



**HAL**  
open science

**Étude rétrospective des cas de péritonites candidosiques  
développées dans le service de réanimation chirurgicale  
du CHU de Rouen sur une période de six ans  
(2006-2011)**

Guillaume Delestre

► **To cite this version:**

Guillaume Delestre. Étude rétrospective des cas de péritonites candidosiques développées dans le service de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen sur une période de six ans (2006-2011). Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00824857

**HAL Id: dumas-00824857**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00824857>**

Submitted on 22 May 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE ROUEN**

Année 2013

N°

**THESE POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

**DELESTRE** Guillaume

Né le 26/02/1989 à Mont Saint Aignan

Présentée et soutenue publiquement le 15/03/2013

**ETUDE RETROSPECTIVE DES CAS DE PERITONITES CANDIDOSIQUES  
DEVELOPPEES DANS LE SERVICE DE REANIMATION CHIRURGICALE  
DU CHU DE ROUEN SUR UNE PERIODE DE SIX ANS (2006-2011)**

**Président du jury :** FAVENNEC Loïc

Professeur

**Membres du jury :** VEBER Benoît

Professeur

DUQUESNE Christel

Docteur en Pharmacie

GARGALA Gilles

MCU-PH

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013  
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

---

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSEESSEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - DESHAYES - C. FESSARD - J.P. FILLASTRE - P.FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMANT - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P. LEMOINE - M <sup>le</sup> MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale

M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie Infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive

M. Bruno MIHOUT ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUsETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIE	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mlle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdesslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mlle Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mlle Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Roseline <b>DUCLOS</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najja <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Maïka SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
----------------------	----------------------

**PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
-------------------------	---------

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Mazim MEKAOUI	Chimie Analytique
Mlle Virginie OXARAN	Microbiologie



## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique



LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE
--------------------------------------

Melle Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mlle Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## *Serment de Galien*

*« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement :*

*D'exercer, 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement :*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

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

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »*

**Par délibération en date de 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

## REMERCIEMENTS

**A mon président et directeur de thèse,**

**Monsieur le Professeur Loïc FAVENNEC**

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et présider le jury de cette thèse.*

*Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour votre disponibilité et votre aide qui ont permis son aboutissement.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.*

*Sincères remerciements.*

**A mes juges,**

**Monsieur le Professeur Benoît VEBER**

*Vous avez accepté, avec un grand intérêt, de juger ce travail.*

*Merci pour tous vos conseils avisés et votre disponibilité*

*Veillez croire en ma profonde reconnaissance.*

**Madame Christel DUQUESNE**

*Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse.*

*Pour votre gentillesse et votre accueil depuis mon stage de 6ème année.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.*

Je ne saurais oublier les personnes qui me sont chères :

*A toute ma famille et tout particulièrement mes parents, qui m'ont toujours soutenu et encouragé pendant ces six années d'étude.*

*A ma compagne, Vanessa, pour tout ce que tu m'apportes et ton soutien durant tout le long de mon cursus universitaire.*

**Étude rétrospective des cas de  
péritonites candidosiques  
développées dans le service de  
réanimation chirurgicale du CHU de  
Rouen sur une période de six ans  
(2006-2011)**

## SOMMAIRE

<b><u>I.Introduction</u></b> .....	p.16
1)Le genre <i>Candida</i> .....	p.18
2)Les péritonites.....	p.20
3)Facteurs prédisposant aux candidoses.....	p.21
4)Traitement des péritonites fongiques.....	p.24
<b><u>II.Matériel et méthodes</u></b> .....	p.35
1)Sélection des patients .....	p.35
2)Données cliniques et mycologiques.....	p.35
3)Statistiques.....	p.36
<b><u>III.Résultats</u></b> .....	p.37
1)Caractéristiques des patients.....	p.37
2)Évolution du nombre de cas en fonction des années.....	p.39
3)Étude des facteurs de risque.....	p.41
4)Données mycologiques.....	p.45
5)Étude des facteurs de mortalité .....	p.51
6)Étude des traitements antifongiques réalisés.....	p.52
<b><u>IV.Discussion</u></b> .....	p.55
<b><u>V.Conclusion</u></b>	
<b><u>VI.Bibliographie</u></b>	



# I. Introduction

En réanimation chirurgicale, les infections fongiques à *Candida* posent de nombreux problèmes, tant au plan du diagnostic que celui de la thérapeutique. En effet, les infections à *Candida* représentent 17% des infections nosocomiales mais seulement la moitié de ces infections sont traitées par des antifongiques en réanimation. (Vincent et coll. 1995 ; 2009)

Toutefois, malgré l'amélioration de la prise en charge des sepsis sévères en réanimation, les infections invasives à *Candida* sont toujours associées à une haute mortalité dans les services de soins intensifs, de l'ordre de 30-50% (Vincent et coll, 2009 ; Leon et coll, 2006 ; Karabinis et coll, 1988 ; Garcia-Effron et coll, 2009, Blot et coll, 2002 ; Leleu et coll, 2002, Mora-Duarte, 2002, Pappas et coll, 2003), à des séjours prolongés dans les unités de soin (Arendrup et coll. 2008 ; Garey et coll. 2006) et à une augmentation du coût économique du séjour.

Au moins 1 à 2% de tous les patients hospitalisés en unité de soins intensifs développent une infection invasive à *Candida* durant leurs séjours (Vincent et coll. 1995 ; Macphail et coll. 2002 ; Blumberg et coll. 2001 ; Petri et coll. 1997). Les péritonites fongiques représentent jusqu'à 70% de ces infections invasives à *Candida* (Petri et coll. 1997 ; Pittet et coll. 1994 ). Par ailleurs, on retrouve des levures jusque dans 40% des cas de péritonites (Shan et coll. 2003).

La pathogénicité des levures isolées dans un prélèvement du liquide péritonéal reste controversée et les facteurs de risque d'infection péritonéale à levures ont été peu étudiés en regard des candidémies.

Néanmoins, plusieurs études ont montré que la présence de levures dans les liquides péritonéaux lors de péritonites nosocomiales apparaît comme un facteur de risque indépendant de mortalité (Riche et coll. 2009). Notamment, Montravers et col (2006) ont montré que l'isolation de *Candida* dans les péritonites nosocomiales multipliait par trois le risque de mortalité (IC 95% = 1,36-6,7,  $p < 0,001$ ), ce qui n'est pas le cas dans les péritonites communautaires ou la présence de *Candida* ne semble pas avoir d'impact sur la mortalité.

Étant donné que *Candida* est un hôte normal du tractus gastro-intestinal, il y a toujours un risque de péritonite à *Candida* à la suite d'une perforation intestinale. En effet, 30 à 40% des patients présentant une perforation ou un lâchage d'anastomoses récurrents développent une infection invasive à *Candida* au niveau gastro-intestinal. La prise en charge de ces perforations du tractus

gastro-intestinal reste controversée, notamment en ce qui concerne l'usage d'antifongiques en probabiliste.

# **1)Le genre *Candida***

Les champignons sont des organismes eucaryotes qui font parti du règne des *Fungi*.

Ce règne des *Fungi* présente deux divisions :

- division des Myxomycota : présentant des plasmodes (cellules à plusieurs noyaux)
- division des Eumycota : ne présentant pas de plasmodes

Les Eumycota sont sous divisés en plusieurs embranchements, dont la subdivision des Ascomycota, caractérisée par des spores formées à l'intérieur d'asques. Ces ascomycètes sont divisés en plusieurs classes, dont les saccharomycetes, auxquelles appartiennent les *Candida*. La multiplication des *Candida* est non sexuée et se fait par bourgeonnement.

*Candida* est ubiquitaire et plus de 200 espèces ont été décrites (Gray et coll. 1988, Armstrong et coll. 1995) dont environ 10% d'entre elles peuvent être responsables d'infections chez l'Homme (Jarvis et coll. 1995).

Les espèces les plus souvent rencontrées en pathologie sont :

- Candida albicans*
- Candida glabrata*
- Candida tropicalis*
- Candida krusei*
- Candida parapsilosis*
- Candida inconspicua*
- Candida lusitaniae*
- Candida kefyr* (ou *Candida pseudotropicalis*)
- Candida guilliermondii*

*Candida* est un hôte normal de la flore microbiologique humaine au niveau cutanée, du tractus gastro-intestinal et du tractus génito urinaire. On peut également le retrouver au niveau des voies respiratoires (Louria et coll. 1965, Cohen et coll. 1969). Il est également présent dans

l'environnement, en particulier sur des surfaces (Klotz et coll. 1985).

*Candida albicans* est l'espèce de *Candida* la plus représentée chez l'homme.

Au niveau macroscopique, les colonies de *Candida* ont une couleur crème à jaunâtre. En fonction des espèces, la texture peut être pâteuse, sèche, lisse, ridée, brillante, etc.

Les caractéristiques microscopiques montrent de nombreuses variations inter espèces.

## **2) Les péritonites**

Le péritoine est la membrane séreuse tapissant la cavité péritonéale et se réfléchissant au contact des viscères abdominaux. C'est une membrane lisse et translucide, faite de tissu conjonctif et de cellules mésothéliales.

On distingue les viscères rétropéritonéaux, situés en dehors de la cavité péritonéale (ex: les reins), les viscères intrapéritonéaux, non recouverts par le péritoine (ex: le foie) et enfin les viscères intrapéritonéaux, engainés dans le péritoine viscéral (ex: estomac, intestin).

Le péritoine est doué de propriétés de sécrétion et de résorption, permettant de laisser dans la cavité abdominale quelques millilitres de liquide nécessaire à la lubrification et à la mobilité des viscères. Ce liquide clair contient 50% de lymphocytes, 40% de macrophages, quelques éosinophiles, mastocytes et des cellules mésothéliales.

La péritonite est définie par l'inflammation aiguë de la séreuse péritonéale. L'inflammation provient soit d'une perforation d'un organe normalement septique (intestin) ou contenant un liquide agressif (suc gastrique, bile), soit de la diffusion d'un foyer septique intrapéritonéal (appendicite, cholécystite, sigmoïdite,...).

L'évolution naturelle de l'agression septique ou chimique du péritoine va vers une accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. Ce liquide, clair au début, devient trouble puis franchement purulent et contient de nombreux polynucléaires altérés.

### **3) Facteurs prédisposant aux candidoses**

De nombreuses études évoquent les différents facteurs de risque de développement d'infection à *Candida*. Cependant, la majorité de celles ci concerne les candidémies. Les facteurs de risque reconnus étant les suivants :

– colonisation (Saiman et coll. 2000 ; Nucci et coll. 2002 ; Pittet et coll. 1994 ; Wey et coll. 1989 ; Karabinis et coll. 1988 ; Bross et coll. 1989 ; Garbino et coll. 2002 ; Leon et coll. 2006 ; Pittet et coll. 1994, Slotman et coll. 1994) : la colonisation par *Candida* est le facteur de risque principal de développement d'une infection invasive dans de nombreuses études. C'est pourquoi il est souvent difficile de distinguer la colonisation par *Candida* des infections invasives à *Candida* chez les patients gravement malade. En effet, seulement 5 à 15% des patients hospitalisés sont déjà colonisés à leurs entrées mais cette proportion augmente irrémédiablement avec la durée du séjour. On estime qu'après un séjour prolongé dans une unité de soin intensive, entre 50 et 86% des patients sont colonisés à *Candida* (Blot et coll. 2002 ; Petri et coll. 1997 ; Saiman et coll. 2000 ). Cependant, seulement 5 à 30% d'entre eux développeront une candidose invasive (Petri et coll. 1997 ; Pelz et coll. 2001 ; Botas et coll. 1995 ; Eggimann et coll. 1999). De nombreuses cultures sont ainsi souvent réalisées mais la signification d'une culture positive à *Candida* est difficile à évaluer (Blumberg et coll. 2001 ; Blot et coll. 2002). Quelques auteurs ont suggéré que lorsqu'on suspecte une infection invasive à *Candida*, la colonisation d'au moins deux sites différents peut être suffisante pour prédire une infection invasive à *Candida* et nécessite donc l'instauration d'un traitement antifongique (Edwards et coll. 1997 ; Vincent et coll. 1998 ; Garbino et coll. 2002 ) ;

– antibiotiques : une exposition préalable ou concomitante aux antibiotiques est un facteur de risque important de développement d'une infection invasive à *Candida*. Les modifications de la flore du tractus digestif induites par les antibiotiques à large spectre favorisent la prolifération des *Candida* dans le tube digestif. Dans une étude de Wey et coll. (1989), le nombre d'antibiotiques différents étant le facteur de risque le plus significatif. De même, dans une autre étude, 94% des patients ayant développé une candidémie ont eu une exposition préalable à un antibiotique et 61% d'entre eux ont été traités par au moins quatre antibiotiques différents (Fraser et coll ;1992 ). Plus le spectre d'activité de l'antibiotique ainsi que la durée d'utilisation de l'antibiotique est importante, plus le risque élevé (Pittet et coll. 1994 ; Haron et coll. 1993). Le risque semble être particulièrement prononcé lors de l'utilisation des céphalosporines et des molécules ayant une

activité contre les germes anaérobies (Samonis et coll. 1993 ; Kennedy et coll. 1985) ;

– cathéter veineux central (Blumberg et coll. 2001 ; Karabinis et coll. 1988 ; Luzzati et coll. 2000) : les cathéters sont une porte d'entrée pour les *Candida* à la circulation sanguine. Les candidémies semblent avoir pour origine un cathéter dans une proportion s'étendant de 35 à 80%. C'est pourquoi les recommandations soulignent l'importance du retrait (ou de l'échange) immédiat de tous les accès vasculaires en cas de candidémie ;

– pathologies digestives : Une infection secondaire due à une ulcération digestive est une porte d'entrée classique des *Candida* dans la circulation sanguine (Minoli et coll. 1984). Aussi, la diarrhée a été décrite comme facteur de risque de candidémie nosocomiale (Bross et coll. 1989) ;

– nutrition parentérale (Leon et coll. 2006 ; Wey et coll. 1989 ; Karabinis et coll. 1988 ; Bross et coll. 1989 ; Saiman et coll. 2000 ; Pelz et coll. 2001) : les solutés utilisés constituent un environnement favorable au développement des levures. De plus, la contamination du matériel d'injection peut entraîner une candidémie. En revanche, une étude a montré que le risque de développement d'une infection fongique invasive n'était pas augmenté de manière significative avec la nutrition parentérale comparé à la nutrition entérale (Garbino et coll. 2004) ;

– chirurgie digestive récente (Leon et coll. 2006) : surtout en cas de perforation du tractus intestinal ou de pancréatite aiguë ;

– sepsis sévère (Leon et coll. 2006) ;

– neutropénie (Abi-Said et coll. 1997 ; Nucci et coll. 2002 ; Karabinis et coll. 1988) : les polynucléaires neutrophiles étant essentiels dans la réponse immunitaire face aux éléments fongiques ;

– insuffisance rénale (Wey et coll. 1989 ; Bross et coll. 1989 ; Blumberg et coll. 2001) ;

– score de sévérité élevée (Bross et coll. 1989 ; Saiman et coll. 2000 ; Pelz et coll. 2001) : il a été montré qu'un score APACHE II élevé à l'admission augmente le risque d'infection invasive à *Candida* ;

– durée d'hospitalisation élevée (Wey et coll. 1989 ; Bross et coll. 1989 ; Saiman et coll. 2000) ;

– chimiothérapie (Abi-Said et coll. 1997 ; Goodrich et coll. 1991 ; Verfaillie et coll. 1991) : les chimiothérapies anticancéreuses entraînent fréquemment un dysfonctionnement sévère des défenses immunitaires et peuvent provoquer à la fois une neutropénie et une lymphopénie propices au

développement des candidoses ;

– usage de corticoïdes (Wey et coll. 1989 . Bross et coll. 1989 ; Botas et coll. 1995 ; Abi-Said et coll. 1997) : les corticoïdes, par leurs effets immunosuppresseurs favorisent le développement des infections à *Candida*. Certains auteurs observent que les corticoïdes ne sont un facteur de risque que s'ils sont associés à une antibiothérapie (Marsh et coll. 1983) ;

– ventilation mécanique (Weese-Mayer et coll. 1987 ; Wey et coll. 1989 ; Saiman et coll. 2000) ;

– âge avancé (Goodrich et coll. 1991 ; Verfaillie et coll. 1991) ;

– diabète.

Le diagnostic d'infection invasive à *Candida* est souvent difficile à poser : d'une part, en raison de la haute fréquence de colonisation, spécialement chez les patients sous antibiotiques à spectre large, d'autre part, du fait des caractéristiques cliniques peu spécifiques des infections à *Candida*.

Une étude prospective chez des patients non neutropéniques a montré qu'une colonisation au niveau des voies digestives et respiratoires, ainsi que l'isolation d'un *Candida* autre que *C. albicans* étaient des facteurs de risque de développement d'une candidose invasive (Ibanez Nolla et coll. 2004).

Les études sont moins nombreuses en ce qui concerne les facteurs de risque de développement de péritonites fongiques, même si l'on peut s'attendre à une superposition avec certains des facteurs de risque de développement de candidémies évoqués ci dessus. Dupont et coll. (2003) ont défini quatre facteurs de risque de péritonite fongique en réanimation chirurgicale : défaillance cardiovasculaire, localisation sus-mésocolique de la péritonite, sexe féminin et antibiothérapie préalable (au moins 48h avant l'intervention chirurgicale).

Des auteurs ont également étudié les facteurs accroissant la mortalité dans les péritonites à *Candida*. Quatre facteurs de risque ont ainsi montré une augmentation de la mortalité : score de gravité APACHE II supérieur à 17, défaillance respiratoire, origine sus-mésocolique de la péritonite et examen direct positif à *Candida* (Montravers et coll. 2006 ; Dupont et coll. 2002 ).



## **4) Traitement des péritonites fongiques**

### **1. Antifongiques**

#### *i. Polyènes*

L'amphotéricine B en est le principal représentant. Cette molécule altère la membrane fongique, par liaison à l'ergosterol. Il en résulte une activité fongicide, sur presque tous les champignons. Cette molécule est uniquement administrable par voie veineuse et présente comme principal inconvénient une néphrotoxicité cumulative dose dépendante, se manifestant par une diminution de la filtration glomérulaire, une hypokaliémie et parfois une hypomagnésémie. La dose de 2g d'amphotéricine B par cure ne doit pas être dépassée, de façon à limiter cette néphrotoxicité. Outre cette toxicité rénale, l'amphotéricine B présente également d'autres effets indésirables, notamment lors de l'injection avec notamment une fièvre (dose-dépendante) et des frissons.

L'amphotéricine B est commercialisé sous différentes formes :

- suspension injectable (Fungizone®)
- liposomale (Ambisome®)
- complexée avec des phospholipides (Abelcet®)

Ces deux dernières formes présentent les mêmes effets indésirables que l'amphotéricine B en suspension injectable, mais à une fréquence moindre.

L'autre représentant des polyènes est la nystatine (Mycostatine®), indiqué dans le traitement des candidoses locales.

#### *ii. Antifongiques azolés*

Les antifongiques azolés ont comme chef de file le fluconazole (Triflucan®), qui s'est imposé comme un traitement de référence en prévention ainsi que pour le traitement des infections invasives à *Candida*.

Cette classe des antifongiques azolés contient d'autres représentants:

- itraconazole (Sporanox®)

-voriconazole (Vfend®)

-posaconazole (Noxafil®)

Sont également présents dans cette classe le kétoconazole (Nizoral®) et le miconazole (Daktarin®) qui ne sont pas indiqués dans le traitement des candidoses invasives.

Étant donné que le fluconazole est presque l'unique représentant des antifongiques azolés utilisés dans le traitement des péritonites fongiques au sein de l'unité de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen, les propriétés pharmacocinétiques, les posologies, les interactions médicamenteuses et les effets secondaires des autres antifongiques azolés ne seront pas détaillés dans cette partie.

### **Mécanisme d'action**

Les antifongiques azolés agissent par inhibition de la 14-alpha-déméthylase, qui est une enzyme clé de la synthèse de l'ergostérol, composant indispensable de la membrane cellulaire fongique. C'est ainsi qu'ils induisent un effet fongistatique sur les *Candida* (Hughes et coll. 1987).

### **Pharmacocinétique**

Au niveau pharmacocinétique : le fluconazole est bien absorbé et a une biodisponibilité par voie orale de plus de 80%. Le fluconazole est faiblement lié aux protéines plasmatiques (11%) et l'élimination se fait majoritairement par voie urinaire (60-75%) et fécale (10%). Sa demi-vie est de 27-34h, autorisant une unique administration journalière. Sa diffusion tissulaire est excellente.

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole varient avec l'âge. En effet, les nouveau-nés ont un volume de distribution 2 à 3 fois plus élevé que les adultes. C'est pourquoi il est nécessaire de doubler la dose de fluconazole par rapport au poids chez les nouveau-nés pour parvenir aux taux plasmatiques souhaités. En revanche, étant donné la baisse de la filtration glomérulaire et la réduction de l'activité des enzymes hépatiques chez le nouveau-né, le temps de demie vie se trouve augmenté (55-90h). C'est pourquoi il est recommandé d'administrer le fluconazole toutes les 72h dans les deux premières semaines de vie puis toutes les 48h jusqu'à la quatrième semaine. Durant cette période, il est préconisé de réaliser un dosage plasmatique chaque jour (Schwarze et coll. 1999).

Le fluconazole peut également être administré par voie intrapéritonéale chez les patients sous dialyse péritonéale, ayant une péritonite à *Candida*. Cette voie permet d'obtenir une bonne

biodisponibilité, de l'ordre de 87% (Debruyne et coll. 1990).

### **Posologie**

Chez les adultes, une dose de 200 à 400 mg/j est recommandée en prophylaxie. Pour le traitement des infections invasives, une dose de charge de 800mg est recommandée le premier jour, suivie d'une dose de 400mg/j les jours suivants.

Concernant les enfants âgés de plus de un an, une dose de 3mg/kg/j est recommandée. Les nouveau-nés devant recevoir une dose de 3-6mg/kg/72h pendant les deux premières semaines puis 3-6mg/kg/48h jusqu'à la quatrième semaine.

En cas d'insuffisance rénale, la dose de fluconazole doit être adaptée puisque le fluconazole est principalement éliminé par voie urinaire. (cf tableau)

Clairance de la créatinine	Pourcentage de la dose recommandé
>50mL/min	100
11-50mL/min	50
Patients sous hémodialyse	100 après chaque dialyse
Hémofiltration	200

### **Interactions médicamenteuses**

Le fluconazole étant un inhibiteur enzymatique des cytochromes P450 3A4 et 2C9, il existe des interactions avec de nombreux médicaments, par diminution de leurs métabolismes.

Il est notamment contre indiqué en association avec le cisapride et le pimozide (risque majoré de troubles du rythme ventriculaire).

Les autres médicaments avec lesquels on risque un surdosage en association avec le fluconazole sont : les anticoagulants oraux, ciclosporine, névirapine, phénytoïne, sulfamides hypoglycémisants, rifabutine, théophylline, triazolam, tacrolimus. Le losartan étant un promédicament, le fluconazole risque de diminuer la formation de son métabolite actif.

Aussi, la rifampicine va diminuer les concentrations plasmatiques de fluconazole tandis que les diurétiques, en particulier l'hydrochlorothiazide sont responsables d'une augmentation des taux

plasmatiques du fluconazole.

### **Effets secondaires**

Le fluconazole a une excellente tolérance aux doses utilisées pour le traitement des infections invasives à *Candida*.

Les effets secondaires les plus courants sont : maux de tête, nausées, vomissements, élévation des transaminases. De rares cas d'hépatites fulminantes ont été rapportées (Crerar-Gilbert et coll. 1999). Une perte de cheveux, réversible à l'arrêt du traitement et une anorexie ont également été décrites (Pappas et coll. 1995, Stevens et coll. 1997).

Chez les femmes enceintes ayant reçu un traitement au long cours par fluconazole, des malformations fœtales ont été rapportées (Aleck et coll. 1997). Ainsi, le fluconazole ne devra être utilisé que si le bénéfice potentiel est plus important que le risque possible pour le fœtus.

### **Activité du fluconazole sur les espèces de *Candida***

Les isolats de *Candida* sont qualifiés de :

- sensible si la concentration minimale inhibitrice (CMI) est  $\leq 8\text{mg/L}$
- sensibilité dose dépendante (S-DD) si la CMI est comprise entre 16 et 32 mg/L
- résistant si la CMI est  $\geq 64\text{mg/L}$  (Rex et coll. 1997)

Généralement, les premiers isolats de *Candida* sont sensibles au fluconazole quand ils ont été isolés chez un patient n'ayant pas encore été traité par un azolé, sauf pour *Candida krusei*, *Candida glabrata* et quelques autres espèces occasionnelles. Quand on examine la susceptibilité des espèces de *Candida* couramment isolés lors des candidémies, il apparaît que plus de 90% des isolats de *Candida albicans* sont sensibles au fluconazole (Tortorano et coll. 2005). C'est également le cas pour *Candida tropicalis* et *Candida parapsilosis* (Pfaller, Diekema et coll. 2004 ; Tortorano et coll. 2003). S'agissant de *Candida glabrata*, le pourcentage d'isolats sensibles au fluconazole dépend des régions du monde : En effet, ce pourcentage varie de 62,1% en Amérique latine à 80,5% dans la région Asie-Pacifique. En Europe, 65% des souches étaient sensibles (Pfaller, Messer et coll. 2004).

### **iii. Echinocandines**

La caspofungine (Cancidas®) en est le principal représentant. La micafungine (Mycamine®) et

l'Anidulafungine (Ecalta®) sont également commercialisés

### ***Mécanisme d'action***

Les echinocandines sont des agents antifongiques agissant par inhibition de l'enzyme  $\beta$ -(1-3)-D-glucane synthase, empêchant ainsi la synthèse de  $\beta$ -(1-3)-D-glucane, constituant essentiel de la paroi des cellules antifongiques.

L'enzyme  $\beta$ -(1-3)-D-glucane synthase est composée de deux sous unités : Fksp et Rho1p. Fksp, site actif de l'enzyme, étant codé par 3 gènes : FKS1, FKS2 et FKS3 (Garcia-Effron et coll. 2009 ; Arendrup et coll. 2008).

### ***Pharmacocinétique***

La faible biodisponibilité par voie orale de la caspofungine impose son administration par voie intraveineuse. Sa liaison aux protéines plasmatiques est importante (97%) et son élimination se fait par voie urinaire et fécale.

En cas d'insuffisance hépatique modérée, la posologie de la caspofungine doit être réduite. L'utilisation de caspofungine devra être réalisée avec grande prudence en cas d'insuffisance hépatique grave. En revanche, une insuffisance rénale ne nécessite pas d'ajustement posologique.

### ***Posologie***

La dose de charge est de 70mg/jour le premier jour. Ensuite, la dose sera réduite à 50mg/jour, sauf pour les patients de plus de 80kg ou elle sera maintenue à 70mg.

### ***Interactions médicamenteuses***

Une augmentation transitoire des transaminases a été observé chez les patients recevant la caspofungine en association avec la ciclosporine. Cette association est déconseillée. Dans le cas ou elle est nécessaire, il faudra alors surveiller les transaminases.

De plus, les concentrations plasmatiques de tacrolimus sont réduites en cas d'administration conjointe avec la caspofungine. Il faut donc surveiller le taux plasmatique en cas d'associations de ces deux médicaments.

Enfin, la coadministration de caspofungine avec la rifampicine diminue la concentration plasmatique de caspofungine. Il faut donc augmenter la dose d'entretien de la caspofungine à

70mg/jour en cas d'association de ces deux médicaments.

### ***Effets secondaires***

La caspofungine possède un excellent profil de tolérance. Les principaux effets indésirables sont une élévation des phosphatases alcalines et des transaminases, des réactions locales au point d'injection ainsi que des troubles digestifs.

### ***Activité sur les espèces de Candida***

In vitro, les échinocandines possèdent une activité fongicide sur la plupart des espèces de *Candida* et une activité fongistatique sur les espèces d'*Aspergillus*.

Une résistance aux échinocandines peut être due à des mutations du gène FKS1, qui sont à l'origine d'une altération de la liaison des échinocandines avec le site de liaison de l'enzyme. Ce type de résistance a notamment été mise en évidence sur *C. albicans* et *C. krusei*.

## 2.Sensibilité des *Candida* aux différents antifongiques

La sensibilité des *Candida* aux antifongiques est variable (Rex et coll. 1997 ; 2000 ; Diekema et coll. 2002 ; Roling et coll. 2002). En effet, de nombreux mécanismes peuvent être à l'origine d'une diminution de sensibilité du *Candida* aux antifongiques (Sanglard et coll. 2002):

- modification au niveau de la paroi ou de la membrane cellulaire, empêchant l'entrée des antifongiques ;
- présence de pompes membranaires d'efflux qui vont rejeter les antifongiques à l'extérieur de la cellule ;
- augmentation du nombre de cibles aux antifongiques ;
- diminution de l'affinité des antifongiques pour ses récepteurs par modification des sites de liaison ;
- activation de nouvelles voies augmentant le métabolisme des antifongiques.

Le plus souvent, une résistance émerge d'une association synergique de plusieurs de ces mécanismes.

Globalement, la sensibilité des *Candida* aux agents antifongiques est généralement la suivante :

	Fluconazole	Voriconazole	Itraconazole	Caspofungine	Amphotéricine B
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S/R	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD/R	S-DD/R	S-DD/R	S	S/I
<i>C. krusei</i>	R	S	S-DD/R	S	S/I
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S	S/R

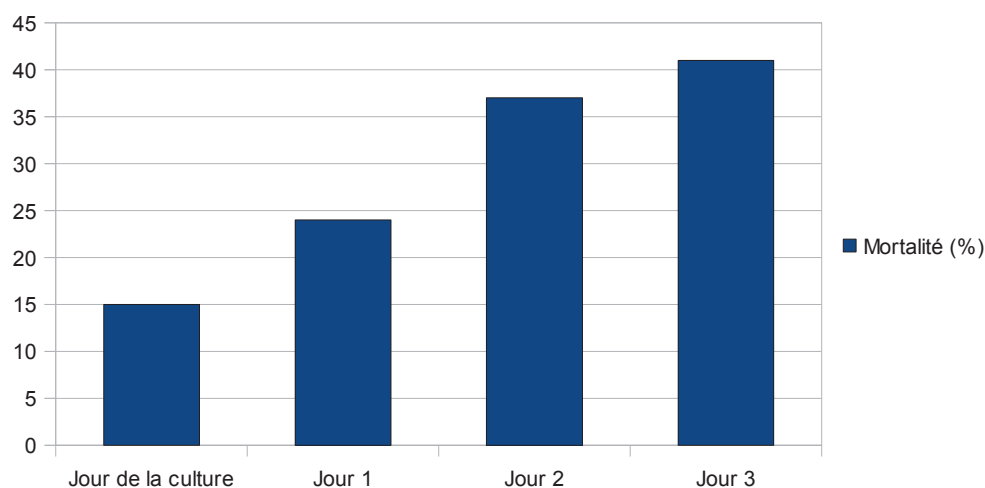
S : sensible ; S-DD : sensibilité dose dépendante ; I : intermédiaire ; R : résistant

### 3. Traitement prophylactique des péritonites à *Candida*

Des études ont montré qu'un traitement antifongique efficace doit être démarré le plus rapidement possible dans tous les cas de péritonites fongiques afin de réduire la mortalité et de raccourcir la durée d'hospitalisation.

L'instauration précoce d'un traitement probabiliste adapté a montré une réduction de la mortalité (Morrell et coll. 2005 ; Parkins et coll. 2007 ; Garey et coll. 2006).

Graphique I – Impact du délai d'instauration du traitement après la réalisation de la première hémoculture positive sur la mortalité (Gary et coll. 2006)



Au regard des caractéristiques cliniques peu spécifique et la faible sensibilité des tests diagnostiques des infections fongiques invasives, le diagnostic de ces infections est souvent tardif.

C'est pourquoi le traitement prophylactique des infections fongiques invasives semble particulièrement intéressant.

Afin de déterminer si un traitement prophylactique est nécessaire, des auteurs ont établis des scores prédictifs d'infection invasive à *Candida*. Ainsi, Leon et coll. (2006) ont établi le « *Candida* score » dont le calcul est le suivant :

$Candida\ score = 1 \times (\text{nutrition parentérale totale}) + 1 \times (\text{acte chirurgical à l'entrée dans le service de soins intensifs}) + 1 \times (\text{colonisation multifocale à } Candida) + 2 \times (\text{severe sepsis})$

Toutes les variables étant codées : Absent = 0 et Présent = 1

Un score supérieur à 2.5 a une sensibilité de 81% et une spécificité de 74%



Par ailleurs, Dupont et coll. (2003) ont établi un score qui lui est spécifique aux péritonites fongiques, sur la base de quatre facteurs de risque : genre féminin, péritonite sus-mésocolique, choc septique, traitement antibiotique en cours 48h avant le début de la péritonite. Un score basé sur le nombre de ces facteurs de risque a été développé (grade A = zero facteur de risque, grade B = au moins deux facteurs de risque, grade C = au moins trois facteurs de risque, grade D = quatre facteurs de risque). Pour le grade C, la sensibilité est de 84% et la spécificité de 50%.

En 2006, Playford et coll. ont analysés les études qui s'intéressent à l'impact du fluconazole en traitement prophylactique sur la mortalité ainsi que sur le risque de développement d'une infection fongique invasive. Seules les études randomisées, en double aveugle et contrôlées ont été prises en compte.

Au total, les données de huit études étudiant l'impact du traitement prophylactique sur le développement d'une infection invasive ont été incorporées, regroupant 897 patients au total. Le nombre de patients ayant développé une infection fongique invasive est de 66 patients sur 452 (soit 15%) dans le groupe témoin et de 31 patients sur 445 (soit 7%) dans le groupe « fluconazole » (RR = 0,47, p = 0,0002). Cependant, les données sont moins probantes en ce qui concerne l'impact du traitement sur la survie. En effet, 89 patients sur 421 (21%) dans le groupe fluconazole et 110 patients sur 428 (26%) dans le groupe témoin, sont décédés (RR = 0,77, p=0,12).

De plus, l'utilisation du fluconazole en prophylaxie semblerait favoriser l'émergence de *Candida glabrata* et de *Candida krusei*, résistants au fluconazole : 10 cas sur 125 dans le groupe fluconazole et 6 cas sur 127 dans le groupe témoin ( RR= 1,74, p =0,28).

De même, dans une autre étude plus récente sur 270 patients considérés à haut risque de développement d'une infection invasive à *Candida* (administration préalable d'antibiotiques à spectre large, catheter veineux central, APACHE > 16), le fluconazole n'a pas montré une meilleure efficacité qu'un placebo en traitement prophylactique. Le traitement étant considéré comme efficace s'il permet de soigner la fièvre, de ne pas développer d'infection fongique invasive, s'il n'est pas arrêté pour mauvaise tolérance et si une autre médication antifongique systémique ne s'est pas avérée nécessaire (Schuster et coll. 2008).

Eggiman et col ont quant à eux étudié plus spécifiquement l'impact d'un traitement prophylactique par fluconazole (400mg/j IV) sur le développement d'infections intra-abdominales à *Candida*. 49 patients présentant des perforations gastro-intestinales ou des lâchages d'anastomoses

de façon récurrente ont été inclus dans cette étude. Le fluconazole a montré une réduction de la colonisation et des péritonites chez ces patients à haut risque chirurgical.

Bien que la prophylaxie antifongique réduise l'incidence des infections fongiques invasives dans des groupes de patients à haut risque (Vincent et coll. 1995 ; Macphail et coll. 2002 ; Blumberg et coll. 2001 ; Petri et coll. 1997), le rapport bénéfice/risque de ce traitement prophylactique ainsi que sa rentabilité n'est pas encore complètement défini (Schuster et coll. 2008 ; Rentz et coll. 1998 ; Magill et coll. 2009). L'effet écologique potentiel de l'utilisation massive d'antifongiques, incluant la sélection et le développement d'espèces ou de souches de *Candida* résistantes est particulièrement concerné, notamment un développement de *Candida glabrata* due à l'utilisation plus fréquente du fluconazole. Toutefois, une étude sur une période de trois ans à partir du moment où le fluconazole a été utilisé en prophylaxie a montré une absence d'augmentation des colonisations par *Candida glabrata* ainsi que des infections invasives dues à *Candida glabrata*, tandis que le nombre globale des infections invasives fongiques a diminué (Magill et coll. 2009).

En 2004, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), dans les recommandations de bonne pratique, suggère de sélectionner attentivement les patients à haut risque de développement d'une infection invasive à *Candida* avant de démarrer un traitement antifongique prophylactique. Ils précisent que malgré le fait qu'un *Candida* soit isolé dans 20% des cas de perforations au niveau du tractus gastro-intestinal, un traitement antifongique n'est pas nécessaire et cela même lorsque l'examen direct est positif, sauf si le patient a récemment reçu un traitement immunosuppresseur pour le traitement d'un cancer ou d'une transplantation ou s'il présente une infection intra-abdominale nosocomiale ou récurrente. Le traitement ne devant être débuté qu'après l'identification de l'espèce fongique (Solomkin et coll. 2003).

## **4.Choix du traitement antifongique**

En 2009, l'IDSA a publié de nouvelles recommandations pratiques pour la prise en charge des infections fongiques invasives.

Le fluconazole ou une échinocandine sont recommandés en première intention chez la majorité des patients adultes. Les échinocandines sont indiquées chez les patients de gravité moyenne à sévère tandis que le fluconazole est recommandé lorsque la gravité est moindre.

Après le résultat de la culture, la transition d'une échinocandine au fluconazole est recommandée pour les patients dont les isolats sont sensibles au fluconazole et qui ont un état clinique stable. Pour

les infections dues à *Candida glabrata*, une échinocandine doit être préférée et la transition vers le fluconazole ou le voriconazole ne devra être réalisée qu'après les résultats de l'antifongogramme. A contrario, pour les infections dues à *Candida parapsilosis*, un traitement par fluconazole est recommandé. L'amphotéricine B n'est plus qu'une alternative lors d'intolérance ou d'inefficacité aux autres antifongiques.

La durée recommandée de traitement d'une candidémie est de deux semaines après négativation des hémocultures et résolution des symptômes attribuables à la candidémie.

Le retrait ou le remplacement du cathéter veineux central est fortement recommandé chez les patients non neutropéniques.

Concernant le traitement probabiliste, lorsqu'on suspecte une infection invasive à *Candida*, le traitement est identique : fluconazole chez les patients de légère gravité et échinocandines pour les patients de gravité moyenne à sévère, ainsi que pour les patients ayant eu une exposition récente à un azolé et pour ceux qui sont à risque de développer une infection due à *Candida glabrata* ou *Candida krusei*.

D'après les recommandations de l'ECSMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) de 2012, le fluconazole est recommandé en première intention chez les patients ayant récemment subi une intervention chirurgicale abdominale et présentant de façon récurrente une perforation gastro-intestinale ou un lâchage d'anastomose.

L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques des patients ayant développé une péritonite fongique durant leurs séjours en réanimation chirurgicale, d'en décrire les facteurs de risque et les facteurs de mortalité ainsi que d'étudier l'impact des différents traitements réalisés sur la mortalité.

# **II. Matériel et méthodes**

Cette étude a été réalisée rétrospectivement sur des patients hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, ayant développé une péritonite à *Candida* entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2011.

## **1) Sélection des patients**

Tous les patients hospitalisés en réanimation chirurgicale, avec un diagnostic de péritonite fongique entre janvier 2006 et décembre 2011 ont été inclus. Le diagnostic de péritonite fongique est défini par la présence d'au moins une espèce de *Candida* lors des prélèvements peropératoires de liquides péritonéaux. Les cultures étant réalisés par le laboratoire de mycologie.

## **2) Données cliniques et mycologiques**

Pour chaque épisode de péritonite à *Candida*, l'Indice de Gravité Simplifié (IGS II) a été enregistré à l'admission en réanimation chirurgicale. L'existence d'un diabète, d'un cancer en évolution ou d'une immunodépression (corticoïdes au long cours ou autre traitement immunosuppresseur) ont été notés. L'origine sus-mésocolique ou sous-mésocolique ainsi que l'origine nosocomiale ou communautaire de la péritonite ont été relevées dans le compte rendu d'hospitalisation. La péritonite étant considérée comme nosocomiale si le diagnostic est réalisé plus de 48h après l'hospitalisation.

La réalisation d'une dialyse, d'une nutrition parentérale, l'utilisation d'amines vasopressives pour palier un choc hémodynamique ainsi que la durée de ventilation mécanique durant le séjour hospitalier ont été recueillies. Tous les traitements antibiotiques administrés au patient au moins 24h avant la réalisation du prélèvement péritonéal ainsi que les traitements antifongiques réalisés avant (traitement probabiliste) et après (traitement documenté) la culture fongique ont été étudiés.

L'identification des espèces de *Candida* et les mesures de leurs susceptibilités in vitro aux antifongiques ont été réalisés par le laboratoire de mycologie.

### **3) Statistiques**

Les résultats sont exprimés en médiane +/- écart type ou en nombre avec pourcentages. Les variables qualitatives ont été comparées par le test de Chi2 ou par le test de Fischer exact lorsqu'un des effectifs théoriques est inférieur à 5. Les variables quantitatives ont été étudiées par le test de Mann et Whitney. Les valeurs  $p < 0,05$  sont considérées comme significatives.

# III. Résultats

## 1) Caractéristiques des patients

86 patients présentant une péritonite fongique en réanimation chirurgicale entre janvier 2006 et décembre 2011 ont été inclus, représentant 87 séjours dans le service, une patiente ayant été hospitalisée deux fois à un mois d'intervalle. Le taux de mortalité est de 37% : 32 décès sur 86 patients.

Sur les 32 décès, 23 sont directement imputables au sepsis, soit 72% des patients décédés et 27% de l'ensemble de notre groupe de patients.

Sur les 86 patients, seul deux d'entre eux ont développé une candidémie (au moins une hémoculture positive à *Candida*) à la suite de leurs péritonites, dont un est décédé.

Les principales caractéristiques des patients de notre étude : sexe, âge, IGS ont été comparées avec les patients hospitalisés dans le même service durant la même période, mais n'ayant pas développés de péritonites fongiques. Les résultats sont exposés dans le tableau 1.

Tableau 1 – Caractéristiques des patients

	Patients ayant présenté une péritonite fongique	Patients hospitalisés dans le même service, sur la même période, n'ayant pas développé de péritonites fongiques
Nombre	86	3916
Sexe M/F	53/33 (ratio = 1,6)	2546/1370 (ratio = 1,9)
Age moyen	66,3	52,96
IGS moyen	52,53	38,5

On constate que 2,2% des patients hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale ont développé une péritonite candidosique.

Il y a 38% de femmes dans le groupe de patient étudié contre 35% dans la population générale du service de réanimation chirurgicale. Cette différence n'est pas significative.

L'âge moyen des patients ayant développé une péritonite fongique est plus élevé que l'âge moyen des patients du service de réanimation chirurgicale. Il apparaît donc possible que l'âge avancé soit un facteur de risque de développement des péritonites fongiques. Cependant, les échantillons de patients sont trop différents pour en tirer de véritables conclusions.

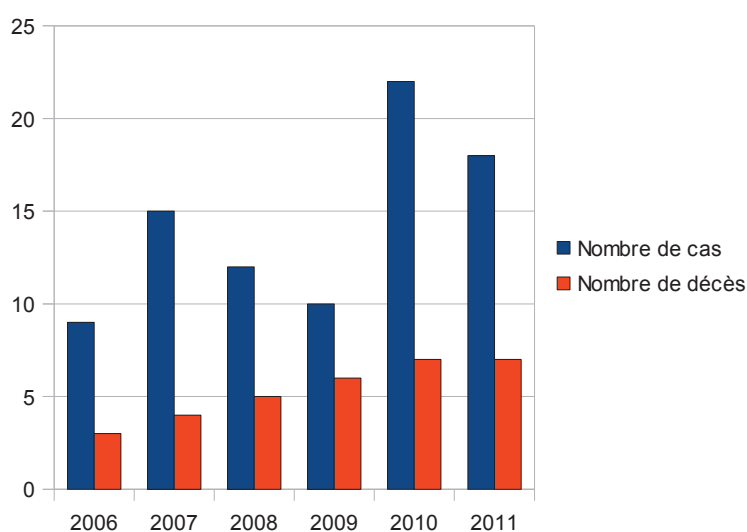
Sur les 87 séjours de cette étude, il s'agit d'une péritonite communautaire dans 14 cas et d'une péritonite nosocomiale dans 73 cas.

En ce qui concerne la localisation de la péritonite, elle a une origine sus-mésocolique dans 22 cas et une origine sous-mésocolique dans 65 cas.

## 2)Évolution du nombre de cas en fonction des années

Le graphique suivant représente le nombre de péritonites ainsi que le nombre de décès par année (graphique II)

Graphique II – Évolution du nombre de péritonites fongiques et du nombre de décès par année

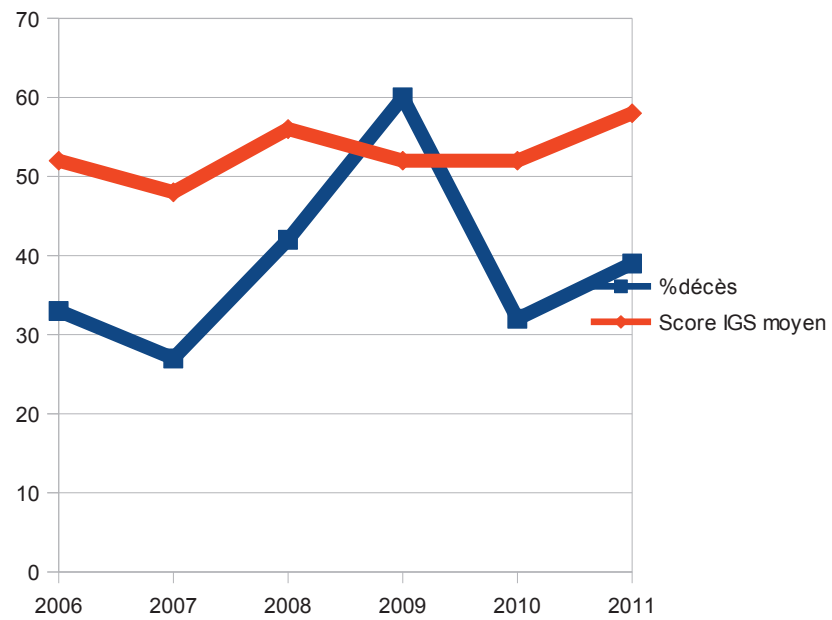


Bien que l'échantillon soit relativement faible, on relève une hausse du nombre de cas depuis 2010.

De plus, bien que l'IGS II moyen soit stable durant cette période, le pourcentage de décès des patients ayant présenté une péritonite fongique semble avoir augmenté ces quatre dernières années (graphique III). Ce résultat doit bien sûr être mis en regard du faible nombre de cas par année.



Graphique III : Évolution du pourcentage de décès en fonction des années



### **3) Étude des facteurs de risque**

Lors des 87 séjours étudiés, la durée moyenne d'hospitalisation est de loin supérieure à la durée moyenne de séjour chez les autres patients du service n'ayant pas présenté de péritonite fongique. De même, le nombre de patients ventilés ainsi que la durée de la ventilation est supérieure dans le groupe de patients étudiés. ( Tableau 2)

Tableau 2 : Comparaison de la durée moyenne d'hospitalisation ainsi que du pourcentage de patients ventilés entre les patients de notre étude et les autres patients hospitalisés dans le service

	Patients ayant présenté une péritonite fongique	Patients hospitalisés dans le même service, sur la même période, n'ayant pas développé de péritonites fongiques
Durée moyenne du séjour	25 jours	8 jours
Pourcentage de patients ventilés	98%	79%
Pourcentage de patients ventilés au moins 48h	89%	67%

L'incidence de divers facteurs (dialyse, diabète, cancer, etc.) ont été étudiés et sont répertoriés dans le tableau 3.

Tableau 3 – Caractéristiques cliniques des patients ayant développé une péritonite fongique.  
Valeurs exprimés en nombres de patients ( pourcentage ) ou en médiane  $\pm$  écart type

Population de l'étude (n = 86-87)*	
Nombre de décès	32 (37)
Sexe masculin	53 (62)
Age	66 $\pm$ 13
IGS	49 $\pm$ 21
Durée d'hospitalisation	15 $\pm$ 24
Durée de ventilation mécanique	8 $\pm$ 20
Dialyse	28 (32)
Nutrition parentérale	63 (72)
Catheter central	85 (98)
Defaillance hémodynamique	79 (91)
Diabète	15 (17)
Immunodépression	11 (13)
Cancer	24 (28)
Péritonite sus mésocolique	22 (25)
Péritonite sous mésocolique	65 (75)

(\* Une patiente ayant été hospitalisée deux fois, ses caractéristiques démographiques (sexe, âge) ainsi que ses antécédents (diabète, cancer,...) n'ont été comptabilisées qu'une fois tandis que les caractéristiques du séjour (durée d'hospitalisation, IGS, etc) ont été comptabilisées pour chacun des séjours de cette patiente)

Il est à noter également qu'aucun des patients de cette étude ne présente de neutropénie.

Ces données ont été comparées en fonction de l'origine nosocomiale/communautaire de la péritonite (Tableau 4) :

Tableau 4 – Comparaison des caractéristiques cliniques des patients en fonction de l'origine nosocomiale/communautaire de la péritonite

	<b>Péritonite nosocomiale (n = 72-73)*</b>	<b>Peritonite communautaire (n = 14)</b>	<b>p</b>
Nombre de décès	28 (38)	4 (29)	0,49
Sexe masculin	44 (61)	9 (64)	0,78
Age > 75 ans	22 (31)	5 (36)	0,70
IGS ≥ 50	37 (51)	6 (43)	0,59
Durée d'hospitalisation > 15 jours	39 (53)	3 (21)	<b>0,03</b>
Durée de ventilation mécanique > 8 jours	40 (55)	2 (14)	<b>0,01</b>
Dialyse	25 (34)	3 (21)	0,33
Nutrition parentérale	56 (76)	7 (50)	<b>0,04</b>
Catheter central	72 (99)	13 (93)	0,19
Defaillance hémodynamique	67 (92)	12 (86)	0,47
Diabète	13 (18)	2 (14)	0,73
Immunodépression	9 (13)	2 (14)	0,86
Cancer	21 (29)	3 (21)	0,56
Péritonite sus mésocolique	19 (26)	3 (21)	0,72
Péritonite sous mésocolique	54 (74)	11 (79)	0,72

On constate donc que les cas de péritonites communautaires ont l'air globalement moins sévère que les péritonites nosocomiales. En effet, la durée d'hospitalisation et la durée de ventilation mécanique sont moins importante. De plus, le pourcentage de patients pour lesquels une nutrition parentérale a été nécessaire est moins important dans le groupe de patients ayant développé une péritonite communautaire.

Néanmoins, cette gravité qui semble moins importante n'est pas corrélée à une baisse significative de la mortalité.

La prise d'antibiotiques dans les jours précédents le prélèvement péritonéal a également été étudiée.

Lors des 87 séjours, 95 prélèvements de liquides péritonéaux se sont révélés positifs à *Candida*. (certains patients ayant eu plusieurs prélèvements durant leurs séjours).

Sur ces 95 prélèvements :

- 50 ont été réalisés le jour de l'entrée dans le service de réanimation chirurgicale. Au vu de la difficulté de regrouper les dossiers médicaux de tous ces patients provenant de services différents, la prise d'antibiotiques préalable au prélèvement n'a pas été étudié
- 45 ont été réalisés au moins 24h après l'entrée dans le service. Les antibiotiques utilisés dans les 24-48h avant la réalisation du prélèvement ont ainsi pu être étudiés.

Une antibiothérapie préalable au prélèvement a été réalisée dans 43 cas sur 45 (soit 96%). On constate que dans 64% des cas, le patient a reçu au moins deux antibiotiques différents. Les antibiotiques les plus souvent retrouvés sont : Tazocilline (35%), Amiklin (21%), Amoxicilline-acide clavulanique (20%) Imipeneme (18%), Metronidazole (14%), Axepim (16%). Amoxicilline (11%)

Il semble donc qu'il y ait une association entre la réalisation d'un traitement antibiotique préalable et la présence de levures.

## **4)Données mycologiques**

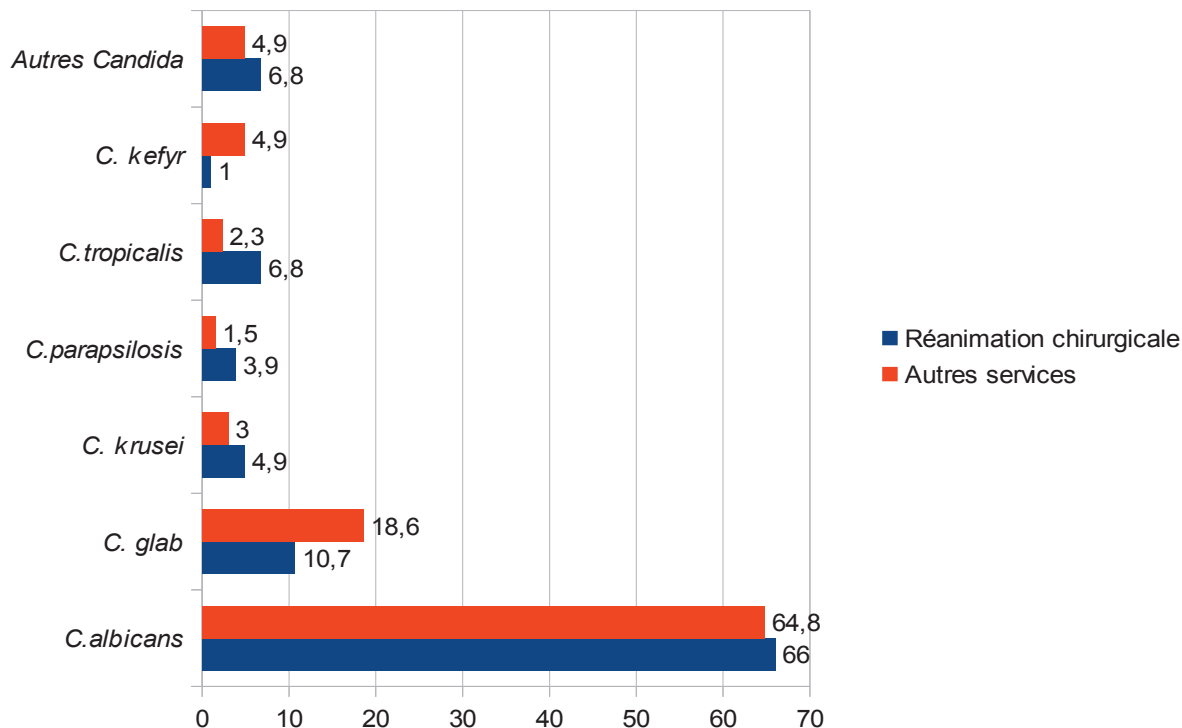
Sur les 87 épisodes de péritonite, 103 isolats de *Candida* ont été identifiés. Les prélèvements ayant eu des résultats identiques chez un même patient lors du même séjour n'ont été comptabilisés qu'une seule fois. Les espèces de *Candida* isolées sont *C. albicans* (n = 68/103, 66%), *C. glabrata* (n = 11, 11%), *C. tropicalis* (n = 7), *C. krusei* (n = 5), *C. parapsilosis* (n = 4), *C. inconspicua* (n = 2), *C. lusitaniae* (n = 2), *C. intermedia* (n = 1), *C. kefyr* (n = 1), *C. norvegiensis* (n = 1), *C. utilis* (n = 1). L'association de deux espèces de *Candida* a été retrouvée à 16 reprises.

La répartition des différentes espèces de *Candida* retrouvés dans les péritonites de tous les autres services du CHU de Rouen sur la même période a également été relevée.

Les espèces de *Candida* retrouvés sont *C.albicans* (n=171/264, 65%), *C.glabrata* (n= 49, 19%), *C.krusei* (n = 8, 3%), *C. parapsilosis* (n=4, 1,5%) *C. tropicalis* (n = 6, 2%), *C. kefyr* (n= 13, 5%) et autres *Candida* (n = 13, 5%)

Ces données sont comparées dans le graphique suivant :

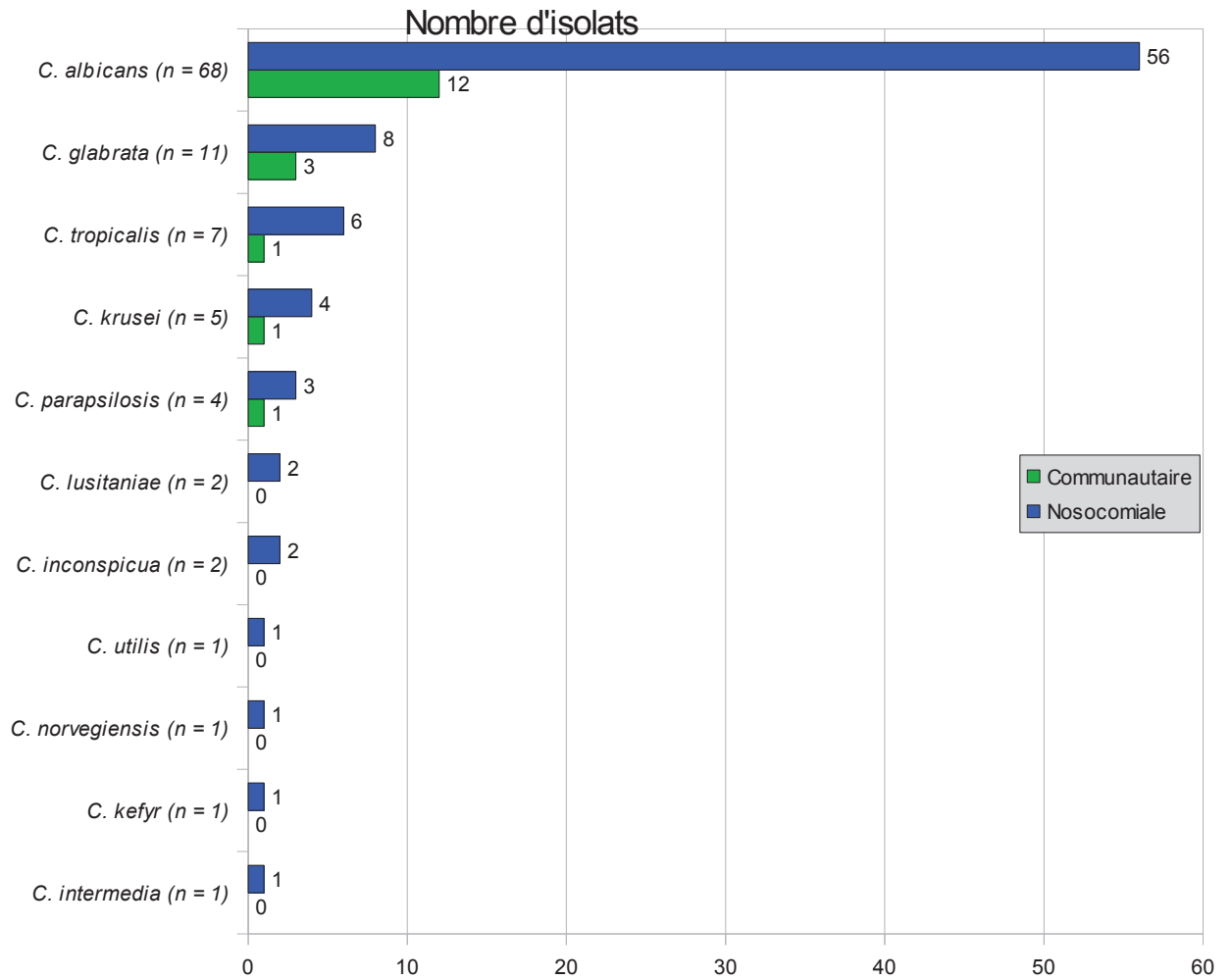
Graphique IV - Répartition des différentes espèces de Candida impliquées dans les péritonites en réanimation chirurgicale et dans les autres services du CHU de Rouen



En comparant les espèces de *Candida* retrouvées dans les péritonites fongiques dans le service de réanimation chirurgicale avec celles retrouvées dans les autres services du CHU de Rouen sur la même période, il semble que la proportion de *Candida glabrata* dans le service de réanimation chirurgicale :10,7% soit moindre que dans les autres services :18,6% ( $p = 0,067$ ), de même pour *Candida kefyr* : 1 % vs 4,9% ( $p = 0,076$ ). Au contraire, *Candida tropicalis* semble plus fréquemment retrouvé en réanimation chirurgicale : 6,8% vs 2,3% ( $p=0,035$ )

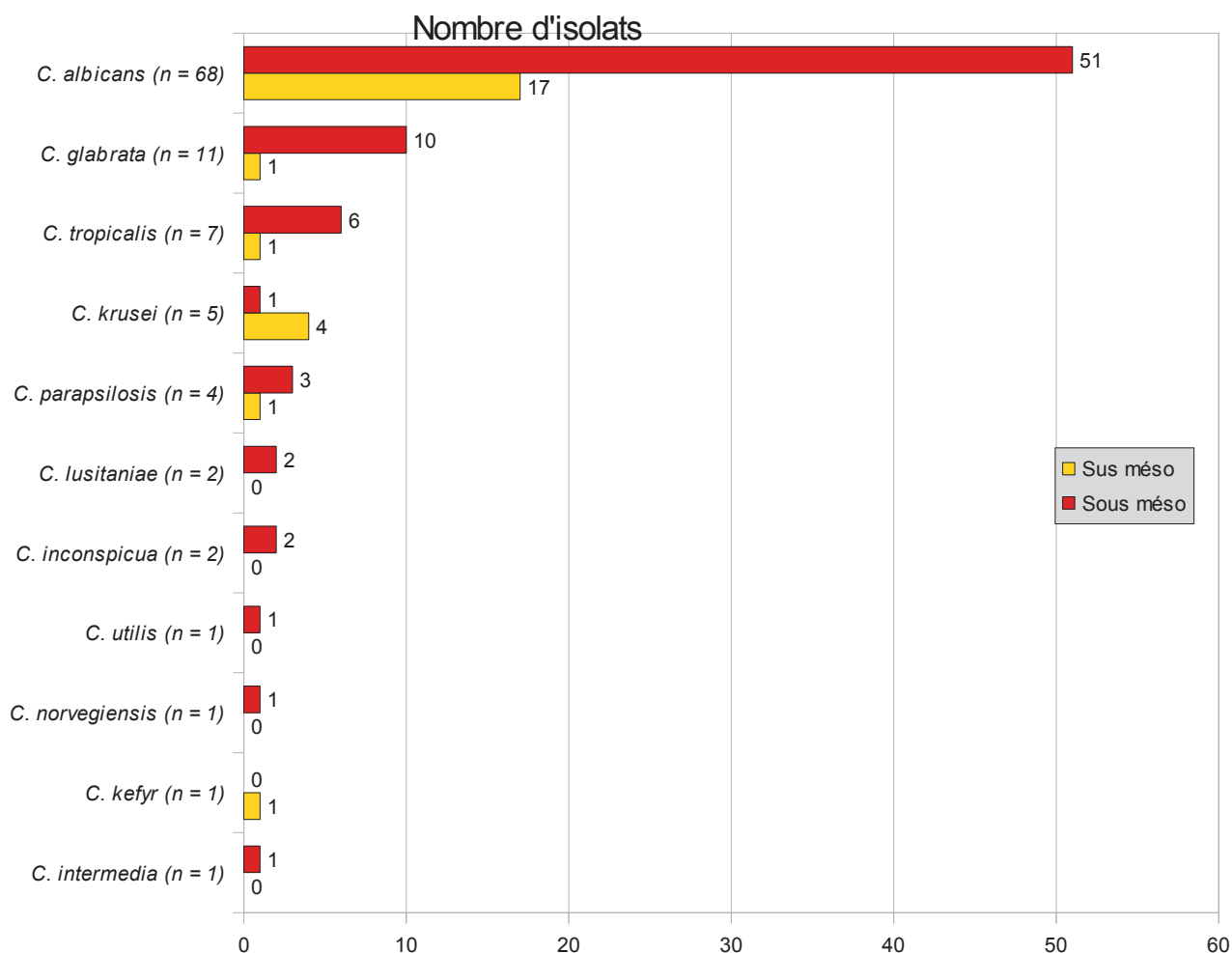
La répartition des espèces de *Candida* en fonction de l'origine nosocomiale ou communautaire ainsi qu'en fonction de la localisation sous-mésocolique ou sus-mésocolique est détaillée dans les graphiques V et VI.

Graphique V – Répartition des différents espèces de *Candida* retrouvées en fonction de l'origine nosocomiale/communautaire de la péritonite.





Graphique VI - Répartition des différents espèces de *Candida* retrouvées en fonction de la localisation sous-mésocolique ou sus-mésocolique de la péritonite.



Ainsi, on remarque que *Candida krusei* est majoritairement présent dans les prélèvements issus des péritonites sus-mésocoliques : *C. krusei* étant retrouvé dans 18% (4/22) des péritonites sus-mésocoliques contre 1,5% (1/65) des péritonites sus-mésocoliques (p=0,004).

La mortalité en fonction de l'espèce de *Candida* retrouvée a été étudiée pour les 3 espèces les plus souvent retrouvés (Tableau 5)

Tableau 5 – Mortalité en fonction de l'espèce de *Candida* retrouvée dans le prélèvement

	Nombre de patients ayant été infecté par cette espèce	Nombre de décès
<i>C. albicans</i>	66	26 décès soit 39%
<i>C. glabrata</i>	11	0 décès
<i>C. tropicalis</i>	7	3 décès soit 43%

La mortalité au sein des groupes *C. albicans* et *C. tropicalis* n'est pas différente de la mortalité générale de la population.

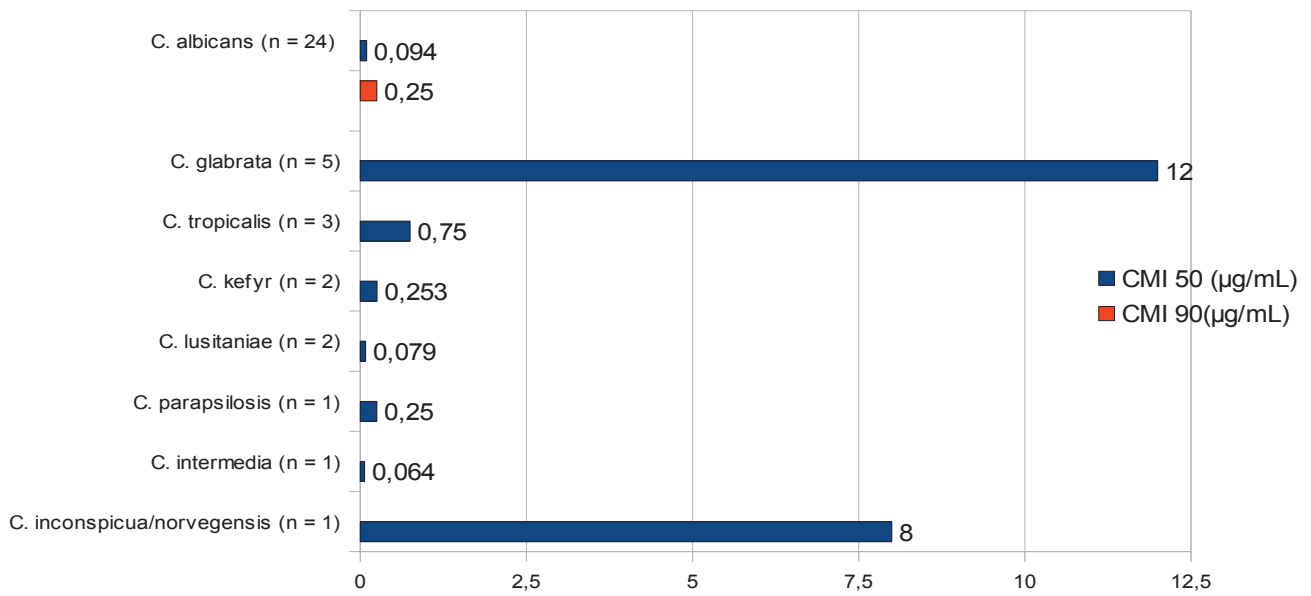
En revanche, la mortalité est de 0/11 dans le groupe « *C.glabrata* » alors qu'elle est 32/76 dans le groupe « *Candida* autres que *glabrata* ». Cette différence est statistiquement significative ( $p=0,01$ ). L'IGS moyen du groupe « *C.glabrata* » est néanmoins inférieure à celui du groupe « *Candida* autres que *glabrata* »: 46,6 contre 56,8.

En ce qui concerne les examens directs : 26 prélèvements ont eu un examen direct positif. Sur ces 26 patients, 8 sont décédés, soit 31% de l'effectif.

Des antifongigrammes ont été réalisés sur 39 isolats de *Candida* chez 33 patients. Sur les isolats testés, 4/39 (10%) étaient résistants ou de sensibilité diminuée au fluconazole. (*C. albicans* : 0/24, *C. glabrata* : 3/5, *C. tropicalis* : 0/3, *C.inconspicua/norvegensis* : 1/1). Les 4 isolats résistants au fluconazole étaient sensibles à la caspofungine.

A noter que pour les 4 isolats résistants ou de sensibilité diminuée au fluconazole, le traitement a été réalisé 3 fois par la caspofungine et dans le dernier cas, le patient a changé de service avant le début de l'instauration du traitement antifongique. Il n'y a donc eu aucun traitement probabiliste inadéquat.

Graphique VII : Concentration minimale inhibitrice (CMI) des différents isolats testés au fluconazole



## 5) Étude des facteurs de mortalité

L'incidence de différents facteurs : caractéristiques démographiques du patient (âge, sexe), caractéristiques du séjour (durée, ventilation mécanique, dialyse,...), antécédents médicaux du patient (diabète, cancer,...) origine de la péritonite (nosocomiale/communautaire, sous/sus-mésocolique), données mycologiques (espèce de *Candida*, examen direct), sur la mortalité ont été étudiés. Les données sont synthétisés dans le tableau 6.

Tableau 6 – Incidence de divers facteurs sur la mortalité.

	Nombre de patients décédés		p
	présentant cette caractéristique	ne présentant pas cette caractéristique	
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
Sexe masculin	21 / 53 (40%)	11 / 33 (33%)	0,56
Age > 75 ans	14 / 27 (52%)	18 / 59 (31%)	0,06
IGS ≥ 50	20 / 43 (47%)	12 / 43 (28%)	0,07
<b>Caractéristiques du séjour hospitalier</b>			
Durée d'hospitalisation > 15 jours	17 / 42 (40%)	15 / 45 (33%)	0,49
Durée ventilation mécanique > 8 jours	19 / 42 (45%)	13 / 45 (29%)	0,11
Dialyse	15 / 28 (54%)	17 / 59 (29%)	<b>0,03</b>
Nutrition parentérale	23 / 64 (36%)	9 / 22 (41%)	0,68
Catheter central	32 / 85 (38%)	0 / 2 (0%)	0,44
Défaillance hémodynamique	32 / 80 (40%)	0 / 7 (0%)	<b>0,05</b>
<b>Antécédents du patient</b>			
Diabète	5 / 15 (33%)	27 / 71 (38%)	0,73
Immunodépression	5 / 11 (46%)	27 / 27 (36%)	0,54
Cancer évolutif	11 / 24 (46%)	21 / 62 (34%)	0,3
<b>Origine de la péritonite</b>			
Péritonite nosocomiale	28 / 73 (38%)	4 / 14 (29%)	0,6
Péritonite sus mésocolique	11 / 22 (50%)	21 / 65 (32%)	0,15
<b>Données mycologiques</b>			
<i>Candida albicans</i>	26 / 67 (39%)	6 / 20 (30%)	0,57
<i>Candida glabrata</i>	0 / 11 (0%)	32 / 76 (42%)	<b>0,01</b>
Examen direct positif	8 / 26 (31%)	24 / 61 (39%)	0,42

## **6) Étude des traitements antifongiques réalisés**

Sur les 86 patients de notre étude, le traitement n'a pas été étudié chez 11 d'entre eux (patients décédés ou transférés dans un autre service avant la mise en route d'un traitement antifongique). Cependant, cinq patients ont reçu deux traitements pour deux épisodes de péritonites fongiques distincts.

Ainsi, au total, 80 lignes de traitements ont été étudiées.

Un traitement probabiliste a été mis en place dans 63 cas (soit 79%). Dans les 17 cas où un traitement probabiliste n'a pas été réalisé, il aurait semblé nécessaire dans 13 cas (soit 76%). Un traitement probabiliste étant jugé nécessaire si :

- l'examen direct est positif
- score de dupont  $\geq 3$
- suspicion d'infection fongique en fonction des facteurs de risques.

Néanmoins, sur les 13 patients où il n'a pas été réalisé de traitement probabiliste alors qu'il aurait pu être justifié, « seulement » deux sont décédés, soit 15%. L'IGS moyen de ces 13 patients est de 58. La mortalité de ce sous groupe apparaît donc plus faible que la mortalité générale alors que l'IGS moyen est plus élevé. Le nombre de cas est néanmoins trop faible pour en tirer des conclusions.

Le traitement probabiliste est réalisé dans la majorité du temps par caspofungine (65%). En 2ème ligne apparaît le fluconazole (32%)

La mortalité selon la molécule utilisée en probabiliste a été étudiée :

- 19 décès sur 41 (soit 46%) dans le groupe caspofungine (IGS moyen du groupe = 55)
- 3 décès sur 20 (soit 15%) dans le groupe fluconazole (IGS moyen du groupe = 39).

Le délai moyen d'instauration du traitement probabiliste après le prélèvement de liquides péritonéaux, ainsi que la mortalité en fonction de ce délai ont été étudiés.

Les résultats sont les suivants : sur les 62 cas où il y a eu un traitement probabiliste, il a été réalisé dans 7 cas avant même la réalisation du prélèvement. Ces 7 cas ont donc été exclus pour le calcul de la moyenne du délai d'instauration du traitement probabiliste.

Parmi les 55 cas restants, le délai d'instauration moyen du traitement probabiliste après l'acte chirurgical est de 2,5 jours alors que la médiane se situe à 1 jour.

Parmi les cas où le délai a été de 0 ou 1 jour : 11 décès sur 27, soit 41% (score IGS moyen = 46).

Parmi les cas où le délai a été supérieur ou égal à 2 jours : 6 décès sur 28, soit 21% (score IGS moyen = 48).

La durée moyenne de traitement antifongiques dans le service de réanimation chirurgicale est de 13,4 jours. La durée médiane est de 13 jours.

Si on exclut les patients décédés avant la fin du traitement et si on prend en compte le nombre de jours de traitement restant après la sortie du patient du service de réanimation, on constate que la durée moyenne de traitement antifongique est de 19,7 jours et la durée médiane de 16 jours.

Une synthèse des différentes lignes de traitement utilisées a été réalisée dans le tableau 7.

Tableau 7 – Différentes lignes de traitements antifongiques réalisées, avant et après les résultats biologiques

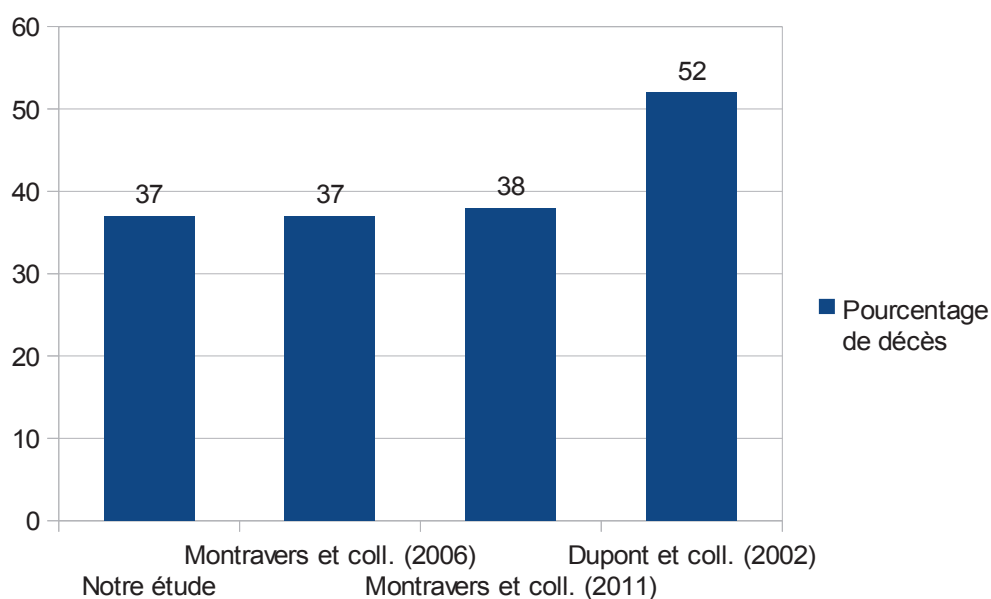
Traitement probabiliste	Modification précoce du traitement	Modification du traitement après identification fongique	Survie
Caspofungine (n = 41)	Pas de changement (n = 37)	Fluconazole (n = 18) Pas de changement (n = 9) Décès/sortie avant le résultat (n = 9) Voriconazole (n = 1)	13 / 18 5 / 9 3 / 9 0 / 1
	Fluconazole (n = 4)	Caspofungine (n = 2) pas de changement (n = 1) Décès avant le résultat (n = 1)	0 / 2 1 / 1 0 / 1
Fluconazole (n = 20)	Pas de changement (n = 16)	Pas de changement (n = 12) Décès/sortie avant le résultat (n = 4)	10 / 12 3 / 4
	Caspofungine (n = 4)	Fluconazole (n = 2) Pas de changement (n = 2)	2 / 2 2 / 2
Voriconazole (n = 2)	Pas de changement (n = 1)	Fluconazole (n = 1)	1 / 1
	Fluconazole (n = 1)	pas de changement (n = 1)	1 / 1
Pas de traitement (n = 17)	Pas de changement (n = 17)	Fluconazole (n = 9) Décès/sortie avant le résultat (n = 5) Fungizone (n = 1) Caspofungine (n = 1) pas de changement (n = 1)	9 / 9 3 / 5 1 / 1 1 / 1 1 / 1

## IV. Discussion

Environ 2% des patients qui ont été hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen ont développé une péritonite candidosique. Ce résultat est du même ordre de grandeur que ce qui a été décrit dans la littérature. (Petri et coll, 1997, Vincent et coll, 2009).

La mortalité générale de notre population d'étude est de 37%, ce qui est également en adéquation avec les résultats trouvés dans d'autres études (graphique VIII):

Graphique VIII - Pourcentage de mortalité des patients ayant développé une péritonite fongique de différentes études



La mortalité générale du service de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen est de l'ordre de 18%, soit moitié moindre que le taux de mortalité retrouvé dans notre étude. De plus, le score IGS moyen des patients de notre groupe (environ 53) est beaucoup plus important que le score IGS moyen des autres patients du service sur la même période n'ayant pas développé de péritonites fongiques (environ 38). Il apparaît donc que les péritonites candidosiques touchent les patients dont

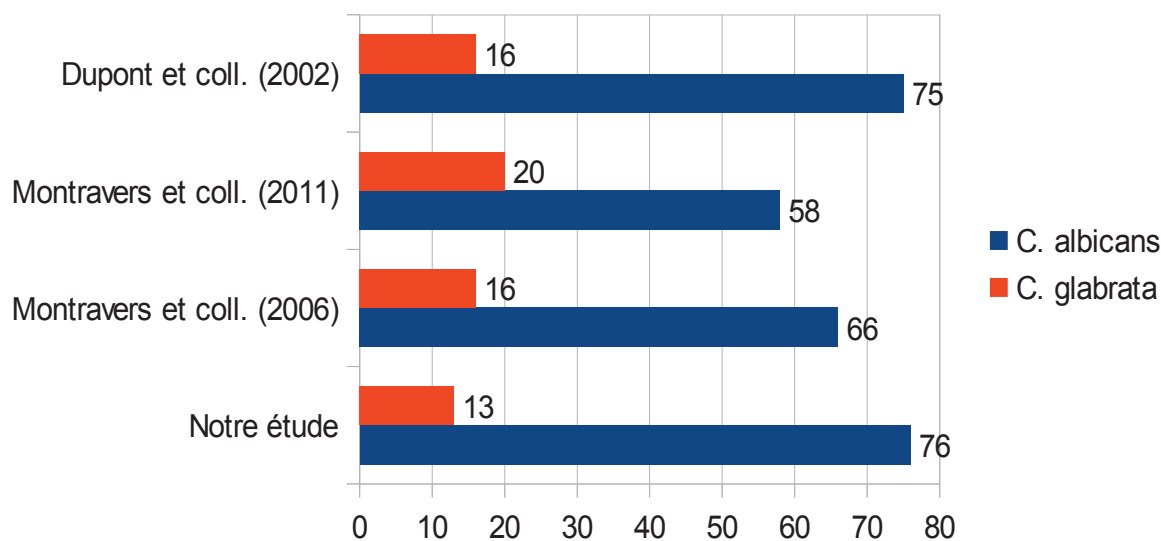


la gravité et la mortalité sont plus importantes.

S'agissant de l'augmentation du nombre de cas de péritonites fongiques remarquée ces deux dernières années, l'explication la plus probable est l'amélioration de la qualité du prélèvement de liquide péritonéal réalisé par le chirurgien.

La répartition des espèces de *Candida* retrouvées dans les liquides péritonéaux semble également relativement similaire à ce qui a été décrit dans la littérature (graphique IX)

Graphique IX – Pourcentages des patients pour lesquels a été isolé *C. albicans* et *C. glabrata* dans les liquides péritonéaux au cours de leur épisode de péritonite fongique



En comparant les espèces de *Candida* retrouvées dans les péritonites fongiques dans le service de réanimation chirurgicale avec celles retrouvées dans les autres services du CHU de Rouen sur la même période, on peut remarquer que *Candida tropicalis* est plus fréquemment retrouvé dans les péritonites en réanimation chirurgicale en comparaison aux autres services. Ce qui est en adéquation avec la littérature où *Candida tropicalis* est connu pour être plus fréquemment isolé chez les patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs, en particulier les patients atteints d'un cancer ou ceux

ayant reçus des antibiotiques à large spectre (Negri et coll. 2012).

Il semble également que *Candida glabrata* soit moins souvent retrouvé en réanimation chirurgicale. Cette donnée n'est en revanche pas connue dans la littérature.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que la caspofungine est préférée au fluconazole en traitement probabiliste chez les patients de gravité moyenne à sévère, les patients de réanimation chirurgicale reçoivent sans doute plus de caspofungine que dans les autres services, d'où une moindre sélection des *Candida glabrata* que lorsque le traitement probabiliste est réalisé par fluconazole.

Pour corroborer cette hypothèse, la consommation des antifongiques utilisés en réanimation chirurgicale a été comparée avec celle du service de chirurgie générale et digestive, étant donné que la très grande majorité des cas de péritonites fongiques au sein du CHU de Rouen sont issues de ces deux services. En réanimation chirurgicale, le rapport : consommation de fluconazole / consommation de caspofungine (en nombre de boîtes) est de 1,33 sur la période 2006-2011. En chirurgie générale et digestive, il est de 3,07.

On peut également noter qu'en réanimation chirurgicale, ce ratio consommation de fluconazole / consommation de caspofungine évolue à la baisse de manière régulière au fil des années. En effet, en 2006, ce ratio était de l'ordre de 2,3 tandis qu'en 2011, il était d'environ 0,80.

Le coût d'un traitement par Cancidas® étant bien plus important qu'un traitement par fluconazole (de l'ordre de cent fois plus important), il en résulte une augmentation importante des dépenses en médicaments antifongiques dans le service de réanimation chirurgicale ces dernières années. En effet, celles-ci ont triplé entre 2006 et 2011.

Nous notons également que *Candida krusei* a été retrouvé très majoritairement dans les péritonites d'origine sus-mésocolique. Cette donnée n'a pas été retrouvée dans la littérature.

En revanche, le fait qu'aucun des onze patients de notre étude ayant développé une péritonite fongique à *Candida glabrata* ne soit décédé semble atypique. Peu d'études indiquent le pourcentage de décès dans les péritonites à *Candida glabrata*, le nombre de cas étant généralement très faible. Dans l'étude de Dupont et coll (2002), le nombre de décès était de sept sur quatorze cas de péritonites à *C. glabrata*.

Outre une possible moindre virulence de *Candida glabrata* dans les péritonites, une autre explication pourrait être le fait que sur les onze isolats de *Candida glabrata* retrouvés dans notre étude, dix ont été isolés lors de péritonites sous-mésocolique, généralement de moindre gravité par

rapport aux péritonites sus-mésocoliques. Cela est confirmé par le fait que l'IGS moyen de ce groupe de patient est inférieur (IGS moyen = 47) à celui de la population de notre étude ayant développé une péritonite à *Candida* autre que *C.glabrata* (IGS moyen = 53)

Aussi, le nombre d'isolats résistants ou de sensibilité diminuée au fluconazole semble relativement faible dans notre étude : 4/39 (10%) comparé à l'étude de Montravers et coll (2011) : 18/60 (28%). Néanmoins, si on compare uniquement les *Candida albicans*, cette différence est moindre : 0/24 dans notre étude contre 3/32 dans celle de Montravers.

Montravers et col ( 2006) ont décrit quatre facteurs accroissant la mortalité : score de gravité APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) supérieur à 17, défaillance respiratoire, origine sus-mésocolique de la péritonite et examen direct positif à *Candida*.

Dans notre travail, un score de gravité élevé (IGS  $\geq$  50), une durée de ventilation mécanique supérieure à 8 jours et une origine sus-mésocolique semblent également accroître la mortalité mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

En revanche, l'examen direct positif ne semble pas du tout être un facteur aggravant dans notre étude puisque la mortalité est moindre dans ce groupe de patient : 31%, comparé à ceux pour lesquels l'examen direct s'est révélé négatif :39%.

D'autres facteurs semblent également accroître la mortalité au sein de notre étude : choc hémodynamique (p=0,05) et réalisation de dialyse (p=0,03) durant le séjour en réanimation chirurgicale.

Concernant l'impact de la molécule utilisée pour le traitement probabiliste de la péritonite fongique, les données de notre étude montrent une mortalité plus importante dans le groupe de patients traités par caspofungine par rapport à ceux traités par fluconazole. La différence de mortalité entre ces deux groupes s'explique probablement par la différence de gravité entre ces deux groupes, comme le montre le score IGS moyen, qui est de 55 dans le groupe caspofungine contre 39 dans le groupe fluconazole.

De plus, les résultats de notre étude montre une moindre mortalité lorsque le traitement

probabiliste est instauré tardivement. Ces résultats qui semblent illogiques et atypiques par rapport à certaines études (Garey et coll, 2006), ne peuvent probablement s'expliquer que par la faible taille de l'échantillon de patients étudiés.

Néanmoins, si les études montrent qu'un traitement antifongique probabiliste permet une diminution de l'incidence des infections fongiques invasives, peu d'études ont montré un lien direct entre la réalisation d'un traitement probabiliste adapté et une diminution de la mortalité. Par exemple, Playford et coll. (2006), sur un nombre de 897 patients, ont montré qu'un traitement prophylactique par fluconazole diminuait de moitié l'incidence des infections fongiques invasives, sans pour autant avoir un impact significatif sur le taux de survie. Dans une autre étude, Schuster et coll. (2008) en arrivent même à la conclusion que le fluconazole n'a pas montré une meilleure efficacité qu'un placebo en traitement prophylactique sur 270 patients considérés à haut risque de développement d'une infection invasive à *Candida*.

Enfin, s'agissant des quatre cas où le traitement probabiliste par caspofungine a été remplacé par du fluconazole avant même les résultats de la culture, aucune explication n'a été retrouvée dans les dossiers médicaux des patients concernés. Toutefois, ce changement de traitement a été délétère puisque trois de ces quatre patients sont décédés.

## **V. Conclusion**

Malgré leur fréquence importante et leur morbi-mortalité élevée, les péritonites fongiques sont assez peu étudiées. A ce propos, quelques questions relatives à leurs prises en charge restent en suspens, notamment en ce qui concerne l'usage d'antifongiques en probabiliste.

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence un impact positif du traitement probabiliste sur la survie des patients, qu'il soit réalisé par caspofungine ou par fluconazole.

Aussi, il est intéressant de noter que l'espèce *Candida glabrata* dans le liquide péritonéal est associée à une sous-mortalité, donnée non décrite jusque-là dans la littérature. De plus, contrairement à ce qui a été décrit auparavant, l'examen direct positif du prélèvement n'apparaît pas comme un facteur augmentant la mortalité au sein de notre série.

Il semble donc nécessaire que d'autres études confirment ou infirment ces différents points.

## VI. Bibliographie

1. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. Clin Infect Dis 1997; 24: 1122–28.
2. Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. Am J Med Genet 1997; 72: 253–6.
3. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B et al. Seminationnal surveillance of fungaemia in Denmark 2004– 2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 487–94.
4. Armstrong D. Overview of invasive fungal infections and clinical presentation. Baillière's Clin Infect Dis, 1995; 2: 17–24.
5. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. Am J Med 2002; 113: 480–85.
6. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for Candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. Clin Infect Dis 2001; 33: 177–86.
7. Botas CM, Kurlat I, Young SM, Sola A. Disseminated Candidal infections and intravenous hydrocortisone in preterm infants. Pediatrics 1995; 95: 883–87.
8. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwits S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a casecontrol study in adults without leukemia. Am J Med 1989; 87: 614–20.
9. Cohen R, Roth FJ, Delgado E, Ahearn DG, Kalser MH. Fungal flora of the normal human small and large intestine. N Engl J Med 1969; 280: 638–41.
10. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberh BJ et al, ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012 : Non-neutropenic Adult Patients
11. Crerar-Gilbert A, Boots R, Fraenkel D et al. Survival following fulminant hepatic failure from fluconazole induced hepatitis. Anaesth Intensive Care 1999; 27: 650–2.
12. Debruyne D, Ryckelynck JP, Moulin M et al. Pharmacokinetics of fluconazole in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Pharmacokinet 1990; 18: 491–8.

13. Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the Emerging Infections and the Epidemiology of Iowa Organisms Study. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1298–302.
14. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, et al, Predictive Factors of Mortality Due to Polymicrobial Peritonitis With *Candida* Isolation in Peritoneal Fluid in Critically Ill Patients, *Arch Surg* 2002, 137, 1341-1347
15. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, et al, Can yeast isolation in peritoneal fluid predicted in intensive care units patients with peritonitis? *Crit care* 2003, 31, 3, 752-757
16. Edwards JEJ, Bodey GP, Bowden RA, et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43–59.
17. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1066–72.
18. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 414–21.
19. Garbino J, Lew PD, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in SDD-treated patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1708–17.
20. Garbino J, Pichard C, Pichna P, Pittet D, Lew D, Romand JJ. Impact of enteral versus parenteral nutrition on the incidence of fungal infections: a retrospective study in ICU patients on mechanical ventilation with selective digestive decontamination. *Clin Nutr* 2004; 23: 705–710.
21. Garcia-Effron G, Park S, Perlin DS. Correlating echinocandin MIC and kinetic inhibition of fks1 mutant glucan synthases for *Candida albicans*: implications for interpretive breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 112–22.
22. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ et al, Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia : a multi-institutional study, *Clin Infect Dis*, 2006, 43, 25-31

23. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1991; 164: 731–40.
24. Gray LD, Roberts GD. Laboratory diagnosis of systemic fungal diseases. *Infect Dis Clin North Am*, 1988; 2: 779–803.
25. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine* 1993; 72: 137–42.
26. Hughes CE, Beggs WH. Action of fluconazole (UK-49,858) in relation to other systemic antifungal azoles. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 171–4.
27. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, Leon MA et al. Early diagnosis of candidiasis in nonneutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004; 48: 181–92.
28. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1526–30.
29. Karabinis A, Hill C, Leclercq B, Tancrede C, Baume D, Andremont A. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 429–32.
30. Kennedy MJ, Volz PA. Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonization and dissemination by *Candida albicans*. *Sabouraudia* 1985; 23: 265–73.
31. Klotz SA, Drutz DJ, Zajic JE. Factors governing adherence of *Candida* species to plastic surfaces. *Infect Immun* 1985; 50: 97–101.
32. Leleu G, Aegerter P, Guidet B, for Collège des Utilisateurs de Base de Données en Réanimation. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter matched-cohort study. *J Critical Care* 2002; 17: 168–75.
33. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B et al, A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization, *Crit Care Med*, 2006, 34(3), 730-7
34. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602–07.
35. Louria DB. Pathogenesis of candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1965; 5: 417–26.



36. Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses*. 2002;45:141-5.
37. Magill SS, Swovoda SB, Shields CE, Colantuoni EA et al, The epidemiology of *Candida* colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial, *Ann Surg*. 2009, 249(4), 657-65
38. Marsh PK, Tally FP, Kellum J, Callow A et al, *Candida* infections in surgical patients, *Ann Surg*, 1983, 198(1), 42-7
39. Minoli G, Terruzzi B, Ferrara A, Casiraghi A et al, A prospective study of relationships between benign gastric ulcer, *Candida*, and medical treatment, *Am J Gastroenterol* ,1984, 79, 95-7
40. Montravers, P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, Hennequin C, Martin C, *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis, *Critical care*, 2006, 34, 646-652
41. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, et al, A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. Peritonitis in intensive care units, *Clin Microbiol Infect*, 2011, 1061-7
42. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020–29.
43. 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*; 2005, 49, 3640-3645
44. Negri M, Silva S, Henriques M, Oliveira R et al, Insights into *Candida tropicalis* infections and virulence factors, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(7), 1399-412
45. Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 209–11.
46. Pappas PG, Kauffman CA, Perfect J et al. Alopecia associated with fluconazole therapy. *Ann Intern Med* 1995; 123: 354–7.

47. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634–43.
48. Pappas PG, Kauffman ç, Andes D, Benjramin DK J, Calandra TF et al, Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America
49. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB, Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2007, 60, 613-618
50. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo controlled trial of fluconazole to prevent *Candidal* infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233: 542–48.
51. Petri MG, König J, Moecke HP, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 317–25.
52. Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. International Fungal Surveillance Participant Group. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 1: 11–23.
53. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L et al. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3142–6
54. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751–58.
55. Playford EG, Webster AC, Sorrelle TC, Craig JC, Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 57, 628-638

56. Rentz AM, Halpem MT, Bowden R, The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness, *Clin Infect Dis*, 1998, 27(4), 781-8
57. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 235–47.
58. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662–78.
59. Riche FC, Dray X, Laisne MJ, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Payen D, Valleur P, Cholley, BP, Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis, *Critical care*, 2009, 13
60. Roling EE, Klepser ME, Wasson A, Lewis RE, Ernst EJ, Pfaller MA. Antifungal activities of fluconazole, caspofungin (MK0991), and anidulafungin (LY303366) alone and in combination against *Candida* spp and *Cryptococcus neoformans* via time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43: 13–17.
61. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319–24.
62. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, et al. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 51–53.
63. Sanglard D, Odds FC, Resistance of *Candida* species to antifungal agents : molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect dis* 2002, 2, 73-85
64. Schuster MG, Edwards JE, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW et al, Empirical fluconazole versus placebo for intensive care units patients : a randomized trial, *Ann Intern Med*, 2008, 149(2), 83-90
65. Schwarze R, Penk A, Pittrow L. Administration of fluconazole in children below 1 year of age. *Mycoses* 1999; 42: 3–16.

66. Shan TS, Hsu HP, Hsieh YH, Sy ED, Lee JC, Lin PW, Significance of intraoperative peritoneal culture of fungus in perforated peptic ulcer, *Br J Surg*, 2003, 90(10), 1215-9
67. Slotman GJ, Shapiro E, Moffa SM. Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Am Surg* 1994; 60: 107–13.
68. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EL, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Buchman T, Patchen Dellinger E, Jernigan J, Gorbach S, Chow AW, Bartlett J, Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections, *Clin Infect Dis* 2003, 37, 997-1005
69. Stevens DA, Diaz M, Negroni R et al. Safety evaluation of chronic fluconazole therapy. Fluconazole Pan-American Study Group. *Chemotherapy* 1997; 5: 371–7.
70. Tortorano AM, Prigitano A, Biraghi E, Viviani MA et al, The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy : in vitro susceptibility of 375 *Candida albicans* isolates and biofilm production, *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(4), 777-9
71. Tortorano AM, Rigoni AL, Biraghi E et al. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 non-*albicans Candida* isolates from blood. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 679–82
72. Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R, Hostetter M, Ramsay NK, McGlave P. *Candida* infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 177–84.
73. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH et al et al, The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe : results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care. EPIC International. *JAMA*. 1995, 274, 639-644
74. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 206–16.
75. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A et al, International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units, *JAMA*, 2009, 302, 2323-9

76. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349–53.

## RESUME

Les informations concernant les espèces de *Candida* responsables de péritonite, les facteurs aggravant la mortalité ainsi que les stratégies thérapeutiques à mettre en œuvre en probabiliste sont encore limitées. Cette étude prospective regroupe 86 patients adultes hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale du CHU de Rouen, qui ont développé une péritonite fongique entre 2006 et 2011. Les espèces de *Candida* retrouvées sont *C. albicans* (n = 68/103 isolats, 66%), *C. glabrata* (n = 11, 11%), *C. tropicalis* (n = 7), *C. krusei* (n = 5), *C. parapsilosis* (n = 4), *C. inconspicua* (n = 2), *C. lusitaniae* (n = 2), *C. intermedia* (n = 1), *C. kefyr* (n = 1), *C. norvegiensis* (n = 1), *C. utilis* (n = 1). Sur les isolats testés, 10% étaient résistants ou de sensibilité diminuée au fluconazole. Un traitement probabiliste a été mis en œuvre dans 79% des cas avec un délai d'instauration moyen de deux jours après la réalisation du prélèvement. La mortalité de notre série est de 37% et apparaît moins importante lorsque l'espèce fongique retrouvé est *C. glabrata*. La réalisation d'une dialyse ou le recours à des amines vasopressives pour palier un choc hémodynamique durant le séjour hospitalier sont des facteurs accroissant la mortalité.

## MOTS CLES

- PERITONITE
- CANDIDA
- REANIMATION CHIRURGICALE
- CASPOFUNGINE
- FLUCONAZOLE