des infections précoces, les remaniements post opératoires constants, des signes évocateurs d'une infection de prothèse vasculaire. Des collections hydro-aériques non associées aux IPV mais simplement dues à l'histoire chirurgicale peuvent persister de quelques jours jusqu'à plusieurs semaines (4 à 7 semaines), rendant le diagnostic d'IPV d'autant plus difficile qu'il est précoce. A l'inverse, une collection hydro-aérique persistante à 3 mois était hautement évocatrice d'IPV (23,28). Dans l'étude de Low *et al*, la présence de bulles d'air péri-prothétique était corrélée aux fistules entéro-prothétiques, retrouvée dans 48 % contre 8 % des IPV aortiques sans fistule. En ce qui concerne l'infiltration liquidienne péri-prothétique, la différence entre les deux groupes était moins marquée (29). Dans notre travail, nous ne différencions pas les composantes aériques et liquidiennes or cette variable était retenue positive si l'un des deux critères était présent. Néanmoins, nous retrouvions 25 % de col-

lections hydro-aériques dans le groupe bactérien contre 56 % dans le groupe fongique malgré un nombre de fistule comparable dans les deux groupes. A notre connaissance, il n'existe pas de présentation radiologique spécifique de l'infection à *Candida* quelle que soit la localisation et cette présentation radiologique traduit plutôt un mécanisme infectieux. Notre taux de collections hydro-aériques dans le groupe bactérien (25%) est inférieur à celui retrouvé dans la littérature, de l'ordre de 33% pour les collections aériques, 29% pour les infiltrations liquidiennes péri-prothétiques et plus de 80% pour le caractère composite hydro-aérique (7,29).

4.1.2. Endoprothèse et localisation de la prothèse

La revascularisation par endoprothèse aortique semblait être un facteur prédisposant de l'IPV à *Candida*, malgré un caractère non significatif en analyse multivariée. Les progrès chirurgicaux et radiologiques ont permis l'essor de la médecine interventionnelle, particulièrement en chirurgie vasculaire où l'on note une nette augmentation des procédures, notamment chez des patients de plus en plus âgés et aux lourdes comorbidités. Entre 60 et 80% des cures d'anévrisme de l'aorte abdominale sont traités par voie endovasculaire (30). L'implantation de l'endoprothèse se fait par technique percutanée et est particulièrement indiquée chez les patients à haut risque de morbidité péri-opératoire. Le nombre croissant de pose d'endoprothèse expose légitimement à une augmentation du nombre de complications, notamment infectieuses dont l'incidence, tout germes confondus, est estimée entre 0.2 et 5% (31,32). Les mécanismes physiopathologiques infectieux évoqués sont multiples. En premier lieu, Ducasse *et al* rapportaient un surrisque lié à la contamination per-procédurale, conséquence directe des fautes d'asepsie rencontrées dans les salles de radiologie interventionnelle (62.5 % des endoprothèses infectées) par rapport aux blocs chirur-

giques (37.5 %), résultats qu'ils avaient confirmé en analysant les infections des endoprothèses périphériques avec une nette prédominance du *Staphylococcus aureus* suggérant une contamination per-procédurale (33). Actuellement, les précautions en termes d'asepsie en salle de radiologie interventionnelle sont identiques aux standards chirurgicaux. D'ailleurs, dans notre travail, les poses d'endoprothèses étaient toutes réalisées au bloc opératoire.

Secondairement, la modification des rapports anatomiques après pose d'une endoprothèse aortique peut provoquer une érosion mécanique grêlique ou colique suite à une migration de stent, à un excès d'angulation ou encore à l'extension du sac anévrysmal exclu, potentiellement responsable d'une contamination prothétique par translocation digestive (34,35). L'équipe de Ducasse *et al* identifiait un taux de fistule de 31 % dans une série de 65 cas d'endoprothèses aortiques infectées sans rapporter le taux d'infection à *Candida* (33). Quant à l'étude de Smeds *et al*, elle rapportait un taux de 27 % de fistule entéro-prothétique, raison pour laquelle dans les IPV sur endoprothèse aortique, il faut systématiquement rechercher, par l'imagerie mais aussi par une exploration per-opératoire, une fistule entéro-prothétique et discuter le cas échéant l'instauration d'un traitement antifongique précoce (31). Les données de la littérature sur l'incidence de l'infection des endoprothèses à *Candida* sont pauvres et contradictoires puisque l'équipe de Laser *et al* réalisait un travail sur neuf infections d'endoprothèses aortiques et n'isolait qu'une infection à *Candida*, survenue 20 mois après la pose de l'implant tandis que Schoell *et al*, dans une cohorte rétrospective de 32 patients inclus sur 10 ans, identifiaient une culture positive d'endoprothèse à *Candida*, dans 25% des cas (36,37). Dans cette dernière série, le mécanisme infectieux responsable suggérait la contamination directe de l'endoprothèse aortique par une

fistule ou des érosion liées aux traumatismes répétés de l'anévrisme aortique et ainsi, la pose d'une endoprothèse aortique dans un climat septique. Les constatations peropératoires mettaient en évidence une localisation duodénale de la fistule dans 62.5% des cas, taux également retrouvé dans la cohorte de Bergqvist et al (70% de localisation duodénale), expliquant potentiellement que sur le plan microbiologique, les auteurs identifiaient un taux élevé d'infection à *Candida* de 25% (38) . Le caractère sus-mésocolique de la lésion était identifié par l'équipe de Dupont *et al* comme un facteur de risque de candidose invasive intra abdominale (39).

Enfin, une greffe infectieuse secondaire par dissémination hémotogène pouvait en être la cause. Dans l'étude de Laser *et al*, six patients parmi les neufs infectés, avaient une histoire septique récente avec un site infecté à distance de l'endoprothèse (36). Ce mécanisme est plus volontiers retrouvé dans les endocardites infectieuses fongiques à *Candida* dont les facteurs de risques sont désormais bien identifiés (40–42). La base de données INPROVA rapportait le suivi et l'évolution des patients dans le cadre de leur IPV mais s'ils étaient hospitalisés pour une raison autre, ou dans un service autre que celui des maladies infectieuses du CH Tourcoing, les données n'étaient pas colligées dans notre base, justifiant un nombre important de données manquantes sur l'histoire infectieuse de nos patients.

4.1.3. Date de l'infection

L'IPV fongique à *Candida* avait une tendance à se développer précocement en post opératoire dans notre travail (75%) en comparaison aux IPV bactériennes (53%) et semblait être une infection liée au site opératoire (43). Les « case reports » présentés dans le tableau 9 montraient cependant une présentation tardive, voire très tardive

du développement de l'IPV à *Candida*. Néanmoins, dans une série ancienne, Dolscher et al rapportaient quatre cas sur cinq d'IPV précoces à *Candida* (défini par un délai post opératoire inférieur à 5 semaines) et seulement un cas d'IPV tardif (33). Le caractère précoce de l'infection pouvait être expliqué par le fait que la candidose invasive était une infection liée aux soins (44), notamment rapporté par une cohorte épidémiologique prospective de 24 000 patients où le délai médian d'infection était de 22 jours après hospitalisation, toutes pathologies confondues (45). Dans l'étude d'Arnold *et al*, 73 % des endocardites fongiques étaient nosocomiales mais se développaient à distance de la pose de la prothèse valvulaire, à l'occasion d'une nouvelle hospitalisation (44). Nous avons comparé ce délai aux autres localisations de candidose invasive sur matériel. Dans une série de 73 cas sur les infections de prothèses articulaires (IPA) à *Candida*, hanches et genoux, le délai moyen d'infection était de 32 mois, bien supérieur à celui observé dans les IPV à *Candida* de ce travail (46). Dans 3 autres séries, les délais médians d'IPA étaient de 25 mois pour deux d'entre-elles et 19.6 mois pour la dernière (47–49). Les auteurs évoquaient un retard diagnostique lié à la symptomatologie frustrée et il est probable que cette localisation infectieuse soit moins bruyante que la localisation vasculaire.

4.2. Discussion des objectifs secondaires

Dans notre étude, la mortalité des IPV à *Candida* était significativement plus élevée que celle des IPV bactériennes, 44% contre 15% respectivement, ce qui correspond aux résultats d'études comparant les candidoses invasives aux infections bac-

tériennes, dans d'autres localisations. De manière globale, le taux de mortalité des candidoses invasives est proche de 40 % dans les séries récentes (45,50).

Deux études sur l'endocardite fongique trouvaient une mortalité élevée, entre 56 et 94 % (42,51). Par ailleurs, Baddley *et al* comparaient 33 endocardites à *Candida* à 2716 endocardites bactériennes et retrouvaient un taux de mortalité significativement plus important des endocardites à *Candida* comparativement aux endocardites bactériennes (30% contre 17%, respectivement) (41). Dans une série concernant les endocardites à *Candida* sur matériel implantable (pacemaker et défibrillateurs implantables), le taux de mortalité associé au caractère fongique était de 53% tandis que dans les séries d'infections bactériennes, le taux était d'environ 25% (49,50). Les facteurs de risques de candidose invasive étaient la présence intra abdominale du boîtier et un délai d'implantation de plus de 10 ans, ce qui sous-tendait un mécanisme physiopathologique infectieux local par translocation digestive plutôt que systémique (53). Le taux de mortalité de l'endocardite fongique diminuait ces dernières décennies, probablement lié à l'utilisation d'agents antifongiques comme les Echinocandines, ayant une meilleure efficacité sur le biofilm mais restait néanmoins supérieur au taux de mortalité des endocardites bactériennes (54).

Une autre pathologie infectieuse au pronostic sombre, lorsqu'elle était associée à une infection fongique, est la péritonite nosocomiale. L'identification de levures dans le liquide péritonéal représentait un facteur de risque indépendant de mortalité (55).

A l'inverse, l'identification de levures dans une péritonite communautaire ne modifiait pas le pronostic du patient.

Cette surmortalité est désormais bien identifiée. Elle est la conséquence de la difficulté diagnostique en routine clinique (clinique frustrée, biomarqueurs peu spécifiques et culture peu rentable) engendrant un retard à l'introduction des antifongiques. La conséquence de ce retard sur la mortalité est lourde. Morell *et al* estimaient qu'un délai, avant la mise en route du traitement antifongique, de 12 heures après identification de la levure majorait la mortalité de 10 à 30 % (56). Ce délai seuil reste incertain mais il est impératif de débiter au plus tôt la thérapie antifongique comme le confirmait Garey *et al* dans une série de 230 patients, aux Etats-Unis, où la mortalité augmentait de 15 à 25% en cas de retard de 24 heures et jusqu'à plus de 40% au-delà de la 72^{ème} heure (16). Ce haut taux de mortalité des infections liées à *Candida* peut être également expliqué par la production de facteurs de virulence dont la production d'un biofilm aux dépens des muqueuses ou de surfaces inertes. Il s'agit d'un processus séquentiel complexe impliquant une phase initiale d'adhésion cellulaire, de prolifération puis d'évolution vers la forme filamenteuse (ou hyphale), le tout dans un enchevêtrement de matrice extracellulaire directement produit par la souche (57,58). Ce mécanisme est responsable d'une diminution de la pénétration des antifongiques rendant leur efficacité moindre et favorisant l'émergence de souches résistantes, notamment aux azolés (59).

La distribution des espèces de *Candida* de notre série était tout à fait comparable aux données de la littérature concernant les autres localisations fongiques. Dans la cohorte de Lefort *et al*, incluant 30 endocardites à *Candida*, la majorité des microorganismes isolés restaient du *Candida albicans* avec néanmoins une modification de l'écologie ces dernières années en raison de l'exposition croissante, des souches,

aux azolés (42,60). Dans une petite série concernant des endocardites à *Candida* sur matériel ou sondes , le *Candida albicans* était également l'espèce la plus largement représentée (61). De manière générale, tous sites confondus, le *Candida albicans* était isolé dans plus de 50 % des cas, suivi du *Candida glabrata*, isolé dans 15 à 25% des cas (62,63), ce qui était cohérent avec notre épidémiologie. Nos infections étaient polymicrobiennes dans 81% des cas d'IPV à *Candida* contre 35% des IPV bactériennes, au contraire des endocardites fongiques qui étaient dans la majorité des cas monomicrobiennes (41,42).

Ce travail nous mène à nous poser la question des enjeux diagnostiques des candidoses invasives puisqu'une identification et une prise en charge précoce permettraient d'en améliorer la survie. Chez les patients à risque, il serait nécessaire d'établir une stratégie diagnostique s'appuyant sur des méthodes rapides et précises autres que l'identification par la culture. En cas d'infection profonde à *Candida*, la charge fongique sanguine est faible rendant seulement 40 à 50% des hémocultures positives (64,65). En cas de co-infection levure/bactérie, le taux de positivité des hémocultures baisse à 27% en raison d'une croissance plus rapide des bactéries sur les milieux standards, due à la présence d'inhibiteur des antibiotiques et de la synthèse de substances antifongiques (64,65). Nous identifions majoritairement du *Candida albicans* et du *Candida glabrata* or le temps de pousse de ces deux espèces était supérieur à 24h dans 50 % des cas s'il s'agissait de l'espèce *albicans* et de plus de trois jours en cas de *glabrata* (66), posant le problème du retard de l'instauration d'un traitement antifongique. Actuellement, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) et l'ESC (European Society of Cardiology) ne recommandent pas l'utilisation de milieux mycolo-

giques pour isoler une espèce fongique (40,67,68). Nous n'avons pas pu tester la place des biomarqueurs sériques puisque cette donnée étant constamment manquante. Néanmoins, devant la faible sensibilité des hémocultures, il serait nécessaire de s'appuyer sur des méthodes diagnostiques alternatives, plus sensibles mais aussi plus précoces. Les biomarqueurs sériques impliqués dans les candidoses invasives ont déjà été testés dans d'autres localisations avec des résultats mitigés (69). Pour cette raison et afin de mieux cibler les patients devant bénéficier d'une thérapie antifongique précoce dans le but de réduire la morbi-mortalité sans toutefois modifier l'écologie mycologique, il serait intéressant d'effectuer un diagnostic rapide, à l'image de ce qui est actuellement réalisé dans les infections ostéoarticulaires bactériennes où l'identification rapide d'un SARM (*Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline) par PCR sur liquide articulaire, permet une couverture systématique et précoce des SARM puis une désescalade secondaire en cas de négativité (70).

Sur les 16 IPV à *Candida*, seulement deux patients bénéficiaient d'un traitement antifongique empirique. Le premier, dans un contexte de fistule entéro-vésicale et pour le second, après la mise en évidence d'une fistule entéro-prothétique. Nous pensons qu'il faudrait débiter de manière empirique et précoce, un traitement antifongique adapté chez les patients porteurs d'une endoprothèse aortique infectée et systématiquement rechercher une fistule entéro-prothétique.

4.3. Limites

Nous avons réalisé une étude rétrospective, bi centrique entre le CHU de Lille et le CH de Tourcoing. Il était difficile, en raison de notre faible effectif, d'extrapoler nos résultats puisqu'il ne s'agissait là que du reflet d'une prise en charge et d'une écologie locale. Notre travail méritait néanmoins de mettre le doigt sur une problématique grave qu'était l'IPV à *Candida*.

La base de données INPROVA avait été conçue en 2006 et n'était pas spécifiquement détaillée pour analyser des patients atteints de pathologies fongiques. A ce titre, beaucoup de données étaient manquantes, comme la colonisation à *Candida*, la présence d'un abord central ou d'une nutrition parentérale, connus pour être des facteurs de risque de candidoses invasives (71,72). Notre travail est issu d'une cohorte incluant des patients sur une longue période de 12 ans, les pratiques ont donc pu évoluer durant cet intervalle de temps. De plus, certains d'entre eux étaient opérés en dehors de notre centre et nous n'avions donc pas à disposition les comptes rendus opératoires qui auraient pu nous orienter vers un mécanisme infectieux notamment une contamination per-opératoire ou per-procédurale, liée à la colonisation du tractus gastro intestinal, responsable de translocation fongique. Eu égard de la sévérité de cette pathologie, nous pensons qu'il serait intéressant d'intégrer ces variables à la base de données, afin d'affiner et d'étoffer les données épidémiologiques.

Auteurs	Période de l'étude	Nombre de cas d'IPV	Nombre de cas d'IPV à <i>Candida</i>	Délai d'infection	Type d'implant et localisation	Imagerie	Nombre de réintervention avant IPV à <i>Candida</i>	Mécanisme infectieux	Evolution
Kerbi Alejandro Guevara-Noriega et al. (73)	2016, Espagne	« case report »	1 <i>Candida parapsilosis</i>	22 mois	Pontage Aorto bifemoral en Dacron	Scanner collection hydora-éarique, périprothétique et au contact du duodenum	A 6 mois: thrombectomie + extension du pontage en poplité	Fistule entéro-prothétique	Evolution favorable, vivant à 2 ans
Oderich <i>et al</i> (10)	1981-2001, Etats-Unis,	« case report »	1 <i>Candida (espèce non connue)</i>	Non connu	Prothèse Aortique, voie chirurgicale non connue	Non disponible	0	Fistule entéro-prothétique	Décès J1 post opératoire Choc septique
Bakoyiannis et al (74)	2006, Grèce	« case report »	1 <i>Candida albicans</i>	3 ans	Endoprothèse aortique bifurquée	Scanner collection périprothétique jusqu'au psoas	0	1 an avant pose d'endoprothèse : traité pour une prise en charge de néoplasie vésicale par Bricker. Absence de fistule entéro-prothétique Candidurie	Décès à J3 post opératoire
Doscher et al, (75)	1986	« case report »	1 <i>Candida tropicalis</i>	7 ans	Prothèse aortique, matériel non connu	Non réalisée	0	Fistule entéro-prothétique	Asymptomatique à 7 mois
Laser et al, (36)	2011	9	1 <i>Candida glabrata</i>	20 mois	Endoprothèse aortique	Scanner mais résultat non disponible	0	Non connu	Choc hémorragique et septique, décès en post opératoire immédiat
Legout et al, (7)	2005-2009	85	4	2 précoces (< 4 mois) 2 tardifs (> 4mois)	3 localisations aortiques 1 localisation périphérique	Non connu	Non connu	Non connu	Non connu

Tableau 9. Revue de la littérature des études et cas cliniques portant sur les IPV à *Candida*

5. Conclusions

Les IPV associées à *Candida* sont rares mais graves. L'endoprothèse aortique était associée à l'IPV fongique. Tout l'enjeu de cette pathologie tient en un diagnostic précoce et précis afin de débiter au plus tôt un traitement antifongique adapté. Le caractère précoce de l'infection et le mode de présentation radiologique (collection hydro-aérique) devraient inciter à la réflexion de la couverture antifongique des IPV. L'intérêt d'une cohorte nationale en vue de déterminer plus précisément les facteurs de risque afin de traiter au plus tôt ce type d'infection tout en évitant l'utilisation démesurée des antifongiques reste à établir.

Bibliographie

1. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. oct 2013;382(9901):1329-40.
2. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. juin 2019;69(6):3S-125S.e40.
3. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *Journal of Vascular Surgery*. sept 2014;60(3):686-695.e2.
4. Prise en charge de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. HAS 2006 [Internet]. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_534753
5. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* [Internet]. 21 mars 2006 [cité 31 août 2019];113(11). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>
6. Darouiche RO. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants. *New England Journal of Medicine*. avr 2004;350(14):1422-9.
7. Legout L, Sarraz-Bournet B, D'Elia PV, Devos P, Pasquet A, Caillaux M, et al. Characteristics and prognosis in patients with prosthetic vascular graft infection: a prospective observational cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. avr 2012;18(4):352-8.
8. Szczot M, Meybeck A, Legout L, Pasquet A, Van Grunderbeeck N, Langlois J, et al. Vascular graft infections in the intensive care unit: Clinical spectrum and prognostic factors. *Journal of Infection*. mars 2011;62(3):204-11.
9. Davila VJ, Stone W, Duncan AA, Wood E, Jordan WD, Zea N, et al. A multicenter experience with the surgical treatment of infected abdominal aortic endografts. *Journal of Vascular Surgery*. oct 2015;62(4):877-83.
10. Oderich GS, Bower TC, Cherry KJ, Panneton JM, Sullivan TM, Noel AA, et al. Evolution from axillofemoral to in situ prosthetic reconstruction for the treatment of aortic graft infections at a single center. *Journal of Vascular Surgery*. juin 2006;43(6):1166-74.
11. Fariñas MC, Campo A, Duran R, Sarralde JA, Nistal JF, Gutiérrez-Díez JF, et al. Risk factors and outcomes for nosocomial infection after prosthetic vascular grafts. *Journal of Vascular Surgery*. nov 2017;66(5):1417-26.

12. Rawson TM, Lee MJ, Khanna P, Gopal Rao G, Renton S, Buckley J. Microbiological characterisation of prosthetic vascular graft infection. *Journal of Infection*. sept 2015;71(3):400-2.
13. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care*. déc 2019;23(1):219.
14. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2 déc 2009;302(21):2323.
15. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L. Candida bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study*: *Critical Care Medicine*. avr 2011;39(4):665-70.
16. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi - Institutional Study. *CLIN INFECT DIS*. juill 2006;43(1):25-31.
17. *Methods for the Analysis of Sampled Cohort Data in the Cox Proportional Hazards Model* O. Borgan, the annals of statistics, 1995).
18. Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *The Lancet*. avr 2005;365(9468):1429-33.
19. Wilson WR, Bower TC, Creager MA, Amin-Hanjani S, O’Gara PT, Lockhart PB, et al. Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 15 2016;134(20):e412-60.
20. Revest M, Camou F, Senneville E, Caillon J, Laurent F, Calvet B, et al. Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: Review of the literature and proposals of a Working Group. *International Journal of Antimicrobial Agents*. sept 2015;46(3):254-65.
21. FitzGerald SF, Kelly C, Humphreys H. Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 déc 2005;56(6):996-9.
22. Hicks RCJ, Greenhalgh RM. The pathogenesis of vascular graft infection. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. déc 1997;14:5-9.
23. Orton DF, LeVeen RF, Saigh JA, Culp WC, Fidler JL, Lynch TJ, et al. Aortic Prosthetic Graft Infections: Radiologic Manifestations and Implications for Management. *Radiographics*. juill 2000;20(4):977-93.
24. Khaja MS, Sildiroglu O, Hagspiel K, Rehm PK, Cherry KJ, Turba UC. Prosthetic vascular graft infection imaging. *Clinical Imaging*. mars 2013;37(2):239-44.
25. Sah B-R, Husmann L, Mayer D, Scherrer A, Rancic Z, Puipe G, et al. Diagnostic Performance of 18F-FDG-PET/CT in Vascular Graft Infections. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. avr 2015;49(4):455-64.
26. Keidar Z, Nitecki S. FDG-PET in Prosthetic Graft Infections. *Seminars in Nuclear Medicine*. sept 2013;43(5):396-402.
27. Kilic A, Arnaoutakis DJ, Reifsnyder T, Black JH, Abularrage CJ, Perler BA, et al. Management of infected vascular grafts. *Vascular Medicine*. févr 2016;21(1):53-60.
28. Treska V, Certik B, Molacek J. Management of aortic graft infections – the present strategy and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*. 2016;116(03):125-32.
29. Low RN, Wall SD, Jeffrey RB, Sollitto RA, Reilly LM, Tierney LM. Aortoenteric fistula and perigraft infection: evaluation with CT. *Radiology*. avr 1990;175(1):157-62.
30. Cheng SWK. Novel endovascular procedures and new developments in aortic surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;117:ii3-12.

31. Smeds MR, Duncan AA, Harlander-Locke MP, Lawrence PF, Lyden S, Fatima J, et al. Treatment and outcomes of aortic endograft infection. *Journal of Vascular Surgery*. févr 2016;63(2):332-40.
32. Cernohorsky P, Reijnen MMPJ, Tielliu IFJ, van Sterkenburg SMM, van den Dungen JJAM, Zeebregts CJ. The relevance of aortic endograft prosthetic infection. *Journal of Vascular Surgery*. août 2011;54(2):327-33.
33. Ducasse E, Calisti A, Speziale F, Rizzo L, Misuraca M, Fiorani P. Aortoiliac Stent Graft Infection: Current Problems and Management. *Annals of Vascular Surgery*. sept 2004;18(5):521-6.
34. Makar R, Reid J, Pherwani AD, Johnston LC, Hannon RJ, Lee B, et al. Aorto-enteric Fistula Following Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. déc 2000;20(6):588-90.
35. Kadhim MMK, Rasmussen JBG, Eiberg JP. Aorto-enteric Fistula 15 Years After Uncomplicated Endovascular Aortic Repair with Unforeseen Onset of Endocarditis. *EJVES Short Reports*. 2016;31:16-8.
36. Laser A, Baker N, Rectenwald J, Eliason JL, Criado-Pallares E, Upchurch GR. Graft infection after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery*. juill 2011;54(1):58-63.
37. Schoell T, Manceau G, Chiche L, Gaudric J, Gibert H, Tresallet C, et al. Surgery for Secondary Aorto-Enteric Fistula or Erosion (SAEFE) Complicating Aortic Graft Replacement: A Retrospective Analysis of 32 Patients with Particular Focus on Digestive Management. *World J Surg*. janv 2015;39(1):283-91.
38. Bergqvist D, Björck M. Secondary Arterioenteric Fistulation – A Systematic Literature Analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. janv 2009;37(1):31-42.
39. Dupont H. Predictive Factors of Mortality Due to Polymicrobial Peritonitis With Candida Isolation in Peritoneal Fluid in Critically Ill Patients. *Arch Surg*. 1 déc 2002;137(12):1341.
40. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
41. Baddley JW, Benjamin DK, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, et al. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2008;27(7):519-29.
42. Lefort A, Chartier L, Sendid B, Wolff M, Mainardi J-L, Podglajen I, et al. Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection*. avr 2012;18(4):E99-109.
43. 9 Surgical Site Infection (SSI) Event. 2019;34.
44. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, Bradley S, Giannitsioti E, Miró JM, et al. Candida Infective Endocarditis: an Observational Cohort Study with a Focus on Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2015;59(4):2365-73.
45. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clinical Infectious Diseases*. 1 août 2004;39(3):309-17.
46. Cobo F, Rodríguez-Granger J, López EM, Jiménez G, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, et al. Candida induced prosthetic joint infection. A literature review including 72 cases and a case report. *Infectious Diseases*. févr 2017;49(2):81-94.

47. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, Clinical, and Surgical Features of Fungal Prosthetic Joint Infections: A Multi-Institutional Experience: The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume. nov 2009;91(Suppl 6):142-9.
48. Kim S-J, Huh J, Odrobina R, Kim JH. Systemic Review of Published Literature on Candida Infection Following Total Hip Arthroplasty. Mycopathologia. avr 2015;179(3-4):173-85.
49. Hwang B-H, Yoon J-Y, Nam C-H, Jung K-A, Lee S-C, Han C-D, et al. Fungal periprosthetic joint infection after primary total knee replacement. The Journal of Bone and Joint Surgery British volume. mai 2012;94-B(5):656-9.
50. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive Fungal Infections in the Intensive Care Unit. Infectious Disease Clinics of North America. sept 2017;31(3):475-87.
51. Ellis M. Fungal endocarditis. Journal of Infection. sept 1997;35(2):99-103.
52. Sandoe JAT, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 févr 2015;70(2):325-59.
53. Ho ICK, Milan DJ, Mansour MC, Mela T, Guy ML, Ruskin JN, et al. Fungal infection of implantable cardioverter-defibrillators: Case series of five patients managed over 22 years. Heart Rhythm. août 2006;3(8):919-23.
54. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal Susceptibility of Candida Biofilms: Unique Efficacy of Amphotericin B Lipid Formulations and Echinocandins. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1 juin 2002;46(6):1773-80.
55. Riché FC, Dray X, Laisné M-J, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors M-J, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. Crit Care. 2009;13(3):R99.
56. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the Empiric Treatment of Candida Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1 sept 2005;49(9):3640-5.
57. LaFleur MD, Kumamoto CA, Lewis K. Candida albicans Biofilms Produce Antifungal-Tolerant Persister Cells. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1 nov 2006;50(11):3839-46.
58. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. Virulence. 15 févr 2013;4(2):119-28.
59. Fanning S, Mitchell AP. Fungal Biofilms. Heitman J, éditeur. PLoS Pathog. 5 avr 2012;8(4):e1002585.
60. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 janv 2018;73(suppl_1):i4-13.
61. Halawa A, Henry PD, Sarubbi FA. Candida endocarditis associated with cardiac rhythm management devices: review with current treatment guidelines: Cardiac rhythm device-related Candida endocarditis. Mycoses. juill 2011;54(4):e168-74.
62. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006): Critical Care Medicine. mai 2009;37(5):1612-8.

63. Bailly S, Garnaud C, Cornet M, Pavese P, Hamidfar-Roy R, Foroni L, et al. Impact of systemic antifungal therapy on the detection of *Candida* species in blood cultures in clinical cases of candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2016;35(6):1023-32.
64. Beyda ND, Alam MJ, Garey KW. Comparison of the T2Dx instrument with T2Candida assay and automated blood culture in the detection of *Candida* species using seeded blood samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. déc 2013;77(4):324-6.
65. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* blood stream infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. août 2009;64(4):402-7.
66. The French Mycoses Study Group, Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Bretagne S, et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med*. mai 2017;43(5):652-62.
67. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 16 déc 2015;civ933.
68. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* *This guideline was presented in part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection*. déc 2012;18:19-37.
69. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. juin 2014;40(6):808-19.
70. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol RJ, et al. Microbiologic Profile of *Staphylococci* Isolated from Osteoarticular Infections: Evolution over Ten Years. *Surgical Infections*. févr 2015;16(1):77-83.
71. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization*: *Critical Care Medicine*. mars 2006;34(3):730-7.
72. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* Colonization and Subsequent Infections in Critically Ill Surgical Patients: *Annals of Surgery*. déc 1994;220(6):751-8.
73. Guevara-Noriega KA, Velescu A, Zaffalon-Espinal DT, Mateos-Torres E, Roig-Santamaría L, Clará-Velasco A. Infección de injerto aortobifemoral por *Candida* parapsilosis . Un germen inhabitual. *Cirugía y Cirujanos*. mai 2017;85(3):234-9.
74. Bakoyiannis CN, Georgopoulos SE, Tsekouras NS, Klonaris CN, Papalambros EL, Bastounis EA. Fungal Infection of Aortoiliac Endograft: A Case Report and Review of the Literature. *Annals of Vascular Surgery*. mars 2007;21(2):228-31.
75. Doscher W, Krishnasasthy KV, Deckoff SL. Fungal graft infections: Case report and review of the literature. *Journal of Vascular Surgery*. oct 1987;6(4):398-402.

AUTEUR : Nom : CAULIER

Prénom : Thomas

Date de soutenance : 10 Octobre 2019

Titre de la thèse : Etude des facteurs de risque des infections de prothèses vasculaires à *Candida*, à propos d'une étude cas – témoins.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : *Infectiologie et Réanimation*

DES + spécialité : *Anesthésie et Réanimation*

Mots-clés : Infections de prothèses Vasculaires, Sepsis, *Candida*, Facteurs de risque, Mortalité

Résumé :

Objectif : L'IPV (Infection de Prothèse Vasculaire) à *Candida* est une pathologie rare mais grave. Il n'existe, à ce jour, aucune étude comparant les IPV à *Candida* et les IPV bactériennes. L'objectif de cette étude était de rechercher des facteurs de prédisposition de l'IPV à *Candida* comparativement à l'IPV bactérienne et d'estimer leur mortalité en comparaison à celle des IPV bactériennes.

Matériel et Méthode : Etude cas-témoins 1 pour 3, bi centrique, régionale, nichée dans la cohorte INPROVA incluant les patients porteurs d'IPV suivis entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2018. Les cas et les témoins ont été comparés sur leurs antécédents, leur chirurgie initiale, leur prise en charge de l'IPV et la morbi-mortalité. L'analyse statistique bivariée était réalisée en utilisant un test de Student ou de Mann-Whitney pour les variables continues et un test de Fisher ou un Chi 2 pour les variables catégorielles. Les facteurs de risque d'infections à *Candida* ont été recherchés à l'aide d'une régression logistique conditionnelle pondérée multivariée.

Résultats : 16 patients atteints d'IPV à *Candida* (cas) ont été sélectionnés et 48 patients atteints d'IPV bactérienne ont formés les témoins. Les groupes étaient comparables pour les données socio-démographiques, les antécédents et la présentation clinique. La présence de collections hydro-aériques était significativement plus importante dans le groupe des IPV à *Candida* (RRa : 6,02 [1,1-33] p = 0,04). La pose d'une endoprothèse tendait à être un facteur associé aux IPV à *Candida* (RRa : 4,3 [0,79-23,5] p = 0,09), tout comme le caractère précoce de l'infection (RRa : 4,12 [0,85-20,11] p = 0,08). La mortalité toute cause confondue était plus élevée dans le groupe IPV à *Candida* en comparaison aux IPV bactériennes (50% contre 23%, p < 0.001). L'échec de la prise en charge était supérieur dans le groupe IPV à *Candida* par rapport au groupe bactérien, 44% contre 21% respectivement, p = 0.0035.

Conclusion : Les facteurs associés à l'IPV fongique étaient la présence de collections hydro-aériques radiologiques, l'infection sur endoprothèse et le caractère précoce de l'infection. Ces données demandent à être confirmées par un essai prospectif, multicentrique de plus grande envergure. La mortalité élevée associée à cette pathologie nécessite d'approfondir nos connaissances pour mieux évaluer la nécessité des traitements antifongiques dès la période per-opératoire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur KIPNIS

Asseseurs : Monsieur le Professeur POISSY

Monsieur le Docteur LEROY

Monsieur le Docteur DELANNOY

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur ROBINEAU