



**HAL**  
open science

# L'exposition aux antibiotiques est-elle un facteur de risque de péritonites nosocomiales à levures résistantes au fluconazole ?

Xavier Semaille

## ► To cite this version:

Xavier Semaille. L'exposition aux antibiotiques est-elle un facteur de risque de péritonites nosocomiales à levures résistantes au fluconazole ?. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03014607

**HAL Id: dumas-03014607**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03014607>**

Submitted on 19 Nov 2020

**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.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN  
ANNEE 2020

THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

XAVIER SEMAILLE

Né le 24 SEPTEMBRE 1985 A LILLE (59)

PRESENTE ET SOUTENU PUBLIQUEMENT LE  
VENDREDI 23 OCTOBRE 2020

**L'exposition aux antibiotiques est-elle un facteur de  
risque de péritonites nosocomiales à levures résistantes  
au fluconazole ?**

PRESIDENT DU JURY : Pr BERTRAND DUREUIL

DIRECTEUR DE THESE : Dr THOMAS CLAVIER

MEMBRES DU JURY : Pr VINCENT COMPERE

Dr DAMIEN COSTA

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b>	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>sumombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique

Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie



### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel <b>MOUHAJIR</b>	Parasitologie
M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie

### ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 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.

**A Monsieur le Professeur Bertrand Dureuil,**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect et de ma gratitude.

**A Monsieur le Professeur Vincent Compère,**

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement et votre disponibilité.

Veillez accepter l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Damien Costa,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de l'aide que vous m'avez apportée, je vous en suis très reconnaissant.

**A Monsieur le Docteur Thomas Clavier,**

Je te remercie d'avoir dirigé mes travaux de thèse et de mémoire.

Merci pour ton investissement, tes conseils et tes encouragements.

Ce fut un plaisir de travailler avec toi.



# **SOMMAIRE**

## **ABREVIATIONS**

### **I. INTRODUCTION**

1 – Classification

2 – Agents pathogènes et physiopathologie

3 – Epidémiologie

3.1 Incidence

3.2 Ecologie fongique

4 – Impact de l’isolement de levures sur la morbidité et la mortalité

5 – Facteurs de risque et scores prédictifs

5.1 Facteurs de risques

5.2 Scores prédictifs

5.2.1 *Candida* Score

5.2.2 Peritonitis Score

6 – Traitement

6.1 Médicaments utilisés dans les candidoses invasives

6.2 Prise en charge thérapeutique

7 – Objectif

### **II. MATERIEL ET METHODES**

1 – Type d’étude et population

2 – Recueil de données

2.1 Données démographiques

2.2 Données chirurgicales

2.3 Données microbiologiques

3 – Critère de jugement principal

4 – Statistiques

### **III. RESULTATS**

1 – Population de l'étude

2 – Ecologie fongique

3 – Ecologie bactérienne

3.1 Entérobactéries

3.2 Entérocoques

3.3 Staphylocoques

3.4 *Pseudomonas aeruginosa*

4 – Comparaison des données entre le groupe des patients présentant une souche de levure résistante au fluconazole et celui présentant une souche de levure sensible au fluconazole

### **IV. DISCUSSION**

### **IV. CONCLUSION**

### **BIBLIOGRAPHIE**

### **RESUME**

## ABREVIATIONS

ATB : Antibiotique

ATF : Antifongique

BMR : Bactérie Multi – Résistante

BHRe : Bactérie Hautement Résistante émergente

BLSE : Béta-Lactamase à Spectre Etendu

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

I : Intermédiaire

IIA : Infection(s) Intra - Abdominale(s)

R : Résistant

S : Sensible

SDD : Sensibilité Dose-Dépendante

SAPS : Simplified Acute Physiology Score

SARM : *Staphylocoque aureus* Résistant à la Méricilline

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

*spp* : *species plurimae*

## **I) INTRODUCTION**

Les infections intra-abdominales sont une des urgences digestives les plus fréquentes et une des premières causes de choc septique. Ces dernières sont notamment responsables d'une mortalité et d'une morbidité importante, notamment pour les patients en état de choc [1], [2].

La précocité de l'initiation des thérapeutiques (chirurgie, antibiothérapie) constitue un enjeu majeur de prise en charge des patients de réanimation.

En effet de nombreuses études rétrospectives retrouvent une association entre le délai de la chirurgie ou le délai de l'introduction d'une antibiothérapie adaptée, et une surmortalité [3]–[7].

### **1 – Classification**

Les infections intra abdominales sont classiquement définies en 3 catégories :

- **les péritonites primaires** : infection bactérienne diffuse (généralement monomicrobienne) sans perte d'intégrité du tube digestif, observés le plus souvent au cours des infections de liquide d'ascite du patient cirrhotique ou chez les patients en dialyse péritonéale ambulatoire. Dans ces affections, l'ensemencement de la cavité péritonéale résulte du passage de bactéries par voie hématogène ou par translocation. Elles ne relèvent que d'un traitement médical reposant sur l'antibiothérapie.

- **les péritonites secondaires** : inflammation péritonéale aigue associée à une perte d'intégrité du tube digestif ou de l'arbre biliaire, par dissémination de germes digestifs dans le péritoine, quelle qu'en soit la localisation (sous ou sus mésocolique).

On distingue notamment :

- *Les péritonites communautaires* : survenant dans un contexte extra hospitalier
- *Les péritonites nosocomiales* (postopératoires ou non) : contractées au cours d'un séjour dans un établissement de santé. Un délai minimum de 48h entre l'admission et l'apparition de la symptomatologie est nécessaire pour affirmer le caractère nosocomial.

Elles sont caractérisées par des prélèvements microbiologiques généralement plurimicrobiens associant des germes issus de la lumière digestive, aérobies et anaérobies, et parfois des levures. Le traitement chirurgical est impératif et doit être systématiquement associé à un traitement anti-infectieux.

- **les péritonites tertiaires** : rechutes ou infections récidivantes survenant plus de 48 heures après un traitement chirurgical adapté et un succès apparent du contrôle de la source infectieuses chez des patients en défaillance multiviscérale.

Parmi ces différentes affections, seules seront abordées les péritonites secondaires et tertiaires, de loin les plus fréquentes en réanimation chirurgicale.

## 2 – Agents pathogènes et physiopathologie

Les levures sont des champignons microscopiques qui se multiplient par bourgeonnement ou scissiparité. Le genre *Candida*, le plus représenté en pathologie humaine, compte plus de 150 espèces et donnent des colonies blanches crémeuses en culture sur gélose [8].

Les espèces les plus souvent rencontrées en pathologie sont :

- *C.Albicans*
- *C.Glabrata*
- *C.Tropicalis*
- *C.Parapsilosis*
- *C.Krusei*
- *C.Lusitaniae*
- *C.Kefyr*
- *C.Guilliermondii*

Les *Candida* sont des hôtes naturels saprophytes du tube digestif, dans la plupart des cas sous une forme quiescente, non filamenteuse.

Sous l'effet de facteurs favorisants et de modifications écologiques, ils peuvent proliférer dans la lumière digestive, aboutissant à une phase de colonisation. Puis lors d'une agression par altération des muqueuses, mais aussi lors de signaux donnés par des bactéries, ces *Candida* sont capables de se transformer en formes filamenteuses, virulentes et de transloquer faisant ainsi partie intégrante de l'inoculum de l'infection. On parle alors de candidose invasive.

Cette physiopathologie, notamment la relation entre levures et bactéries, est particulièrement complexe et mal élucidé. Néanmoins trois caractéristiques principales exprimées par les *Candida spp.* semblent impliquées dans leur virulence [9], [10] :

- La variabilité morphologique,
- La capacité d'adhérence qui passe par des adhésines pariétales (en particulier les mannoprotéines)
- La capacité de production d'enzymes hydrolytiques.

La pathogénicité des *Candida spp* retrouvés dans les prélèvements intrapéritonéaux reste néanmoins controversée : en effet, en raison de leur caractère saprophyte, il est difficile de différencier colonisation et infection d'autant plus que des études de génotypage ont montré que, dans l'immense majorité des cas, la souche colonisante est la souche infectante [11]. Toutefois, le rôle de la taille de l'inoculum est probablement important. Dans une étude de 1989 sur une petite série de 49 patients, il avait été montré qu'il existait une relation entre la richesse de la culture et l'appartenance au groupe des patients infectés ou colonisés [12].

### **3 – Epidémiologie**

#### **3.1 Incidence**

Les infections intraabdominales à levure représentent près de la moitié des candidoses systémiques [13].

La proportion de levures isolées dans le cadre des différents types d'infections intra abdominales (péritonites communautaires, péritonites postopératoires ou péritonites tertiaires) fait l'objet d'une très grande disparité selon les études publiées (tableau I). En effet, elle peut varier de 3 % [1] à 37,1 % [14] dans les infections communautaires, de 4 %

[1] à 20,5 % [15] dans les infections nosocomiales postopératoires, et de 32 % [16] à 44 % [17] pour les péritonites tertiaires. Il semble qu'il n'y ait aucune différence d'isolement de levures entre les infections communautaires et les infections postopératoires ; en revanche, l'incidence des *Candida* est beaucoup plus élevée dans les infections tertiaires. Par ailleurs, quand on s'intéresse plus spécifiquement aux types de patients inclus dans les études sur les infections communautaires ou postopératoires, on s'aperçoit que la perforation sus-mésocolique est très fréquente en cas d'isolement de levures: 31,4 % [18] et 37,1 % [14].

Premier auteur	Année	N	Péritonites communautaires (%)	Péritonites postopératoires (%)	Péritonites tertiaires (%)
Augustin[19]	2009	269	-	9,3	-
Cat[18]	2008	89	31,4	-	-
Chromik[17]	2009	65	-	10,0	44,0
De Ruiter[15]	2009	182	24,8	20,5	-
Dupont[20]	2000	204	4,0	6,0	-
Gauzit[21]	2006	841	5,0	-	-
Lee[14]	2002	62	37,1	-	-
Montravers[22]	1996	100	-	9,2	-
Montravers[1]	2009	331	3,0	4,0	-
Nathens[16]	1999	59	-	13,0	32,0
Seguin[23]	2006	93	3,2	6,5	-
Seguin[24]	2010	115	-	17,0	-
Sotto[3]	2002	90	11,8	12,9	-

Tableau I. **Incidence des levures isolées lors d'infections intra-abdominales selon le type d'infection.**

### 3.2 Ecologie fongique

La proportion des différentes espèces de *Candida* isolées au cours des infections intra abdominales fait l'objet d'une grande stabilité à travers les études (tableau II).

La grande majorité des *Candida* retrouvés dans les infections intra-abdominales sont des *C.albicans* (environ 65%), puis des *C.glabrata* (environ 18%), suivis des *C.tropicalis* (4,5%), des *C.krusei* (4%) et des *C.parapsilosis* (3%).



Premier auteur	N	<i>Candida Albicans</i> (%)	<i>Candida Glabrata</i> (%)	<i>Candida Parapsilosis</i> (%)	<i>Candida Tropicalis</i> (%)	<i>Candida Krusei</i> (%)	Autres candidas (%)
Dupont[25]	85	73	18	3	1	-	5
Montravers[26]	93	58	20	3	3	8	7
Bassetti[27]	481	64	16	5	7	2	2
Montravers[28]	Probabiliste 96	64	17	1	6	3	6
Montravers[28]	Documenté 83	71	14	1	2	6	1
Lagunes[29]	258	62	21	4	8	4	-

Tableau II. Proportion des différentes souches de *Candida* isolées au cours des infections intra-abdominales.

L'identification des souches de levures est primordiale car la sensibilité aux antifongiques est variable selon les espèces (tableau III)

	Fluconazole	Voriconazole	Amphotéricine B	Echinocandines	Fluocytosine
<i>C.albicans</i>	S	S	S	S	S/R ?
<i>C.glabrata</i>	SDD/R	S	S/I	S	S
<i>C.parapsilosis</i>	S	S	S	S/I	S
<i>C.tropicalis</i>	S/SDD	S	S	S	S
<i>C.krusei</i>	R	S	S/I	S	I/R
<i>C.lusitaniae</i>	S	S	S/R	S	S

Tableau III. Sensibilité des espèces de *Candida* aux traitements antifongiques, d'après [30].

I : intermédiaire, S : sensible, SDD : sensibilité dose-dépendante, R : résistant. Les cases grisées correspondent aux indications à haut risque d'inefficacité thérapeutique.

#### **4 – Impact de l'isolement de levures sur la morbidité et la mortalité**

L'isolement de levures semble avoir un impact sur la gravité, comme cela a été montré dans une série de 112 patients souffrant de péritonite communautaire grave en réanimation [2]. En effet, dans cette étude, l'isolement de levures était significativement associé à une incidence d'état de choc plus élevée que lorsqu'il n'existait pas de levure isolée du liquide péritonéal (21,4% versus 8,6%; p = 0,04). Cette même étude a retrouvé une augmentation significative de

la mortalité dans le groupe des infections postopératoires lorsque des levures étaient isolées (RR: 4,28; IC95 : 1,02-18,04 ; p = 0,03) [2].

De plus, une analyse récente de l'étude AMARCAND portant sur les infections intra-abdominales a été publiée [26]. La mortalité des infections intra-abdominales à levures était de 38%, avec une proportion plus élevée de candidémies associées que dans les autres études (28%).

## **5 – Facteurs de risque et score prédictif**

### 5.1 Facteurs de risques

Les facteurs de risque de candidose invasive sont bien décrits dans la littérature [31]–[33].

Ces derniers sont résumés dans le tableau IV.

<b>Facteurs de risque de candidose invasive chez l'adulte</b>
Hémopathie maligne ou tumeurs solides
Neutropénie
Corticothérapie prolongée
Chimiothérapie
Insuffisance rénale aiguë
Pancréatite aiguë grave
Patient transplanté
Hospitalisation prolongée en réanimation
Score APACHE II > 20
Hémodialyse
<b>Antibiothérapie à large spectre</b>
Usage d'antifongique
Accès veineux central
Ventilation mécanique
Nutrition parentérale totale
Traitement immunosuppresseur
Colonisation à <i>Candida</i> spp.
Chirurgie digestive récente
Brûlure étendue (> 50 %)

Tableau IV. **Facteurs de risque de candidose invasive chez l'adulte.**

Cependant, les facteurs de risque d'infections intra-abdominales à levures sont moins bien connus.

En 2013, Bassetti et d'autres experts internationaux, dans le cadre de recommandations de bonnes pratiques concernant la prise en charge des infections intra abdominales à levures [34], ont mis en évidence des facteurs de risques plus spécifiques :

- Chirurgie abdominale à répétition (laparoscopies incluses)
- Perforations gastro-intestinales récidivantes (perforations récidivantes et/ou perforations traitées avec retard >24 h)
- Lâchage d'anastomose gastro-intestinale (sévérité accrue en cas de lâchage sus mésentérique, en particulier impliquant l'œsophage)
- Colonisation multifocale par *Candida spp.*

## 5.2 Score prédictifs

Ces facteurs de risque étant finalement peu discriminants pour identifier les patients de réanimation à haut risque d'infections fongiques invasives, des scores ont été développés afin de faciliter leur diagnostic. Deux scores sont le plus souvent décrits, le « *Candida* score » et le « Peritonitis score ».

### 5.2.1 Candida score

Le *Candida* score a été proposé par Leon en 2006 à la suite d'une vaste étude multicentrique portant sur 1669 patients de réanimation [35] qui retrouvait quatre facteurs de risque indépendants d'infection à *Candida* :

- Chirurgie admission : OR=2,71-IC95%=[1,45-5,06]
- Nutrition parentérale exclusive: OR=2,48-IC95%=[1,16-5,31]
- Sepsis sévère: OR=7,68-IC95%=[4,14-14,22]
- Colonisation multiple: OR=3,04-IC95%=[1,45-6,39]

Paramètres	Points
Chirurgie à l'admission	1
Nutrition parentérale exclusive	1
Sepsis sévère	2
Colonisation multiple à <i>candida</i>	1

Tableau V. *Candida* score, un score >2,5 : Sensibilité 81%, Spécificité 74%.

En 2009, León a confirmé la validité et la bonne valeur prédictive négative du « *Candida* score » qui était proche de 97% [36]. La valeur prédictive positive n'était en revanche pas satisfaisante.

En 2011, une étude prospective randomisée renforce l'idée que le « *Candida* score » permettrait de différencier les patients pouvant bénéficier d'un traitement antifongique précoce [37]

### 5.2.2 Peritonitis score

Le peritonitis score a été proposé par Dupont en 2003 à la suite d'une étude rétrospective monocentrique sur 221 patients de réanimation présentant une péritonite grave [25], qui retrouvait 4 facteurs de risque indépendants associés à une culture positive à levures dans le liquide péritonéal :

- L'état de choc (odds-ratio : 2,5 ; IC95 : 1,3-4,6)
- La perforation sus-mésocolique (OR : 2,4 ; IC95 : 1,3-4,5)
- Le sexe féminin (OR : 2,4 ; IC95 : 1,3-4,4)

- Une antibiothérapie en cours depuis plus de 48 heures (OR : 2,3 ; IC95 : 1,2-4,3) et plus particulièrement les fluoroquinolones [38]

Paramètres	Points
Etat de choc	1
Perforation sus mésocolique	1
Sexe féminin	1
Antibiothérapie >48h	1

Tableau VI. Peritonitis score, un score >3 ; Sensibilité 84%, Spécificité 50%.

En 2017, Montravers dans l'étude AMARCAND 2, a comparé la performance de ces deux scores chez 279 patients présentant une péritonite et recevant un traitement antifongique. [28]

L'aire sous la courbe de ROC du *Candida* score était de 0.412 (95% CI 0.335-0.490) et celle du peritonitis score de 0.572 (95% CI 0.491-0.652).

Bien que le peritonitis score présentait de manière significative de meilleures prédictions statistiques que le *Candida* score, aucun de ces 2 scores n'a pu différencier de façon pertinente en pratique clinique les patients présentant une péritonite fongique de ceux présentant une péritonite non fongique.

## **6 – Traitement**

### **6.1 Médicaments utilisés dans les candidoses invasives**

Les traitements antifongiques actuellement recommandés dans le traitement des candidoses invasives sont l'amphotéricine B, les triazolés et les échinocandines.

L'amphotéricine B appartient à la famille des polyènes. C'est un fongicide dégradant la membrane des *Candida* via sa fixation sur les stérols membranaires. Son principal effet

indésirable est l'insuffisance rénale aiguë avec fuite urinaire de potassium et de magnésium. Ainsi, deux formes lipidiques de l'amphotéricine B, moins néphrotoxiques, ont été développées : l'amphotéricine B liposomale et l'amphotéricine B à complexes lipidiques.

Le fluconazole et le voriconazole sont des fongostatiques de la famille des triazolés bloquant la synthèse de la membrane via l'inhibition d'une enzyme du cytochrome P450 des *Candida*. Les échinocandines sont des molécules récentes qui occupent une place de choix dans le traitement des candidoses invasives. Cette classe thérapeutique est représentée par la caspofungine, l'anidulafungine et la micafungine. Ces molécules fongicides inhibent la 1,3 $\beta$ D-glucane synthase, bloquant ainsi la synthèse membranaire. En cas d'insuffisance hépatique, il convient de favoriser l'anidulafungine qui est la seule échinocandine n'interagissant pas avec le métabolisme hépatique.

Les noms et posologies des principaux agents antifongiques utilisés en réanimation dans le cadre des candidoses invasives sont résumés dans le tableau VII.

Type et nom de la molécule	Posologie intraveineuse
Amphotéricine B	0,5-1 mg/kg x 1/j
Amphotéricine B liposomale	3 mg/kg x 1/j
Amphotéricine B à complexes lipidiques	5 mg/kg x 1/
Fluconazole	800 mg à j1 puis 400 mg x 1/j
Voriconazole	6 mg/kg par 12h pendant 24 h puis 3mg/kg x 2/j
Caspofungine	70 mg à j1 puis 50 mg x 1/j (poids $\leq$ 80 kg) ou 70 mg x 1/j (poids > 80 kg)
Amidulafungne	200 mg à j1 puis 100 mg x 1/j
Micafungine	100 mg x 1/j
Fluocytosine	25-35 mg/kg x 4/j (per os uniquement)

Tableau VII. Noms et posologies des agents antifongiques utilisés en réanimation dans le cadre des candidoses invasives du sujet immunocompétent [39].

## 6.2 Prise en charge thérapeutique

Les recommandations françaises sur la prise en charge des infections intra-abdominales à levures ont été mises à jour en 2015 par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) [40].

Elles recommandent notamment :

- De ne pas initier de traitement probabiliste actif sur les *Candida* dans les infections intra-abdominales communautaires en l'absence de signe de gravité sauf chez les patients immunodéprimés, transplantés ou atteint d'une maladie inflammatoire [14], [41], [42].

### **(Grade 1-) Accord FORT**

- Dans les péritonites graves (communautaires ou associées aux soins) [2], [43] de probablement instaurer un traitement antifongique si au moins 3 des critères parmi les éléments suivants sont retrouvés : défaillance hémodynamique, sexe féminin, chirurgie sus-mésocolique, antibiothérapie depuis plus de 48 heures [25].

### **(Grade 2+) Accord FORT**

- Chez un patient grave souffrant d'une IIA communautaire ou associée aux soins, quand un traitement antifongique probabiliste est décidé, Il faut probablement utiliser une échinocandine [26]. En effet, une échinocandine sera préférée devant un tableau clinique sévère, une exposition récente aux azolés (3 mois) et l'existence de facteurs de risque d'infection à *C. glabrata* ou à *C. krusei*. Dans les autres cas, le fluconazole reste indiqué en première intention.

### **(Avis d'expert) Accord FORT**

## **7 – Objectif**

La sensibilité des *Candidas spp* isolées dans le liquide péritonéal, aux différents antifongiques, fait plutôt l’objet d’une certaine hétérogénéité à travers les études les plus récentes :

<b>Premier auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Echinocandine</b>	<b>Fluconazole</b>	<b>Voriconazole</b>	<b>Amphotéricine B</b>
Montravers [28]	2017	100%	84%	96%	100%
Bassetti [27]	2015	98%	89%	96%	100%
Lagunes [29]	2017	77,1%	51,4%	-	-

Tableau VIII. **Sensibilité des isolats de levures dans le liquide péritonéal.**

L’étude de Lagunes semble mettre en évidence une modification de l’écologie fongique en faveur de souches résistantes au fluconazole et dans une moindre mesure aux echinocandines.

Cette tendance se confirme dans la littérature. Les causes de cette modification sont multifactorielles mais assez mal connues : pression de sélection des antifongiques dont une exposition récente aux azolés, augmentation du nombre d’infections fongiques, augmentation de la sévérité et du nombre de maladies sous-jacentes.

Il avait déjà été suggéré en 2010 et 2012, une relation entre l’exposition aux antibiotiques et la survenue d’une candidémie avec une souche résistante au fluconazole [44], [45]. La première étude rétrospective portant sur un petit nombre de patients (n=104) a retrouvé que l’association pipéracilline-tazobactam, la ciprofloxacine et la clindamycine étaient liés à la survenue d’une candidémie avec une souche résistante au fluconazole [44]. La seconde étude multicentrique prospective de surveillance a inclus un plus grand nombre de patients (n=444) avec une candidémie [45]. Cette étude retrouve une association entre l’exposition aux carbapénèmes, au



cotrimoxazole, à la clindamycine et à la colimycine et la survenue d'une candidémie avec une souche résistante au fluconazole. Par ailleurs, le métronidazole était associé à la survenue d'une candidémie à *C. glabrata* [45]. Il n'existe à ce jour aucune donnée concernant les infections intraabdominales liées aux soins.

L'objectif de cette étude est donc de chercher s'il existe une relation entre l'exposition aux antibiotiques et la présence de souches de *Candida* résistantes au fluconazole chez des patients ayant une péritonite liée aux soins.

## **II) MATERIEL ET METHODES**

### **1– Type d'étude et population**

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive d'une cohorte monocentrique rétrospective de janvier 2015 à décembre 2019. L'avis du Comité d'éthique de la SFAR a été sollicité. L'accord du patient n'a pas été demandé compte tenu du caractère rétrospectif et purement observationnel. La base de données a été déclarée à la CNIL.

Les patients inclus étaient les patients de réanimation du CHU de Rouen présentant une péritonite liée aux soins (post-opératoire ou non) disposant d'une culture du liquide péritonéale positive avec un antifongogramme disponible.

Les causes de non-inclusion étaient :

- les infections communautaires
- l'absence de levure à la culture du liquide péritonéal
- l'absence d'antifongogramme comportant les CMI au fluconazole
- les infections de liquide d'ascite du patient cirrhotique
- les infections de coulées de nécrose pancréatiques

### **2 – Recueil de données**

Les données ont été centralisées par l'intermédiaire d'un tableur EXCEL à partir des bilans biologiques, des comptes-rendus d'hospitalisation et des prescriptions durant le séjour en réanimation, accessibles à partir des logiciels informatiques CDP2 et ICCA.

## 2.1 Données démographiques

Les données démographiques ont été recueillies (âge, sexe). Les éléments de gravité ont été calculés (score SAPS2, score SOFA).

Des informations concernant le devenir du patient ont également été relevées : durée de ventilation mécanique, durée de séjour en réanimation, durée de séjour à l'hôpital, décès (délai en jours).

## 2.2 Données chirurgicales

Des éléments liés à la chirurgie ont été colligés : date, type d'infection (liée au soins, péritonite post-opératoire), localisation (sus ou sous-mésocolique, lieu exact), reprise chirurgicale (et le nombre si besoin).

## 2.3 Données microbiologiques

Le recueil de l'existence ou non d'un traitement antibiotique ou antifongique dans le mois précédent la chirurgie a été effectué (type de molécule, durée). La microbiologie et les profils de résistance des bactéries du liquide péritonéal ainsi que des hémocultures ont été consignés. De même, le type de levure et leur antifongigramme ont été recueillis.

Les antifongigrammes ont été réalisés au laboratoire de mycologie de l'institut biologique clinique (IBC) du CHU de Rouen en utilisant la technique de diffusion en gradient E-test sur géloses RPMI combinée à l'interprétation selon les seuils de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [46]: toutes les souches de *Candida* étaient rendues sensibles si leurs CMI étaient inférieures à 2mg/L et résistantes si leurs CMI étaient

supérieures à 4mg/L hormis pour *C.Glabrata* (Sensible si CMI< 0.001, résistant si CMI>16) et *C.Krusei* considéré comme naturellement résistant dont les CMI ne sont pas calculées. La température et durée d'incubation étaient respectivement de 35 +/- 2°C et de 48 heures.

Le traitement antibiotique probabiliste et/ou le traitement antifongique probabiliste ont été notés. L'adéquation de ce traitement aux bactéries retrouvées et aux levures a été évaluée. La durée totale du traitement a été aussi relevée.

### 3 – Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'étude d'une relation entre l'exposition aux antibiotiques et l'incidence de souches de levures résistantes au fluconazole dans le cadre de péritonites liées aux soins.

### 4 – Statistiques

Les données sont présentées sous la forme de médiane et d'intervalle interquartile. L'analyse statistique a été réalisée en comparant le groupe de patients avec une souche de levure résistante au fluconazole et celui avec une souche de levure sensible au fluconazole. Un test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les données quantitatives.

Un test de Fisher a été utilisé pour comparer les données qualitatives. Le seuil de significativité était à 0,05, les analyses ont été réalisées sur le logiciel GraphPad PRISM v.8.0.2.

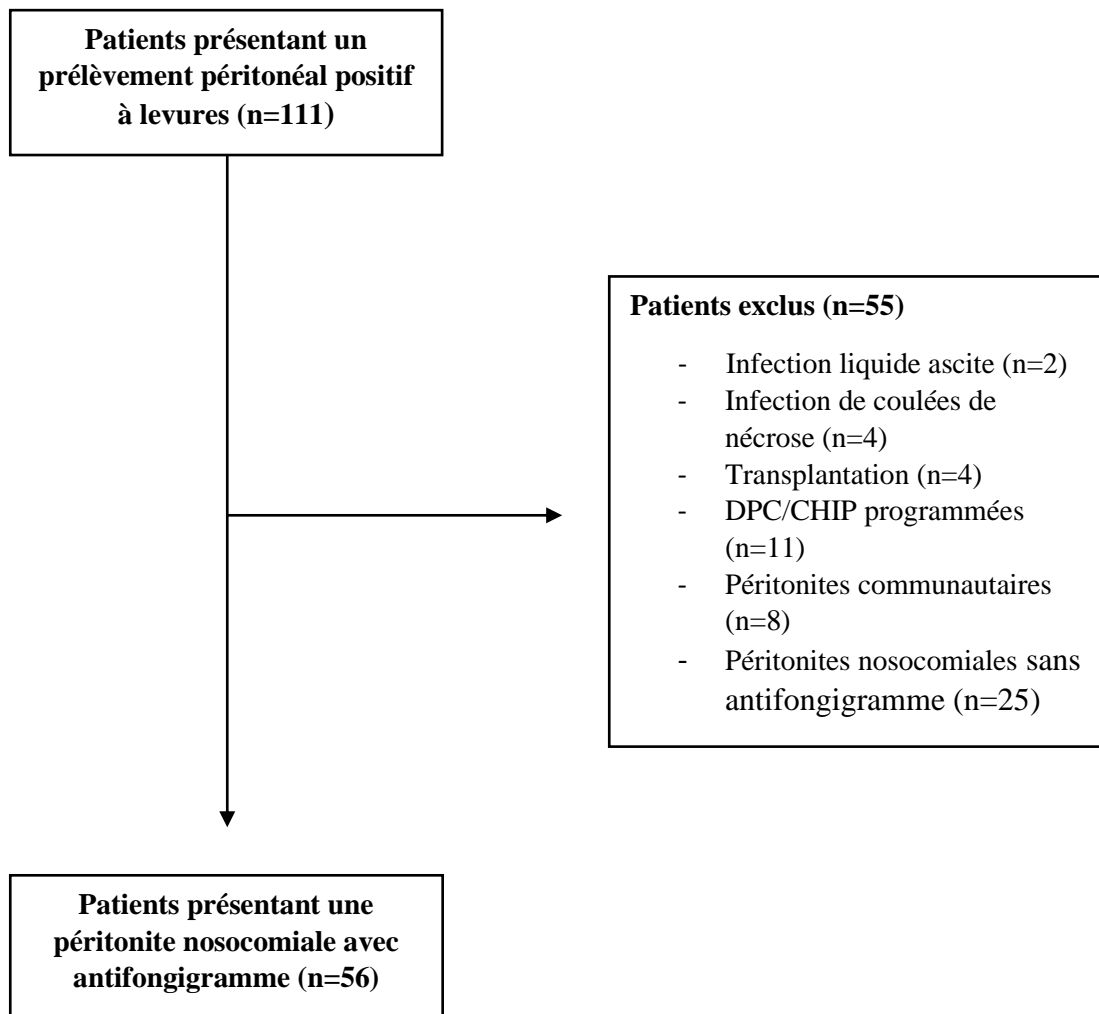
### **III) RESULTATS**

#### **1– Population de l'étude**

Entre janvier 2015 et décembre 2019 au CHU de Rouen, 111 patients hospitalisés en réanimation présentaient un prélèvement péritonéal positif à levures.

Parmi cet échantillon, 55 patients ont été exclus. Les critères de non inclusions sont détaillés dans la figure 1.

Au total, 56 patients ont donc été inclus dans notre étude.



**Figure 1 : Diagramme de flux de la population de l'étude.**

Les principales données démographiques des patients inclus sont détaillées dans le tableau IX.

<b>Nombre de patients</b>	<b>56</b>
Homme	30 (54%)
Femme	26 (46%)
Age	66 [55-73]
SAPS2	55 [41-66]
SOFA	9 [5,3-12]
Durée de ventilation mécanique	14 [3-26]
Durée de séjour en réanimation	16 [9,3-31]
Durée de séjour hospitalier	43 [23-61]
ATB dans le mois précédent	33 (59%)
ATF dans le mois précédent	8 (14%)
Traitement ATB probabiliste adapté	32 (57%)
Traitement ATF probabiliste adapté	52 (93%)
Péritonite postopératoire	40 (71%)
Localisation sus mésentérique	20 (36%)
Reprise chirurgicale	18 (32%)
Mortalité	29 (52%)

Tableau IX. **Données démographiques de la population étudiée.**

Les données sont présentées sous la forme de valeur médiane associée à l'intervalle interquartile, ou de valeur absolue associée à son pourcentage relatif.

ATB : Antibiotique, ATF : Antifongique

## 2 – Ecologie fongique

Sur les 56 patients inclus, 5% (n=3) présentaient une candidémie associée aux prélèvements péritonéaux positifs à levures.

Soixante-huit souches de levures ont été isolées dans les 56 prélèvements dont 18% (n=12) étaient résistantes au fluconazole (7 *C.Glabrata* et 5 *C.krusei*).

La grande majorité, 60% (n=41) était des *C.Albicans*. La fréquence des autres espèces est détaillée dans le tableau X ci-dessous.

<b>Levures</b>	<b>Pourcentage et effectif</b>
<i>C.Albicans</i>	60% (41/68)
<i>C.Tropicalis</i>	10% (7/68)
<i>C.Glabrata</i>	10% (7/68)
<i>C.Krusei</i>	8% (5/68)
<i>C.Parapsilosis</i>	6% (4/68)
Autres	6% (4/68)

Tableau X. **Proportion des différentes souches de *Candida* isolées dans notre étude.**

### 3 – Ecologie bactérienne

Sur les 56 patients inclus, 86% (n=48) présentaient également une péritonite bactérienne. Parmi ces patients, 85% (n=41) avaient une infection polybactérienne et 17% (n=8) avaient une bactériémie associée.

Cent trente-neuf espèces de bactéries ont été isolées dans les 56 prélèvements. La fréquence des différentes familles de bactéries retrouvées dans les prélèvements est détaillée dans le tableau XI ci-dessous.

<b>Bactéries</b>	<b>Pourcentage et effectif</b>
Entérobactéries	44% (61/139)
Anaérobies	20% (28/139)
Entérocoques	17% (23/139)
Pseudomonas	9% (13/139)
Staphylocoques	6% (8/139)
Autres	4% (6/139)

Tableau XI. **Proportion des différentes familles de bactéries isolées dans notre étude.**

#### 3.1 Entérobactéries

Soixante et une entérobactéries ont été retrouvées :

- 51% (n=31) étaient du groupe 1
- 16% (n=10) étaient du groupe 2
- 33% (n=20) étaient du groupe 3

Parmi cet échantillon, 44% (n=27) étaient des souches productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE). Toutes étaient sensibles aux carbapénèmes. En revanche, concernant leurs sensibilités à l'association Pipéracilline/Tazobactam :

- 30% (n=8) étaient sensibles
- 63% (n=17) étaient résistantes
- 7% (n=2) avaient un profil de résistance intermédiaire

### 3.2 Entérocoques

Vingt-trois Entérocoques ont été retrouvés avec principalement 2 espèces :

- 43% (n=10) étaient des *E.faecalis* tous sensibles à l'Amoxicilline
- 35% (n=8) étaient des *E.faecium* dont la moitié (n=4) était sensible à l'Amoxicilline. Aucun n'était résistant aux glycopeptides.
- 22% (n=5) étaient des entérocoques appartenant à d'autres espèces plus rares (*E.avium*, *E.gallinarum*, *E.hirae*).

### 3.3 Staphylocoques

Huit Staphylocoques ont été retrouvés dont la moitié (n=4) était résistant à la Méricilline (Meti-R) :

- 1 *S.aureus* Meti-S
- 4 *S.epidermidis* dont 3 Meti-R
- 1 *S.hemolyticus* Meti-R
- 1 *S.hominis* Meti-S
- 1 *S.lugdunensis* Meti-S



### 3.4 Pseudomonas aeruginosa

Treize Pseudomonas ont été retrouvées dont 62% (n=8) étaient sensibles à l'association pipéracilline/tazobactam. Parmi les souches résistantes, une seule était une bactérie hautement résistante émergente (BHRe) productrice de carbapénémase.

### 4 – Comparaison des données entre le groupe des patients présentant une souche de levure résistante au fluconazole et celui présentant une souche de levure sensible au fluconazole

Sur notre échantillon de 56 patients, 20% (n=11) présentaient une souche de levure résistante au fluconazole. Les différents paramètres étudiés entre les deux populations sont résumés dans le tableau XII ci-dessous.

<b>Paramètres</b>	<b>FLUCO-S n=45</b>	<b>FLUCO-R n=11</b>	<b>Significativité</b>
Age	64 [52,5-74,5]	68 [55-72]	p=0.83
Homme	22 (49%)	8 (73%)	p=0.19
IGS2	51 [40-64]	62 [51-70]	p=0.13
SOFA	10 [6-12]	6 [3-11]	p=0.2
ATB dans le mois précédent	28 (62%)	5 (45%)	p=0.33
Durée traitement ATB (jours)	12 [7-15]	14 [8-15]	p=0.78
Traitement ATB probabiliste adapté	25 (77%)	7 (64%)	p=0.7
ATF dans le mois précédent	6 (13%)	2 (18%)	p=0.65
Durée traitement ATF (jours)	11 [7-15]	14 [10-15]	p=0.53
Traitement ATF probabiliste adapté	44 (97%)	8 (73%)	p=0.02
Fongémie	3 (7%)	0	p>0.99
Localisation sus mésocolique	15 (35%)	5 (50%)	p=0.48
Péritonites liées aux soins	9 (20%)	7 (64%)	P=0.008
Reprise	17 (38%)	1 (9%)	p=0.008

Durée ventilation mécanique (jours)	15 [3,5-27]	5 [1-21]	p=0.09
Durée Séjour Réanimation (jours)	19 [11,5 – 31,5]	10 [4-24]	p=0.1
Durée Séjour Hospitalier (jours)	44.5 [22,5 -66,25)	35 [23-60]	p=0.57
Délai décès (jours)	21 [10 – 63,5]	19 [10-50,5]	p=0.82

**Tableau XII : Comparaison des paramètres étudiés entre le groupe des patients présentant une souche de levure résistante au fluconazole et celui présentant une souche de levure sensible au fluconazole.**

Les données sont présentées sous la forme de valeur médiane associée à l'intervalle interquartile, ou de valeur absolue associée à son pourcentage relatif.

ATB : Antibiotique, ATF : Antifongique

Il y avait plus de péritonites liées aux soins non postopératoires dans le groupe des patients présentant une souche résistante au fluconazole (64% contre 20%, p=0.008).

Il y avait plus de patients bénéficiant d'un traitement antifongique probabiliste adapté aux germes dans le groupe des patients présentant une souche sensible au fluconazole (97% contre 73%, p=0.02).

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'exposition aux antibiotiques dans le mois précédent l'épisode de péritonite entre le groupe de patients présentant une souche résistante au fluconazole et celui présentant une souche sensible (45% contre 62%, p=0.33).

Les autres paramètres étudiés ne présentaient pas non plus de différence significative entre les 2 groupes (p>0.05).

## **IV. DISCUSSION**

Dans cette étude épidémiologique observationnelle monocentrique menée au CHU de Rouen, nous avons cherché à savoir s'il existait une relation entre l'exposition aux antibiotiques et l'augmentation des CMI au fluconazole des levures isolées chez des patients ayant une péritonite liée aux soins, qu'elle soit postopératoire ou non. A notre connaissance, aucunes données n'existaient à ce jour concernant les péritonites nosocomiales fongiques.

Dans notre cohorte de 56 patients, 20% présentaient une souche de levure résistante au fluconazole et toutes les souches étaient sensibles aux échinocandines. Ces résultats sont comparables avec ceux obtenus par Philippe Montravers en 2017 dans l'étude AMARCAND2 [28] mais nettement différents de ceux de Lagunes qui retrouvait une résistance au fluconazole de 50% et aux échinocandines de 30% [29]. Cette différence s'explique probablement par le fait que cette dernière étude ait été effectuée au sein de trois grands centres hospitaliers en Espagne. En effet, il est démontré que l'écologie locale des pays du bassin méditerranéen est en faveur d'une bien plus grande résistance aux antibiotiques et aux antifongiques [47].

A ce propos, l'écologie fongique mise en évidence dans notre étude était globalement en cohérence avec les données de la littérature. Elle retrouvait cependant une plus faible incidence de péritonite à *C.Glabrata* (10% contre 18% [25]) et une plus grande incidence de péritonite à *C.Tropicalis* (10% contre 6% [28]). La proportion de *C.Glabrata* et *C.Tropicalis* a eu tendance à augmenter ces dernières années [48], il est étonnant que nous n'ayons pas retrouvé pas cette tendance pour *C.Glabrata*. La faiblesse en termes d'effectif de notre étude en est probablement la raison.

Le taux de mortalité était élevé (52%), ce qui était attendu car il est démontré que la présence de levures au cours des infections intra abdominales est un facteur de risque indépendant de mortalité (RR: 4,28; IC95 : 1,02-18,04 ; p = 0,03) [2]. Il est également montré que l'isolement

de levures dans le liquide péritonéal est associé à une augmentation de la durée de séjour, de la durée de ventilation mécanique, du nombre de réinterventions chirurgicales. Au sujet de ces données, nous avons obtenus des résultats globalement équivalents avec l'étude de Philippe Montravers [41].

Concernant la question principale de notre travail, comme nous l'avons vu, 20% de notre cohorte présentaient une souche de levure résistante au fluconazole et parmi cet échantillon 45% avaient été exposés à une antibiothérapie dans le mois précédant l'épisode de péritonite. Cependant, il n'y avait pas de différence significative (45% vs 62%,  $p=0.33$ ) avec le groupe de patients présentant une souche de levure sensible au fluconazole. Il n'apparaît donc pas dans notre étude que l'exposition aux antibiotiques soit un facteur associé à une péritonite nosocomiale à levures résistantes au fluconazole. L'une des explications les plus probables est probablement le manque de puissance de notre travail. En effet, notre échantillon de patients (56) était nettement inférieur à ceux des deux études précédentes [44], [45] ayant suggéré une relation entre l'exposition aux antibiotiques et la survenue d'une candidémie avec une souche résistante au fluconazole (respectivement 111 et 444 patients). Il est possible qu'en incluant nos données dans le cadre d'un plus vaste essai multicentrique (actuellement en cours), nous mettions également en évidence une différence significative.

En revanche, parmi les patients présentant une souche résistante au fluconazole, la proportion de péritonites liées aux soins non postopératoires était plus importante (64% vs 20%,  $p=0.008$ ) que dans le groupe des patients présentant une souche sensible. Ce résultat s'explique possiblement par le fait que les patients atteints de péritonites nosocomiales non postopératoires sont souvent immunodéprimés (hémopathies malignes, maladies inflammatoires chroniques) avec de nombreuses comorbidités associées et de multiples antécédents d'hospitalisations qui sont des facteurs de risque de colonisations à germes multirésistants.

Nous avons également mis en évidence qu'il y avait plus de patients bénéficiant d'un traitement antifongique probabiliste s'avérant adapté aux germes retrouvés dans le groupe des patients présentant une souche sensible au fluconazole (97% vs 73%,  $p=0.02$ ) que dans le groupe des patients présentant une souche résistante, ce qui s'explique par le fait que ce ne sont pas toujours les échinocandines qui sont introduites en traitement probabiliste.

Concernant l'écologie bactérienne, nous obtenons des résultats différents avec le travail effectué par Géraldine Horle qui s'était attachée à réaliser un état des lieux de l'écologie des infections intra-abdominales postopératoires au CHU de Rouen entre Janvier 2016 et Décembre 2017 [49].

Nous obtenons davantage d'entérobactérie (44% contre 35%) avec une proportion plus importante d'entérobactéries du groupe 3 (33% contre 14%). Au sein de cette famille, on note également un plus grand nombre de bactéries BLSE (44% contre 5%).

Parmi les entérocoques, une proportion équivalente était retrouvée dans les prélèvements mais étaient mise en évidence davantage d'*E.faecium* (35% contre 21%). En revanche, le profil de résistance vis-à-vis de l'amoxicilline était semblable (environ 50%).

La proportion de staphylocoque était similaire (environ 6%) mais davantage étaient résistants à la Méricilline (50% contre 11%).

Nous avons mise en évidence plus de *Pseudomonas aeruginosa* (9% contre 4%) davantage résistants à la Tazocilline (38% contre 12%).

Concernant les levures, 8 % étaient résistants au fluconazole contre 18% dans notre étude.

Deux phénomènes peuvent expliquer ces résultats :

Tout d'abord, l'étude de Géraldine Horle ne s'intéressait qu'aux péritonites postopératoires alors que notre travail traite de toutes les péritonites nosocomiales (postopératoires ou non). La

part des péritonites liées aux soins non postopératoires occupe une place non négligeable dans notre étude (29%) et le profil des patients est différent de ceux présentant une infection postopératoire comme nous l'avons vu précédemment. Il apparait donc logique que nous retrouvions davantage de bactéries et de levures résistantes. La proportion plus importante dans notre étude de levures résistantes au fluconazole dans le groupe des péritonites non postopératoires est un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse.

L'autre supposition serait que l'utilisation de plus en plus fréquente d'antibiotiques exerçant une pression de sélection en faveur de souches résistantes ait modifié l'écologie locale, mais cette hypothèse semble moins probable étant donné que notre travail s'étend sur une durée supplémentaire de 2 ans seulement.

La principale limite de notre étude s'avère donc être la faiblesse de notre échantillon responsable d'un manque de puissance. En raison du caractère rétrospectif de l'étude et donc de ses biais de recueil (CMI des antifongogrammes non disponibles ou non effectuées), nous avons dû exclure 25 patients présentant une péritonite nosocomiale, soit environ une perte de 30% sur l'effectif total que nous aurions pu obtenir. De plus, l'isolement de levures dans le cadre des infections intra abdominales étant un évènement assez rare (incidence de 4% selon Montravers [1]), il est logique que nous n'ayons pas obtenu un effectif plus important dans le cadre d'une étude monocentrique sur une période de 5 ans.

Cependant notre travail s'intègre dans le cadre d'une plus vaste étude observationnelle rétrospective multicentrique intéressant trois autres grands centres universitaires (Amiens, Lyon Sud, et Bichat). Il est donc possible qu'en réunissant nos données avec celles de nos confrères, nous parvenions à combler ce manque de puissance.

## **V. CONCLUSION**

L'objectif de notre travail était d'étudier l'éventuelle relation entre l'exposition aux antibiotiques et l'incidence de souches de levures résistantes au fluconazole dans le cadre des péritonites liées aux soins.

Il n'y avait pas davantage de patients exposés à une antibiothérapie dans le mois précédant l'épisode de péritonite chez les malades ayant présenté une péritonite fongique résistante au fluconazole.

L'intégration de nos données à celles d'un plus vaste essai multicentrique permettra peut-être de combler le manque de puissance de notre étude.

## **Bibliographie :**

- [1] P. Montravers *et al.*, « Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 63, n° 4, p. 785-794, avr. 2009, doi: 10.1093/jac/dkp005.
- [2] F. C. Riché *et al.*, « Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis », *Critical Care*, vol. 13, n° 3, p. R99, 2009, doi: 10.1186/cc7931.
- [3] A. Sotto *et al.*, « Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 50, n° 4, p. 569-576, oct. 2002, doi: 10.1093/jac/dkf167.
- [4] T. C. C. S, et K. R, « Management and outcome of high-risk peritonitis: a retrospective survey 2005-2009 », *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, nov. 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21880532/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [5] M. Ea, S. Km, D. Ka, et L. We, « Factors predicting morbidity and mortality in emergency colorectal procedures in elderly patients », *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, déc. 2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026835/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [6] T. N, Y. K, E. D, et S. I, « Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections », *Infection*, août 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393782/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [7] P. A, R. I, D. D, P. F, et U. A, « Factors predicting in-hospital mortality of patients with diffuse peritonitis from perforated colonic diverticulitis », *Annali italiani di chirurgia*, août 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22610079/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [8] E. Masson, « Candidoses et levuroses diverses », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/31181/candidoses-et-levuroses-diverses> (consulté le sept. 21, 2020).
- [9] S. Dr, « Candida commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity », *Acta tropica*, févr. 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11801217/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [10] C. Ra et F. Wa, « Virulence factors of *Candida albicans* », *Trends in microbiology*, juill. 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435107/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [11] S. F *et al.*, « Molecular diversity and routes of colonization of *Candida albicans* in a surgical intensive care unit, as studied using microsatellite markers », *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, déc. 15, 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12471566/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [12] T. Calandra, J. Bille, R. Schneider, F. Mosimann, et P. Francioli, « Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients », *Lancet*, vol. 2, n° 8677, p. 1437-1440, déc. 1989, doi: 10.1016/s0140-6736(89)92043-6.
- [13] O. Leroy *et al.*, « Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study », *Ann Intensive Care*, vol. 6, janv. 2016, doi: 10.1186/s13613-015-0103-7.
- [14] L. Sc *et al.*, « *Candida* peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B », *Diagnostic microbiology and infectious disease*, sept. 2002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12376027/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [15] J. de Ruyter, J. Weel, E. Manusama, W. P. Kingma, et P. H. J. van der Voort, « The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary



- abdominal sepsis », *Infection*, vol. 37, n° 6, p. 522-527, déc. 2009, doi: 10.1007/s15010-009-8249-6.
- [16] N. Ab, R. Od, et M. Jc, « Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection », *World journal of surgery*, févr. 1998.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9451931/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [17] A. M. Chromik *et al.*, « Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit », *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 13, n° 7, p. 1358-1367, juill. 2009, doi: 10.1007/s11605-009-0882-y.
- [18] T. B. Cat *et al.*, « Potential influence of antisecretory therapy on the development of Candida-associated intraabdominal infection », *Ann Pharmacother*, vol. 42, n° 2, p. 185-191, févr. 2008, doi: 10.1345/aph.1K328.
- [19] P. Augustin *et al.*, « Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis », *Crit Care*, vol. 14, n° 1, p. R20, 2010, doi: 10.1186/cc8877.
- [20] H. Dupont, C. Carbon, et J. Carlet, « Monotherapy with a Broad-Spectrum Beta-Lactam Is as Effective as Its Combination with an Aminoglycoside in Treatment of Severe Generalized Peritonitis: a Multicenter Randomized Controlled Trial », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 44, n° 8, p. 2028, août 2000, doi: 10.1128/aac.44.8.2028-2033.2000.
- [21] G. R, P. Y, B. X, M. F, L. O, et undefined, « Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. », *Surg Infect (Larchmt)*, vol. 10, n° 2, p. 119-127, avr. 2009, doi: 10.1089/sur.2007.092.
- [22] M. P, G. R, M. C, M. Jp, F. A, et D. Jm, « Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy », *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, sept. 1996.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8879770/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [23] P. Seguin *et al.*, « Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 12, n° 10, p. 980-985, oct. 2006, doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01507.x.
- [24] S. P, F. Y, L. B, N. N, D. Py, et M. Y, « Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care », *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, févr. 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008043/> (consulté le sept. 21, 2020).
- [25] H. Dupont, A. Bourichon, C. Paugam-Burtz, J. Mantz, et J.-M. Desmots, « Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? », *Crit. Care Med.*, vol. 31, n° 3, p. 752-757, mars 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000053525.49267.77.
- [26] P. Montravers, J.-P. Mira, J.-P. Gangneux, O. Leroy, O. Lortholary, et AmarCand study group, « A multicentre study of antifungal strategies and outcome of Candida spp. peritonitis in intensive-care units », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 17, n° 7, p. 1061-1067, juill. 2011, doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03360.x.
- [27] M. Bassetti *et al.*, « A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality », *Intensive Care Med*, vol. 41, n° 9, p. 1601-1610, sept. 2015, doi: 10.1007/s00134-015-3866-2.
- [28] P. Montravers *et al.*, « Antifungal therapy for patients with proven or suspected Candida peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 23, n° 2, p. 117.e1-117.e8, févr. 2017, doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.001.

- [29] L. Lagunes *et al.*, « Association between source control and mortality in 258 patients with intra-abdominal candidiasis: a retrospective multi-centric analysis comparing intensive care versus surgical wards in Spain », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 36, n° 1, p. 95-104, janv. 2017, doi: 10.1007/s10096-016-2775-9.
- [30] « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte », *Revue de Pneumologie Clinique*, vol. 60, n° 5, p. 289-293, nov. 2004, doi: 10.1016/S0761-8417(04)72116-1.
- [31] P. Eggimann, J. Garbino, et D. Pittet, « Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients », *Lancet Infect Dis*, vol. 3, n° 11, p. 685-702, nov. 2003, doi: 10.1016/s1473-3099(03)00801-6.
- [32] O. Leroy *et al.*, « Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006) », *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 5, p. 1612-1618, mai 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e31819efac0.
- [33] M. Bassetti *et al.*, « Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 58, n° 3, p. 325-331, juill. 2007, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.01.005.
- [34] M. Bassetti *et al.*, « A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts », *Intensive Care Med*, vol. 39, n° 12, p. 2092-2106, déc. 2013, doi: 10.1007/s00134-013-3109-3.
- [35] C. León *et al.*, « A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization », *Crit. Care Med.*, vol. 34, n° 3, p. 730-737, mars 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D.
- [36] C. León *et al.*, « Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study », *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 5, p. 1624-1633, mai 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e31819daa14.
- [37] G. Leroy *et al.*, « Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study », *Ann Intensive Care*, vol. 1, n° 1, p. 50, nov. 2011, doi: 10.1186/2110-5820-1-50.
- [38] J.-U. S. Jensen *et al.*, « Invasive Candida infections and the harm from antibacterial drugs in critically ill patients: data from a randomized, controlled trial to determine the role of ciprofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, and cefuroxime », *Crit. Care Med.*, vol. 43, n° 3, p. 594-602, mars 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000000746.
- [39] T. Clavier, A. Lefevre-Scelles, et B. Veber, « Les infections à levures en réanimation », p. 20.
- [40] P. Montravers *et al.*, « Prise en charge des infections intra-abdominales », *Anesthésie & Réanimation*, vol. 1, n° 1, p. 75-99, févr. 2015, doi: 10.1016/j.anrea.2014.12.006.
- [41] P. Montravers *et al.*, « Candida as a risk factor for mortality in peritonitis », *Crit. Care Med.*, vol. 34, n° 3, p. 646-652, mars 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000201889.39443.D2.
- [42] Y.-S. Shan, H.-P. Hsu, Y.-H. Hsieh, E. D. Sy, J.-C. Lee, et P.-W. Lin, « Significance of intraoperative peritoneal culture of fungus in perforated peptic ulcer », *Br J Surg*, vol. 90, n° 10, p. 1215-1219, oct. 2003, doi: 10.1002/bjs.4267.
- [43] H. Dupont *et al.*, « Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with Candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients », *Arch Surg*, vol. 137, n° 12, p. 1341-1346; discussion 1347, déc. 2002, doi: 10.1001/archsurg.137.12.1341.
- [44] C. Hebert *et al.*, « Prior antimicrobial exposure and the risk for bloodstream infection with fluconazole-non-susceptible Candida strains », *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 42, n° 6-7, p. 506-509, juill. 2010, doi: 10.3109/00365541003699631.

- [45] R. Ben-Ami *et al.*, « Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, n° 5, p. 2518-2523, mai 2012, doi: 10.1128/AAC.05947-11.
- [46] « EUCAST: Breakpoints for antifungals ».  
<https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/> (consulté le sept. 24, 2020).
- [47] S. Hawser, D. Hoban, S. Bouchillon, R. Badal, Y. Carmeli, et P. Hawkey,  
« Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal gram-negative bacilli from Europe: SMART Europe 2008 », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 30, n° 2, p. 173-179, févr. 2011, doi: 10.1007/s10096-010-1066-0.
- [48] J. Nolla-Salas *et al.*, « Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU », *Intensive Care Medicine*, vol. 23, n° 1, p. 23-30, janv. 1997, doi: 10.1007/s001340050286.
- [49] G. Horle, « État des lieux de l'écologie des infections intra-abdominales en post opératoire de chirurgie digestive programmée au CHU de Rouen : microbiologie et profil de résistance des micro-organismes incriminés », p. 63, janv. 2019.

## RESUME

**Introduction :** Dans le cadre des péritonites nosocomiales à levures, il semble exister une modification de l'écologie fongique en faveur d'une diminution des souches de *Candida albicans* au profit de souches résistantes au fluconazole. Les causes de cette modification sont probablement multifactorielles et assez mal connues. L'objectif de notre travail était d'étudier l'éventuelle relation entre l'exposition à une antibiothérapie et l'incidence de souches de levures résistantes au fluconazole.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive d'une cohorte monocentrique rétrospective de janvier 2015 à décembre 2019. Les patients inclus étaient les patients de réanimation du CHU de Rouen présentant une péritonite liée aux soins (post-opératoire ou non) disposant d'une culture du liquide péritonéale positive à *Candida* avec un antifongogramme disponible. Le critère de jugement principal était l'étude d'une relation entre l'exposition aux antibiotiques avant l'épisode de péritonite et l'incidence de souches de levures résistantes au fluconazole dans le cadre des péritonites liées aux soins

**Résultats :** Au total, 56 patients ont été inclus. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'exposition aux antibiotiques dans le mois précédent l'épisode de péritonite entre le groupe de patients présentant une souche résistante au fluconazole et celui présentant une souche sensible (45% contre 62%,  $p=0.33$ ). Il y avait davantage de péritonites liées aux soins non postopératoires dans le groupe des patients présentant une souche résistante au fluconazole (64% contre 20%,  $p=0.008$ ).

**Conclusion :** L'intégration de nos données à celles d'un plus vaste essai multicentrique permettra peut-être de combler le manque de puissance de notre étude.

**Mots clés :** péritonites nosocomiales, antibiotiques, levures résistantes au fluconazole.