



HAL
open science

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

Benjamin Crémieux

► To cite this version:

Benjamin Crémieux. L'exposition aux antibiotiques est-elle un facteur de risque de péritonite à levures résistantes au fluconazole ?. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03116504

HAL Id: dumas-03116504

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03116504v1>

Submitted on 20 Jan 2021

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2020

N°2020-178

**L'EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES EST-ELLE UN
FACTEUR DE RISQUE DE PERITONITE A LEVURES
RESISTANTES AU FLUCONAZOLE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITE ANESTHESIE-REANIMATION
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 30 OCTOBRE 2020
PAR

Monsieur Benjamin CREMIEUX

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU
Madame le Professeur Anne TOTET
Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Matthieu RUMBACH

A mon Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Anesthésie-Réanimation)

Chef de service d'Anesthésie
Chef de service de Réanimation Polyvalente
Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement en Anesthésie - Réanimation dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon cursus.

Merci pour votre enseignement lors de mon passage en Réanimation Chirurgicale et pour votre aide extrêmement précieuse tout au long de la réalisation de ce travail dont la genèse vous revient.

Veillez y trouver le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, M.D., PHD

Chef de service de Chirurgie Digestive (Pôle DRIME)

Chef de service de l'Unité Médico-Chirurgicale Ambulatoire (UMCA)

Responsable Unité de Recherche UPJV UR 7518 SSPC (Simplification des Soins des Patients chirurgicaux Complexes)

CHU Amiens-Picardie

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci de votre disponibilité, de vos conseils et de votre bienveillance pour les quelques fois où nous nous sommes côtoyés durant mon stage en Réanimation Chirurgicale ou au bloc de Chirurgie Digestive.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître,

Madame le Professeur Anne TOTET

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
(Parasitologie et Mycologie)

Chef de service du laboratoire de Parasitologie et Mycologie médicales
Pôle Biologie et Pharmacie

Vous avez accepté de juger ce travail, je vous en remercie.

*Par votre spécialité et votre expertise, vous apportez à ce jury une pluridisciplinarité
extrêmement précieuse.*

Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Anesthésiologie, Réanimation, Médecine d'urgence

Responsable de l'Unité de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire

Vous avez accepté de juger ce travail et je vous en remercie.

A mon grand regret, nous n'avons jamais travaillé ensemble, j'espère y remédier dans les prochaines années.

Merci pour votre disponibilité et la qualité de vos enseignements tout au long de mon cursus.

Soyez assuré de mon profond respect.

A mon Maître et directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Matthieu RUMBACH

Chef de Clinique des Universités
(Anesthésie - Réanimation)

Service de Réanimation Chirurgicale

Tu as accepté de m'encadrer pour ce travail. Ton soutien sans faille, tes conseils et ta bonne humeur ont été plus qu'indispensables tout au long de ces derniers mois. Tu as sacrifié beaucoup pour m'aider et tu as su tirer de moi des capacités de travail que je ne soupçonnais pas (notamment nocturnes...).

Tu es et tu resteras plus qu'un simple collègue de travail ou directeur de thèse : un ami.

Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

IFI : Infection Fongique Invasive

CI : Candidose Invasive

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

PAAS : Péritonite Associée Aux Soins

IMC : Indice de Masse Corporelle

IGS II : Indice de Gravité Simplifié

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

Candida spp : *Candida species pluralis*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	17
1) Rappel sur les péritonites	17
2) Infections Fongiques Invasives et Candidoses Invasives	17
3) Les candidoses péritonéales	18
4) Les antifongiques : mécanismes d'action et résistances de <i>Candida spp</i>	19
5) Rationnel et objectifs de l'étude	20
MATERIEL ET METHODES	21
1) Type d'étude	21
2) Sélection des patients.....	21
3) Données recueillies.....	22
4) Constitution des groupes	23
RESULTATS	25
1) Caractéristiques des patients	26
2) Caractéristiques des péritonites dans chaque groupe	27
3) Écologie fongique	28
4) Profil de résistance aux principaux antifongiques	30
5) CMI des principaux antifongiques	31
DISCUSSION	35
CONCLUSION	41
REFERENCES	42
ANNEXES	46
ANNEXE I – Seuils cliniques de sensibilité aux antifongiques utilisés au CHU d'Amiens pour les <i>Candida spp</i>	46
ANNEXE II – Score de Charlson	47
ANNEXE III – Score de MacCabe	48
ANNEXE IV – Score IGS II	48
ANNEXE V – Score SOFA	49
RESUME	51
ABSTRACT	52

INTRODUCTION

1) Rappel sur les péritonites

Le péritoine, du latin *peritoneum* (*peri-*, autour et *-naeum*, tendu), est une membrane séreuse translucide qui tapisse l'abdomen, le pelvis et les viscères. Le terme général de péritonite, qui correspond par définition à une inflammation du péritoine, regroupe plusieurs types d'affections de natures très différentes, mais la cause infectieuse (bactérienne en particulier, fongique plus rarement) est la plus souvent retrouvée (1). Le diagnostic de péritonite repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et iconographiques. Les péritonites de nature infectieuse sont caractérisées par la présence d'une collection liquidienne louche ou purulente dans la cavité péritonéale, contenant à l'examen microscopique direct des leucocytes et éventuellement des bactéries ou des levures visibles. Le diagnostic est confirmé par la culture positive de ce liquide (2).

Concernant leur prise en charge, des recommandations ont été publiées en 2015 par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) (3). Le traitement associe la chirurgie, d'autant plus urgente que le tableau clinique est sévère, et le traitement anti-infectieux, dont l'instauration ne doit jamais retarder la chirurgie (4).

2) Infections Fongiques Invasives et Candidoses Invasives

Les Infections Fongiques Invasives (IFI) sont définies par la présence de champignons dans le sang (fongémie) ou dans un foyer infectieux profond (infection fongique profonde) (5). Ces infections sont à différencier de la présence de levures au niveau de sites habituellement stériles tels que les urines et les voies respiratoires, qui ne doit pas être considérée comme le signe d'une IFI. Dans le cadre des IFI, les germes les plus fréquemment retrouvés actuellement sont du genre *Candida species pluralis (spp)*, bien que ce ratio soit en train de diminuer, passant de 72,1% dans les années 1980 à 43,4% dans les années 2000 (6, 7). Les IFI liées à *Candida spp* sont dénommées Candidoses Invasives (CI).

Il existe plus de 200 espèces de *Candida*, dont une vingtaine sont impliquées dans des processus pathologiques. En réanimation, les espèces les plus fréquemment rencontrées dans les CI sont *C. albicans*, suivie de *C. glabrata* et *C. parapsilosis*. Le Tableau 1 résume les principales espèces de *Candida* et leur fréquence d'isolement dans les CI en réanimation ou en soins intensifs d'après 3 études (8–10).

Tableau 1 - Prévalence des différentes espèces de *Candida* lors des candidoses invasives en réanimation (8–10)

<u>Espèce</u>	<i>Lortholary</i> 2002-2010 (8)	AMARCAND 2, <i>Leroy</i> 2012-2013 (9)	EUCANDICU, <i>Bassetti</i> 2015-2016 (10)
<i>Candida albicans</i>	56 %	65,3 %	57,2 %
<i>Candida glabrata</i>	18,6 %	15,9 %	20,6 %
<i>Candida parapsilosis</i>	11,5%	4,5 %	12,7 %
<i>Candida tropicalis</i>	9,3 %	4,4 %	5 %
<i>Candida krusei</i>	2,9 %	2,9 %	4 %
Autres espèces	1,7 %	7 %	< 1 %

3) Les candidoses péritonéales

Les candidoses péritonéales représentent une part importante des CI : dans la cohorte AMARCAND 2 de 2013, quasiment la moitié (47,9 %) des CI de réanimation sont des péritonites (9). On retrouverait même jusqu'à 71% de péritonites à *Candida* parmi les CI en soins intensifs chirurgicaux d'après Montravers *et al.* (11). Leur prévalence par rapport aux péritonites bactériennes varie selon les études et le type de péritonite, en particulier selon les circonstances de survenue. Ainsi, les péritonites à levures représentent entre 3% et 37% des péritonites communautaires, entre 4% et 21% des péritonites post-opératoires, et 32% à 44% des péritonites tertiaires (1, 13–17). La candidose péritonéale est une pathologie grave qui entraîne une mortalité importante allant de 27% à 38,7% selon les études, et même jusqu'à plus de 60% s'il existe un choc septique associé (17). La présence d'un *Candida spp* dans une infection post-opératoire augmente les risques de mortalité avec un risque relatif de 4,28 (18).

Concernant l'écologie fongique dans les candidoses péritonéales, *C. albicans* est également l'espèce la plus fréquemment isolée. Cette prépondérance est plus importante que dans les candidémies, atteignant par exemple 74% dans une étude de Montravers *et al.* en 2009 (1). Il semble par ailleurs exister une modification de cette écologie selon le caractère

communautaire ou associé aux soins de la péritonite, avec une plus grande prévalence des souches non-*albicans* dans le groupe des Péritonites Associées Aux Soins (PAAS) (1).

4) **Les antifongiques : mécanismes d'action et résistances de *Candida spp***

Le traitement des infections fongiques repose à l'heure actuelle sur l'utilisation de quatre classes d'antifongiques, dont les mécanismes d'action et le spectre utile, notamment dans les candidoses, divergent (19):

-la 5-fluorocytosine ou flucytosine, un analogue des bases pyrimidiques, inhibe la croissance fongique en perturbant la synthèse protéique et la réplication de l'Acide Désoxyribo-Nucléique (ADN).

-les polyènes (Amphotéricine B) agissent au niveau de l'ergostérol, principal composant de la membrane plasmique des champignons, en se fixant directement sur celui-ci.

-les azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole et isavuconazole) agissent également au niveau de l'ergostérol, mais de façon indirecte, en inhibant sa synthèse.

-les échinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine) perturbent la synthèse de la paroi fongique en inhibant une enzyme responsable de la synthèse de certains polysaccharides pariétaux (béta-d-glucanes).

La sensibilité habituelle des *Candida* aux différents antifongiques varie selon les espèces. Les données recueillies par l'Observatoire des levures en Île-de-France entre 2002 et 2010 nous permet de prendre connaissance des résistances habituelles des levures du genre *Candida spp*. Ainsi, *C. albicans* et *C. tropicalis* présentent à l'état sauvage une grande sensibilité à tous les antifongiques. *C. glabrata* et *C. krusei* possèdent une résistance naturelle au fluconazole et souvent aux autres azolés. Enfin, *C. parapsilosis* possède une sensibilité diminuée à la caspofungine (20).

Les seuils cliniques de sensibilité en fonction de la mesure de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) utilisables dans notre pratique clinique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens en 2020, actuellement basés sur ceux du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2017, sont accessibles dans l'ANNEXE I (21).

5) Rationnel et objectifs de l'étude

Dans les péritonites, il a été montré que l'exposition aux antibiotiques avant la chirurgie était associée à un risque augmenté d'isolement de levures dans le liquide péritonéal, et plus particulièrement les fluoroquinolones (22, 23). Il a également été montré qu'une pré-exposition aux antifongiques était associée à un plus grand risque d'isoler des levures résistantes aux antifongiques (11, 20, 24). Enfin, il a été suggéré dans deux études une relation entre l'exposition aux antibiotiques et la survenue d'une candidémie avec une souche résistante au fluconazole (25, 26).

Il n'existe à ce jour aucune donnée concernant la relation entre l'exposition aux antibiotiques avant la chirurgie et la survenue d'une péritonite avec des levures résistantes au fluconazole dans les PAAS.

L'objectif principal de notre étude était de rechercher s'il existait une relation entre l'exposition aux antibiotiques avant la chirurgie et l'augmentation des CMI du fluconazole dans le groupe des PAAS à levures, en comparant un groupe de patients exposés aux antibiotiques à un groupe de patients non-exposés.

Secondairement, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des péritonites, à leur écologie fongique, à la répartition entre espèces de *Candida* sensibles/intermédiaires/résistants pour les principaux antifongiques, aux CMI des autres principaux antifongiques et enfin aux données de l'évolution des patients.

MATERIEL ET METHODES

1) Type d'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique sur une durée de cinq ans. L'étude portait sur les patients admis en Réanimation Chirurgicale au CHU d'Amiens entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019.

2) Sélection des patients

Le recueil des données a été effectué rétrospectivement à partir des logiciels informatiques du CHU d'Amiens, DxCare™ et Clinisoft™. La liste des patients à inclure nous a été transmise par le Laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'établissement.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients majeurs admis en Réanimation Chirurgicale entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019
- prélèvement de liquide péritonéal positif à levures
- patients présentant une PAAS : péritonite survenant au moins 48 heures après l'admission dans une structure de soins (péritonite nosocomiale) ou péritonite post-opératoire d'une chirurgie abdominale (péritonite post-opératoire) (2, 3)
- antifongogramme disponible pour la souche isolée dans le liquide péritonéal, avec les CMI aux principaux antifongiques (fluconazole, caspofungine, amphotéricine B)

Les critères d'exclusion étaient :

- patients présentant une péritonite communautaire
- infections de liquide d'ascite dans le contexte de cirrhose
- infections de coulées de nécrose pancréatique survenant après un épisode de pancréatite aiguë
- antifongogramme non disponible ou incomplet
- manque de données ne permettant pas un diagnostic certain de la PAAS ou données insuffisantes concernant l'exposition aux antibiotiques avant la chirurgie

3) Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies à partir du dossier médical de chaque patient :

- les données démographiques : l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et les principaux antécédents médicaux et chirurgicaux ;
- les maladies sous-jacentes évaluées selon 2 scores : le score de Charlson et le grade de MacCabe (27, 28) (ANNEXES II et III) ;
- les scores de gravité à l'admission en réanimation : Indice de Gravité Simplifiée (IGS II) et Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) (29, 30) (ANNEXES IV et V) ;
- les données concernant la péritonite : caractère post-opératoire ou non ; localisation de l'origine sus ou sous-mésocolique ; organe à l'origine de la péritonite ; aspect généralisé ou localisé ; bactériémie concomitante ; fongémie concomitante ;
- les données concernant les thérapeutiques : existence ou non d'un traitement antibiotique dans les trente jours précédant le prélèvement mycologique positif (hors antibioprophylaxie) et durée d'exposition; existence ou non d'un traitement antifongique dans le mois précédent le prélèvement mycologique positif, durée d'exposition et nom des molécules utilisées ; caractère adapté ou non de l'antibiothérapie probabiliste pour la péritonite; existence d'un traitement antifongique probabiliste pour la péritonite adapté ou pas aux levures retrouvées ; durée totale de l'antibiothérapie pour la péritonite ; durée totale du traitement antifongique pour la péritonite ;
- les données mycologiques et bactériologiques : identification de la souche responsable de la péritonite fongique et son antifongigramme comprenant les CMI aux principaux antifongiques (fluconazole, caspofungine, amphotéricine B) déterminées par la méthode de micro-dilution Sensitis yeastOne (31).
- les données de l'évolution des patients : durée de séjour à l'hôpital, durée de séjour en réanimation, délai entre l'admission en réanimation et le décès le cas échéant, durée de ventilation mécanique et décès.

4) Constitution des groupes

L'analyse a été menée en comparant 2 groupes de patients qui ont été constitués selon l'exposition aux antibiotiques dans les trente jours précédant le diagnostic de péritonite :

- Groupe « antibiotique moins 48h » : patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie ou en ayant reçu une pendant une durée inférieure à quarante-huit heures dans les trente jours précédant le diagnostic de péritonite ;
- Groupe « antibiotique plus 48h » : patients ayant reçu une antibiothérapie pendant une durée supérieure à quarante-huit heures dans les trente jours précédant le diagnostic de péritonite ;

Nous n'avons pas pris en compte l'antibioprophylaxie préopératoire pour la constitution des 2 groupes.

A partir de ces 2 groupes, nous avons comparés les caractéristiques des péritonites, les souches retrouvées dans le liquide péritonéal, la sensibilité des souches de levures aux principaux antifongiques (fluconazole, caspofungine, amphotéricine B) et les CMI aux principaux antifongiques (fluconazole, caspofungine, amphotéricine B).

5) Analyse statistique

La normalité des données quantitatives a été vérifiée par un test de Shapiro-Wilk. Les données quantitatives répondant à une distribution normale ont été comparées par un test t de Student. Les données quantitatives non normales ont été comparées par un test U de Mann-Whitney. Un Chi2 avec correction de Yates si nécessaire ou un test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les données qualitatives.

Les variables qualitatives sont exprimées en valeur absolue (n) et en pourcentage (%). Les variables quantitatives sont exprimées par leur médiane et leur premier et troisième quartile (médiane [Q1-Q3]). Le risque de première espèce a été fixé à $p < 0,05$.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels StatView 5.0 et Medcalc 19.5.3.

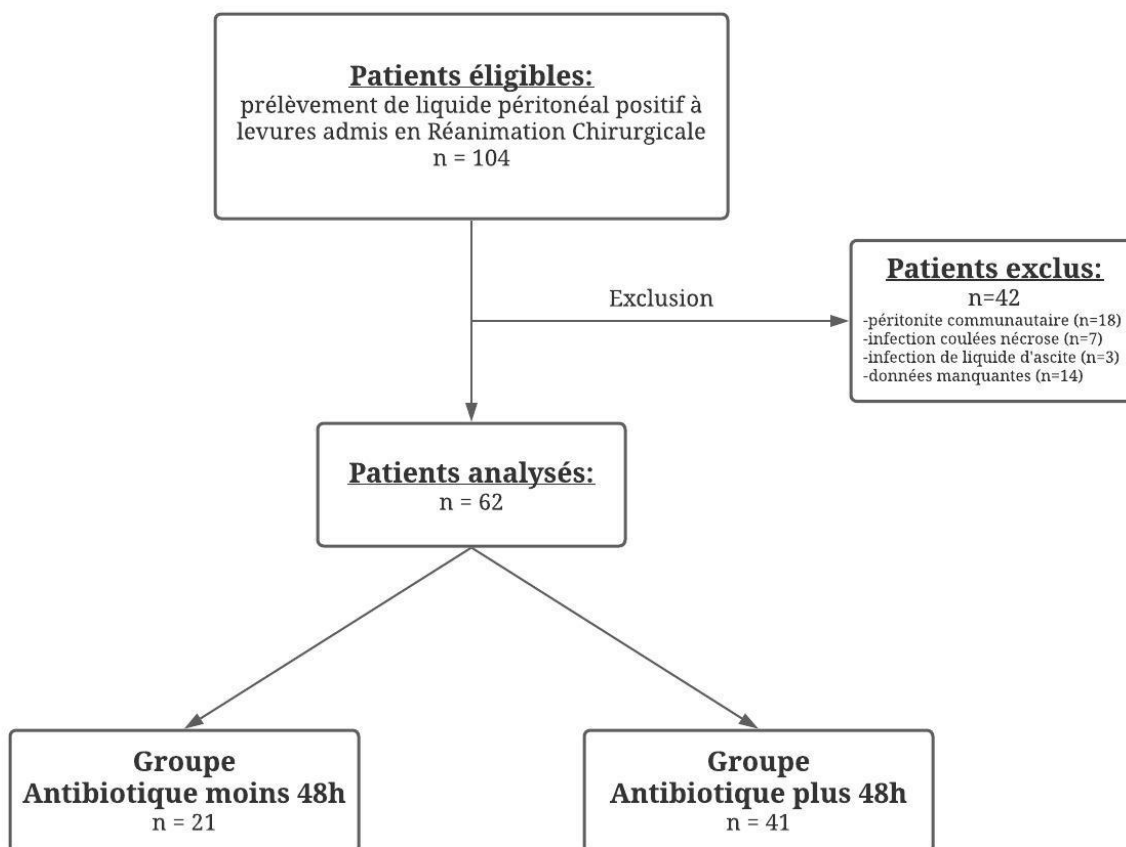
RESULTATS

Entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019, 104 patients admis en Réanimation Chirurgicale au CHU d'Amiens ont eu un prélèvement de liquide péritonéal positif à levures, avec un antifongogramme disponible.

Au sein de cette population, 42 patients ont été exclus de l'analyse statistique. Parmi eux, 18 patients présentaient une péritonite communautaire, 7 patients présentaient une infection de coulées de nécrose après une pancréatite aiguë et 3 patients présentaient une infection de liquide d'ascite. Enfin, pour 14 patients, les données du dossier étaient incomplètes et ne permettaient pas d'affirmer qu'ils répondaient aux critères d'inclusion.

Au total, 62 patients ont donc été analysés. A partir de cette population, 21 patients ont été classés dans le groupe « Antibiotique moins 48h » et 41 dans le groupe « Antibiotique plus 48h » (Figure 1).

Figure 1 - Diagramme de flux de l'étude



n = nombre de patients

1) Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques, les scores de maladies sous-jacentes et les scores de gravité des patients à l'entrée en réanimation dans les 2 groupes sont présentés dans le Tableau 2.

La population totale était composée d'une majorité d'hommes (61%) et l'âge médian était de 66 [55-73] ans.

Concernant les maladies sous-jacentes, le score de Charlson médian de la population était de 4 [2-6].

Concernant les scores de gravité à l'admission en réanimation, l'IGS II médian de notre population était de 56 [44-67] et le score SOFA médian était de 9 [7-11].

L'analyse univariée a montré que les deux populations étaient comparables ($p > 0,05$).

Tableau 2 - Caractéristiques démographiques, maladies sous-jacentes et scores de gravité

	Antibiotique moins 48h n = 21	Antibiotique plus 48h n = 41	p
Âge (années)	66 [58-73]	66 [52-71]	0,47
Sexe masculin	13 (62)	25 (61)	1
IMC (kg/m ²)	28,4 [24,2-32,4]	27,1 [23,1 – 32,5]	0,17
Score de Charlson	5 [2-6]	4 [2-6]	0,57
Groupe MacCabe			0,09
	0	12 (62)	30 (73)
	1	9 (38)	8 (20)
	2	0 (0)	3 (7)
Score IGS II	56 [48-68]	57 [44-65]	0,91
Score SOFA	9 [7-11]	9 [7-10]	0,83

n = nombre de patients – Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentage) ; Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile] ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; IGS II : Index de Gravité Simplifié ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment.

2) Caractéristiques des péritonites dans chaque groupe

Les caractéristiques concernant la péritonite sont résumées dans le Tableau 3.

Il s'agissait majoritairement de péritonites post-opératoires (82%), d'aspect peropératoire généralisé dans 66% des cas. L'origine était le plus souvent sous-mésocolique (55%), et l'organe le plus souvent à l'origine de la péritonite était le côlon (35%) suivi des perforations duodénales ou de l'estomac (29%) puis de l'intestin grêle (21%). Dans 13% des cas, il y avait une bactériémie associée et dans 8% des cas une fongémie associée.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de l'étude.

Tableau 3 - Caractéristiques des péritonites

	Antibiotique moins 48h n = 21	Antibiotique plus 48h n = 41	p
Type de péritonite			
Nosocomiale non post-opératoire	4 (19)	7 (17)	0,85
Post-opératoire	17 (81)	34 (83)	
Aspect peropératoire			
Généralisé	14 (67)	27 (66)	0,95
Localisé	7 (33)	14 (34)	
Localisation de la lésion			
Sus-mésocolique	10 (48)	17 (41)	0,31
Sous-mésocolique	10 (48)	24 (59)	
Mixte	1 (4)	0 (0)	
Organe concerné par la lésion			
Côlon	7 (33)	15 (37)	0,83
Intestin grêle	4 (19)	9 (22)	
Duodénum/estomac	8 (38)	10 (24)	
Bile/foie	1 (4)	3 (7)	
Pancréas	1 (4)	2 (5)	
Appendice	0 (0)	0 (0)	
Autres	0 (0)	2 (5)	
Hémoculture bactérienne associée			
Positive	2 (9)	6 (15)	0,79
Négative	14 (67)	24 (58)	
Non faite	5 (24)	11 (27)	
Hémoculture fongique associée			
Positive	0 (0)	5 (12)	0,24
Négative	10 (48)	20 (49)	
Non faite	11 (52)	16 (39)	

n = nombre de patients – Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentage)

3) Écologie fongique

Le Tableau 4 et la Figure 2 résument les différentes espèces de *Candida* retrouvées dans chacun des 2 groupes.

Dans la population totale, 71% des *Candida* étaient des *C. albicans*. Parmi les non-*albicans*, l'espèce la plus retrouvée était le *C. glabrata* (13%) suivie du *C. krusei* (6%). Nous n'avons pas rencontré de péritonite avec plus d'un germe fongique isolé.

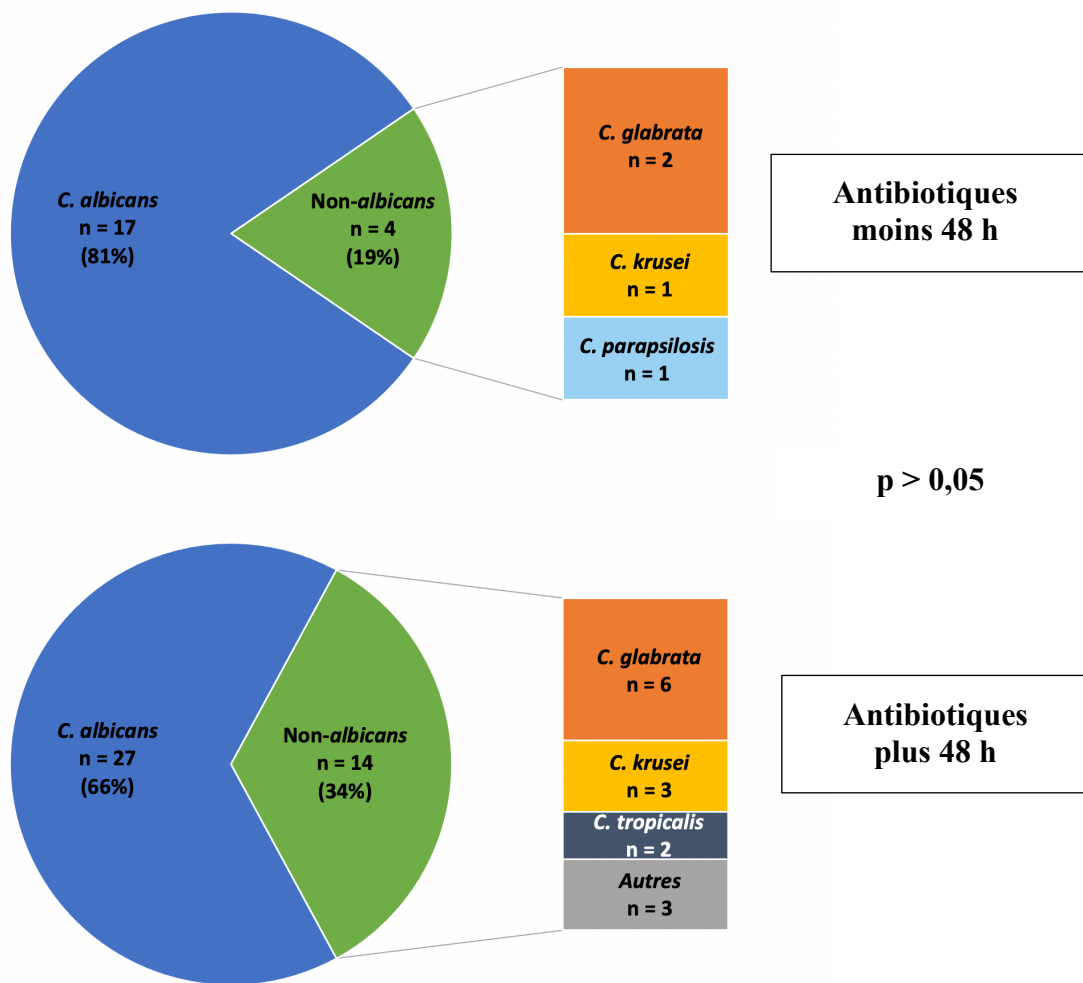
L'analyse univariée a montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de l'étude s'agissant de la prévalence des différentes espèces de *Candida*.

Tableau 4 - Différentes espèces de *Candida* retrouvées dans les cultures de liquide péritonéal

	Antibiotique moins 48h n = 21	Antibiotique plus 48h n = 41	p
<i>Candida albicans</i>	17 (81)	27 (66)	0,25
<i>Candida non-albicans</i>	4 (19)	14 (34)	0,25
<i>Candida glabrata</i>	2 (9)	6 (15)	0,7
<i>Candida krusei</i>	1 (5)	3 (8)	1
<i>Candida tropicalis</i>	0 (0)	2 (5)	0,54
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (5)	0 (0)	0,34
Autres <i>Candida</i>	0 (0)	3 (8)	0,54

n = nombre de patients – Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentage)

Figure 2 - Répartition des différentes espèces de *Candida* retrouvées dans les cultures de liquide péritonéal



n = nombre de souches ; Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentage) ;
C. = *Candida*

4) Profil de résistance aux principaux antifongiques

Les Tableaux 5, 6 et 7 regroupent les informations concernant les taux de résistance des levures aux principaux antifongiques dans les 2 groupes (fluconazole, caspofungine, amphotéricine B).

Dans la population générale, 76 % des souches isolées étaient sensibles au fluconazole. Seules 3 souches (5%) présentaient un profil intermédiaire ou résistant à la caspofungine.

Il n'y avait pas de différence significative s'agissant du taux de résistance aux principaux antifongiques entre les 2 groupes.

Tableau 5 - Taux de résistance des levures au fluconazole

Fluconazole	Antibiotique moins 48h	Antibiotique plus 48h	p
	n = 21	n = 41	
Sensible	17 (81)	30 (73)	0,59
Sensible dose-dépendant	3 (14)	5 (12)	
Résistant	1 (5)	6 (15)	

n = nombre de patients – Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentage)

Tableau 6 - Taux de résistance des levures à la caspofungine

Caspofungine	Antibiotique moins 48h	Antibiotique plus 48h	p
	n = 21	n = 41	
Sensible	20 (95)	39 (95)	1
Intermédiaire	1 (5)	1 (2,5)	
Résistant	0 (0)	1 (2,5)	

n = nombre de patients – Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentage)

Tableau 7 - Taux de résistance des levures à l'amphotéricine B

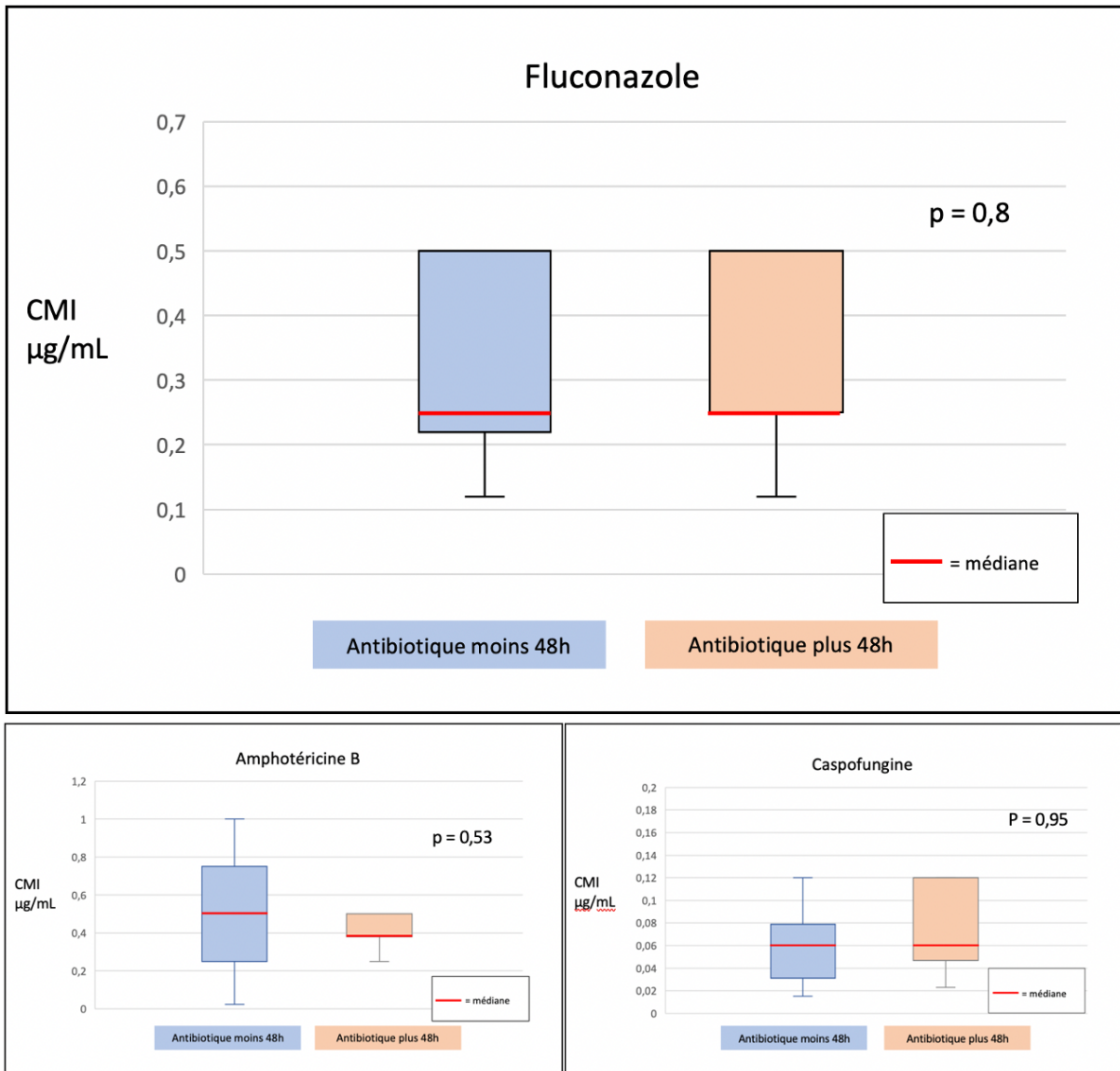
Amphotéricine B	Antibiotique moins 48h	Antibiotique plus 48h	p
	n = 21	n = 41	
Sensible	20 (95)	40 (97)	1
Intermédiaire	1 (5)	1 (3)	
Résistant	0 (0)	0 (0)	

n = nombre de patients – Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentage)

5) CMI des principaux antifongiques

La Figure 3 représente les CMI du fluconazole, de la caspofungine et de l'amphotéricine B pour les souches de *C. albicans* retrouvées dans les 2 groupes.

Figure 3 - Concentration Minimale Inhibitrice du fluconazole, de la caspofungine et de l'amphotéricine B pour les souches de *C. albicans*



CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

On observe qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la CMI médiane du fluconazole pour *C. albicans* entre le groupe de patients exposés aux antibiotiques et le groupe non-exposés. Ce résultats est similaire pour la caspofungine et l'amphotéricine B.

Dans le groupe « Antibiotique moins 48h », les 2 souches de *C. glabrata* retrouvées avaient une CMI pour le fluconazole de 16 µg/mL (sensibilité dose-dépendante). Dans le groupe « Antibiotique plus 48h », sur les 6 souches de *C. glabrata* retrouvées, 5 étaient classées « sensible dose-dépendante » avec une CMI du fluconazole allant de 2 µg/mL à 4 µg/mL. Une souche était résistante au fluconazole (CMI = 128 µg/mL).

Les CMI de la caspofungine pour les deux souches de *C. glabrata* dans le groupe « Antibiotique moins 48h » étaient de 0,12 µg/mL pour ces deux souches, ce qui les classait dans le groupe « sensible ». Les CMI de la caspofungine pour les six souches de *C. glabrata* dans le groupe « Antibiotique plus 48h » étaient de 0,03 µg/mL pour cinq souches et 0,09 µg/mL pour une souche ce qui les classait dans le groupe « sensible » vis-à-vis de la caspofungine.

6) Données de l'évolution

Concernant les paramètres d'évolution des patients, les données sont représentées dans le Tableau 8.

La mortalité globale de notre population au cours de l'hospitalisation était de 50%, avec une durée médiane de séjour en Réanimation de 18 [9-28] jours.

En analyse univariée, il n'y avait aucune différence significative entre les 2 groupes.

Tableau 8 - Données de l'évolution des patients

	Antibiotique moins	Antibiotique plus	p
	48h	48h	
	n = 21	n = 41	
Durée d'hospitalisation (jours)	42 [17-62]	39 [25-63]	0,85
Durée de séjour en réanimation (jours)	11 [9-19]	19 [11-30]	0,07
Durée de ventilation mécanique (jours)	6 [2-13]	11 [6-23]	0,06
Décès pendant l'hospitalisation	7 (33)	24 (59)	0,11
Délai admission réanimation/décès (jours)	16 [6-39]	31 [18-59]	0,32

n = nombre de patients – Les variables qualitatives sont exprimées en valeurs absolues (pourcentage) ; Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [1^{er} quartile-3^{ème} quartile].

DISCUSSION

Notre étude ne nous a pas permis de montrer qu'il existait un lien entre l'exposition aux antibiotiques dans les trente jours avant la chirurgie et l'augmentation des CMI du fluconazole des levures isolées chez les patients avec une PAAS.

L'âge médian de notre population était de 66 [53-73] ans ce qui est également retrouvé dans les études incluant des péritonites à levures en réanimation (9, 18, 32). Concernant la gravité, le score IGS II médian était de 56 [44-67]. Ce chiffre élevé était attendu compte tenu de la population étudiée (réanimation, péritonites à levures nosocomiales ou post-opératoires, population chirurgicale).

Dans notre population, l'espèce majoritairement isolée dans le liquide péritonéal des patients était *C. albicans*, avec une prévalence de 71% des souches isolées. Ceci correspond aux autres données de la littérature concernant les PAAS. Dans les péritonites à levures, en 2006, Montravers *et al.* retrouvait 66% de *C. albicans* et Bassetti *et al.* en retrouvait 64% en 2015 (17,18).

Notre proportion de souches résistantes au fluconazole (11%) était légèrement supérieure aux taux observés dans les études Européennes (5,1%) et d'Amérique du Nord (6,6%) chez les patients atteints de candidémie (33–35). Ces études ne rapportent pas toujours la répartition des germes retrouvés dans leur population. Par ailleurs, nous avons trouvé respectivement 6% de *C. krusei* et 13% de *C. glabrata* dans notre échantillon. Ces levures présentent une résistance naturelle au fluconazole pouvant expliquer le taux global de résistances plus élevé dans notre étude. Quand on regroupe les souches résistantes et de sensibilité diminuée au fluconazole, le taux atteint 24% de souches de *Candida* non-sensibles au fluconazole, ce qui est en accord avec l'étude de Montravers *et al.* en 2011 à partir de la cohorte AMARCAND de 2009 (11, 36).

En revanche, les échinocandines ont démontré une excellente activité chez notre population, avec seulement 3 souches non-sensibles (intermédiaires ou résistantes), contrairement aux données américaines de 2014 qui présentaient l'abdomen comme un réservoir important de *Candida* résistant aux échinocandines (37).

Enfin, notre étude retrouvait une origine sus-mésocolique de la péritonite dans 44% des cas. Ce taux élevé est en accord avec le « Peritonitis score I » de Dupont *et al.* qui identifie l'origine sus-mésocolique comme facteur de risque de péritonite à levures (22).

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui s'intéresse à la question de l'influence des antibiotiques sur les résistances fongiques dans les infections intra-abdominales. Cette question a en revanche été étudiée dans les candidémies dans 2 publications, avec des résultats qui apparaissent contradictoires par rapport à ceux retrouvés dans notre travail (25,26). Il s'agit tout d'abord de l'étude de Hebert *et al.* en 2010. Dans cette étude rétrospective portant sur un petit nombre de patients (n=104), les auteurs retrouvaient que l'association pipéracilline-tazobactam, la ciprofloxacine et la clindamycine étaient liées à la survenue d'une candidémie avec une souche résistante au fluconazole (25).

La seconde étude est celle de Ben-Ami *et al.* en 2012 (26). Dans cette étude multicentrique prospective de surveillance ayant inclus 444 patients avec une candidémie, l'analyse multivariée retrouvait 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* dont on sait qu'il présente une sensibilité moindre aux azolés.

Dans ces deux études, les auteurs expliquent cette relation entre pré-exposition aux antibiotiques et résistance au fluconazole par plusieurs mécanismes. Premièrement, en modifiant la flore intestinale résidente, les antibiotiques peuvent favoriser la colonisation du tube digestif par des *Candida* résistants (*C. glabrata* et *C. krusei* en particulier). Deuxièmement, de nombreux agents antibactériens ont un certain degré d'activité antifongique, ce qui pourrait expliquer une pression sélective similaire à celle induite par l'exposition au fluconazole (38). Le métronidazole par exemple est un imidazolé avec une faible activité *in vitro* contre *Candida spp* mais une activité fongicide additive ou synergique lorsqu'elle est associée à l'amphotéricine B. Le cotrimoxazole et les polymyxines présentent une activité *in vitro* contre une grande variété d'organismes fongiques, y compris *Candida spp*. Troisièmement, certains antibactériens modulent directement la résistance aux azolés en induisant l'expression de gènes codant pour une pompe à efflux. Enfin, certains antibiotiques possèdent une activité immuno-modulatrice qui pourrait favoriser le développement de certaines souches de champignons.

Contrairement à notre étude, il s'agissait dans ces 2 travaux de candidémies et non de péritonites. L'écologie fongique n'est pas la même dans ces deux pathologies, la prépondérance de *C. albicans* étant moins importante dans les candidémies que dans les candidoses péritonéales (11). Ceci pourrait expliquer en partie ce résultat discordant. De plus, les populations étudiées dans ces 2 publications n'étaient pas comparables à la nôtre puisque nous avons inclus uniquement des patients adultes de réanimation en excluant les infections communautaires. Dans l'étude de Hebert *et al.*, les patients inclus n'étaient pas nécessairement

des patients de réanimation. De même, dans l'étude de Ben-Ami *et al.*, les auteurs ont inclus indifféremment des patients hors réanimation et même des enfants, ainsi que des pathologies communautaires. Tous ces facteurs sont connus pour modifier directement l'écologie fongique dans les IFI et peuvent donc expliquer là aussi les résultats contradictoires.

Nous avons choisi la durée d'antibiothérapie préalable de 48 heures comme cut-off pour constituer nos groupes de patients. En effet, ce délai apparaît assez consensuel dans la littérature comme étant suffisant pour créer une modification de l'écologie microbiologique et des résistances. On retrouvait ce délai de 48 heures notamment dans le « Peritonitis score 1 », ainsi que dans la définition des infections nosocomiales (22, 39). Le « Peritonitis score I » de Dupont *et al.*, développé en 2003, identifie 4 facteurs de risque d'isolement de levures dans le liquide péritonéal au cours des péritonites : le sexe féminin, l'origine sus-mésocolique de la péritonite, l'état de choc à l'admission et l'antibiothérapie depuis plus de 48 heures (22). Si au moins 3 critères sont présents, il est recommandé d'instaurer un traitement probabiliste par échinocandines puis de rétrograder par du fluconazole après récupération du spectre de résistance aux antifongiques. Il est donc intéressant de déterminer les risques de résistance au fluconazole dont la pré-exposition aux antibiotiques pourrait faire partie, et ce afin de réaliser une épargne des échinocandines dans le but d'éviter l'émergence d'un plus grand nombre de souches résistantes aux échinocandines. L'émergence de telles souches est évoquée dans plusieurs publications et semble à même de devenir problématique dans le futur (40, 41).

En ce qui concerne l'analyse des CMI des principaux antifongiques, notre étude était limitée par le nombre assez faible de souches une fois réparties par espèces. Seul le *C. albicans* maintenait plus d'une quinzaine de souches par groupe, raison pour laquelle nous n'avons pas mené d'étude statistique sur les autres souches et sommes restés purement descriptifs quant à l'évolution des CMI des antifongiques selon le groupe de patients. Il serait en revanche intéressant de réaliser une comparaison sur les CMI concernant les autres souches au cours d'une étude de plus grand effectif, et notamment pour *C. glabrata* chez qui des résistances aux échinocandines sont décrites dans la littérature récente (41).

Dans notre étude, nous n'avons pas analysé les différents antibiotiques reçus dans le groupe des patients exposés aux antibiotiques dans les trente jours précédant la chirurgie. Dans la littérature sur les candidémies évoquée plus haut, certains antibiotiques sont associés à un risque augmenté d'isolement de levures résistantes au fluconazole, alors que d'autres ne le sont pas (25,26). Ceci est expliqué par le mécanisme d'action des antibiotiques sur les souches de

levures évoqué dans ces études. Il serait donc intéressant, sur un plus grand effectif, d'étudier l'effet de chaque antibiotique reçu sur le risque d'émergence de souches résistantes au fluconazole, notamment par une étude prospective permettant de limiter les biais de recueil.

Notre étude comportait un certain nombre de limites.

Tout d'abord, son caractère rétrospectif limite la portée des résultats. En effet, il pourrait exister un biais de classement des patients car il a parfois été difficile de retrouver dans les dossiers l'existence ou non d'une antibiothérapie préalable, et ce sur une période de trente jours précédant la chirurgie. Un certain nombre de patients a donc pu être considéré à tort comme non-exposé aux antibiotiques.

De plus, le caractère monocentrique de notre étude a pu introduire un biais de sélection des patients, d'autant plus que nous n'avons effectué notre recueil que dans un seul service de Réanimation.

Ensuite, notre étude manque de puissance en raison de son faible effectif. Il est possible que nous n'ayons pas pu mettre en évidence de différences entre nos deux groupes d'étude en raison du nombre peu important de sujets inclus.

Ce manque de puissance est notamment confirmé par l'absence de différence significative concernant la résistance au fluconazole des souches isolées quand on compare un groupe de patient préalablement exposé aux antifongiques avec un groupe non exposé. Cette pré-exposition aux antifongiques est pourtant connue comme pourvoyeuse de résistances et de modifications de la distribution des espèces, ce que nous ne retrouvons pas dans notre travail (11, 20, 24). De plus, la faiblesse de l'effectif ne permettait pas de réaliser d'analyse statistique souche par souche pour ce qui concerne les CMI des principaux antifongiques.

Enfin, notre faible effectif ne nous a pas permis de constituer les groupes en fonction de la prise ou pas d'antibiotiques sans notion de durée d'exposition. En effet, seuls 11 patients n'ont pas été exposés du tout aux antibiotiques et l'analyse statistique avec de tels effectifs aurait été peu contributive. De même, nous n'avons pas mené notre étude en comparant le groupe des patients avec une souche résistante au fluconazole et celui avec une souche sensible, car seulement 7 patients présentaient une souche résistante, et seulement 8 une souche de sensibilité dose-dépendante. Cette comparaison aurait été intéressante et aurait permis, en cas d'effectif plus important, de rechercher les facteurs associés à l'isolement de souches de levures résistantes au fluconazole dans les péritonites, comme cela a été fait dans les études sur les candidémies.

Il serait intéressant de réaliser une étude de plus grand effectif afin de confirmer ou d'infirmer ces résultats. Une étude multicentrique serait intéressante car elle pourrait permettre de s'affranchir d'un biais de sélection des patients, et de l'effet de l'écologie propre à chaque centre sur les résultats.

CONCLUSION

Dans les péritonites fongiques associées aux soins (post-opératoires et non post-opératoires), il ne semble pas y avoir de lien entre une exposition aux antibiotiques préalablement à la chirurgie et l'augmentation de la résistance au fluconazole des souches isolées dans le liquide péritonéal.

La recherche de facteurs de risque de péritonites à levures résistantes au fluconazole est importante dans l'optique d'une meilleure prescription du traitement antifongique probabiliste qui doit à la fois être adapté aux germes les plus probablement en cause sans pour autant favoriser l'émergence de souches résistantes. Il est maintenant bien reconnu que les antibiotiques favorisent l'émergence et la dissémination de bactéries nosocomiales multi-résistantes. La sélection de souches invasives de *Candida* résistantes au fluconazole peut représenter une conséquence indésirable supplémentaire d'une utilisation excessive d'antibiotiques. La reconnaissance d'associations robustes entre l'exposition aux médicaments antibactériens et les péritonites avec une souche résistante au fluconazole devrait permettre la mise en œuvre de schémas prédictifs améliorés pour orienter le traitement antifongique empirique chez les patients à haut risque.

D'autres études de plus grand effectif et prospectives seront donc nécessaires afin de préciser ces données.

REFERENCES

1. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, 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.* 17 févr 2009;63(4):785-94.
2. Montravers P, Dufour G, Daoud O, Balcan I. Péritonites. *EMC - Anesth-Réanimation.* avr 2013;10(2):1-16.
3. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin Jean-M, Mertes P-M, Laterre P-F, et al. Prise en charge des infections intra-abdominales. *Anesth Réanimation.* févr 2015;1(1):75-99.
4. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2010;50(2):133-64.
5. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 12 sept 2020;71(6):1367-76.
6. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Vol. 20, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis; 1995
7. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis.* juill 2014;20(7):1149-55.
8. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoed-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med.* 2014;40(9):1303.
9. AmarCAND2 study group, Leroy O, Bailly S, Gangneux J-P, Mira J-P, Devos P, et al. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):2.
10. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care.* 14 juin 2019;23(1):219.
11. Montravers P, Mira J-P, Gangneux J-P, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect.* 1 juill 2011;17(7):1061-7.

12. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The Epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults and Children Hospitalized in the United States: A Propensity Analysis. *Clin Infect Dis*. 1 nov 2005;41(9):1232-9.
13. Lee S-C, Fung C-P, Chen H-Y, Li C-T, Jwo S-C, Hung Y-B, et al. Candida peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 sept 2002;44(1):23-7.
14. de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PHJ. The Epidemiology of Intra-Abdominal Flora in Critically Ill Patients with Secondary and Tertiary Abdominal Sepsis. *Infection*. 7 août 2009;37(6):522.
15. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary Peritonitis: Clinical Features of a Complex Nosocomial Infection. *World J Surg*. 1 févr 1998;22(2):158-63.
16. Chromik AM, Meiser A, Hölling J, Sülberg D, Daigeler A, Meurer K, et al. Identification of Patients at Risk for Development of Tertiary Peritonitis on a Surgical Intensive Care Unit. *J Gastrointest Surg*. 1 juill 2009;13(7):1358-67.
17. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 1 sept 2015;41(9):1601-10.
18. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med*. mars 2006;34(3):646-652.
19. Chapitre « Antifongiques » - Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *E. PILLY 2020 - Alinéa Plus*; 2019. 103-6.
20. Renaudat C, Sitbon K, desnos-ollivier M. Candidémies en Île-de-France: données de l'Observatoire des levures (2002-2010). *Bull Epidemiol Hebd*. 1 janv 2013;125-8.
21. Alexander BD, Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts. 2017.
22. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots J-M. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. mars 2003;31(3):752-757.
23. Jensen J-US, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr T, Andersen MH, 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*. mars 2015;43(3):594-602.
24. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2011;55(2):532-8.

25. Hebert C, Villaran R, Tolentino J, Best L, Boonlayangoor S, Pitrak D, et al. Prior antimicrobial exposure and the risk for bloodstream infection with fluconazole-non-susceptible *Candida* strains. *Scand J Infect Dis.* 1 juill 2010;42(6-7):506-9.
26. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, Oren I, Bishara J, Dan M, et al. Antibiotic Exposure as a Risk Factor for Fluconazole-Resistant *Candida* Bloodstream Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2012;56(5):2518.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* janv 1987;40(5):373-83.
28. McCabe WR, Jackson GG. Gram-Negative Bacteremia: I. Etiology and Ecology. *Arch Intern Med.* 1 déc 1962;110(6):847-55.
29. Le Gall J-R. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 22 déc 1993;270(24):2957.
30. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.
31. Abbes S, Trabelsi H, Amouri I, Sallemi H, Nej S, Fatma C, et al. Methods for studying the in vitro susceptibility of *Candida* spp. to antifungals. *Ann Biol Clin (Paris).* nov 2012;70(6):635-42.
32. Riché FC, Dray X, Laisné M-J, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors M-J, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):R99.
33. Messer SA, Moet GJ, Kirby JT, Jones RN. Activity of contemporary antifungal agents, including the novel echinocandin anidulafungin, tested against *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006 to 2007). *J Clin Microbiol.* juin 2009;47(6):1942-6.
34. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol.* déc 2013;51(12):4167-72.
35. Maubon D, Garnaud C, Calandra T, Sanglard D, Cornet M. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? *Intensive Care Med.* sept 2014;40(9):1241-55.
36. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* mai 2009;37(5):1612-8.

37. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Clancy CJ. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2014;58(12):7601-5.
38. Afeltra J, Verweij PE. Antifungal activity of nonantifungal drugs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* juill 2003;22(7):397-407.
39. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) - Définition des infections associées aux soins - Mai 2007.
40. Rivero-Menendez O, Navarro-Rodriguez P, Bernal-Martinez L, Martin-Cano G, Lopez-Perez L, Sanchez-Romero I, et al. Clinical and Laboratory Development of Echinocandin Resistance in *Candida glabrata*: Molecular Characterization *Front Microbiol.* 2019; 10: 1585.
41. Gioia F, Gomez-Lopez A, Alvarez ME, Gomez-García de la Pedrosa E, Martín-Davila P, Cuenca-Estrella M, et al. Pharmacokinetics of Echinocandins in Suspected *Candida* Peritonitis: a Potential Risk for Resistance. *Int J Infect Dis.* sept 2020;

ANNEXES

ANNEXE I – Seuils cliniques de sensibilité aux antifongiques utilisés au CHU

d’Amiens pour les *Candida spp* (d’après CLSI 2017) (21)

Antifongique	Espèce	Interprétation en fonction des CMI (µg/mL)			
		Sensible	Intermédiaire	Sensible dose-dépendant	Résistant
Anidulafungine	<i>C. albicans</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. glabrata</i>	≤0.12	0.25	-	≥0.5
	<i>C. guilliermondii</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
Caspofungine	<i>C. albicans</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. glabrata</i>	≤0.12	0.25	-	≥0.5
	<i>C. guilliermondii</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
Micafungine	<i>C. albicans</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. glabrata</i>	≤0.06	0.12	-	≥0.25
	<i>C. guilliermondii</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
Voriconazole	<i>C. albicans</i>	≤0.12	0.25-0.5	-	≥1
	<i>C. glabrata</i>	-	-	-	-
	<i>C. krusei</i>	≤0.5	1	-	≥2
	<i>C. parapsilosis</i>	≤0.12	0.25-0.5	-	≥1
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.12	0.25-0.5	-	≥1
Fluconazole	<i>C. albicans</i>	≤2	-	4	≥8
	<i>C. glabrata</i>	-	-	≤32	≥64
	<i>C. krusei</i>	-	-	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	-	4	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤2	-	4	≥8

ANNEXE II – Score de Charlson (27)

Ce score varie de 0 à 30 selon l'importance des comorbidités décrites selon quatre niveaux. Une pondération selon l'âge est effectuée par l'attribution d'un point supplémentaire par décennie d'âge supérieure à la quatrième.

Nombre de points attribués	Conditions
1 point	Infarctus myocardique Insuffisance cardiaque Insuffisance vasculaire périphérique Maladie cérébro-vasculaire Démence Maladie pulmonaire chronique Maladie du tissu conjonctif Maladie ulcéreuse Hépatopathies Diabète
2 points	Hémiplégie Maladie rénale modérée à sévère Diabète avec lésions organiques Tumeurs de toutes origines
3 points	Hépatopathie modérée à sévère
6 points	Tumeurs solides métastatiques SIDA

Total	Probabilité de survie à 10 ans
0	99%
1	96%
2	90%
3	77%
4	53%
5	21%
6	2%
>6	0%

ANNEXE III – Score de MacCabe (28)

Le pronostic doit avoir été défini dans les trois mois précédant l'entrée dans le service de réanimation.

0 : Absence de maladie sous-jacente ou maladies sous-jacentes n'affectant pas le pronostic vital.

1 : Maladies sous-jacentes mettant en jeu le pronostic vital sur un délai apprécié de 5 ans.

Exemple : insuffisance respiratoire chronique relevant d'une oxygénothérapie, insuffisance cardiaque stade III NYHA, cancer non métastasé, hypertension portale, hémodialyse chronique, aplasie médullaire, leucémie chronique ou syndrome myélo-prolifératif, myélome, lymphome malin stade I, II ou III, transplantation d'organes, SIDA stade IV A, B ou E.

2 : Maladies sous-jacentes estimées fatales à 1 an.

Exemple : SIDA IV C ou D, encéphalopathie HIV, leucémie aiguë, lymphome stade IV, cancer métastasé, insuffisance cardiaque stade IV NYHA, insuffisance respiratoire chronique nécessitant une ventilation assistée.

ANNEXE IV – Score IGS II (29)

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Âge												< 40						40-59				60-69	70-74	75-79		≥ 80	
FC (bpm)				< 40							40-69	70-119				120-159											
TA systolique (mmHg)		< 70						70-99				100-199		≥ 200													
Température (°C)												< 39			≥ 39												
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)				< 100																							
seulement si VM ou CPAP				100-199																							
Durée (Lj ⁻¹)			< 0,500						0,500-0,999			≥ 1,000															
Urée (mmol.L ⁻¹)												< 10,0															
1)																											
					0,60-1,79																						
					≥ 30,0																						
Globules blancs			< 1,0									10-19,9			≥ 20,0												
Kaliémie (mEq.L ⁻¹)												3,0-4,9			≥ 5,0												
Natrémie (mEq.L ⁻¹)													125-144		≥ 145												
HCO ₃ (mEq.L ⁻¹)													15-19		≥ 20												
Bilirubine Si jaunisse 1)																											
Score de Glasgow (points)													14-15														
Maladies chroniques																											
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médecine	Chirurgie non programmée								Sida	
TOTAL IGS II = somme des points																											

ANNEXE V – Score SOFA (30)

	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ /FIO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec VM	≤ 100 avec VM
Coagulation plaquettes	> 150 × 10 ³ /mm ³	≤ 150 × 10 ³ /mm ³	≤ 100 × 10 ³ /mm ³	≤ 50 × 10 ³ /mm ³	≤ 20 × 10 ³ /mm ³
Hépatique bilirubine	< 20 μmol/L	20–32 μmol/L	33–101 μmol/L	102–204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire hypotension (drogues en μg/ kg/mn)	Absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou dobutamine	Dopa > 5 Ou Epi ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epi > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Système nerveux central <i>Glasgow coma score</i>	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Rénal créatinine ou diurèse	< 110 μmol/L	110–170	171–299	300–440 ou < 500 mL/j	> 440 ou < 200 mL/ jour
Total =					

Dopa : dopamine ; Epi : épinéphrine ; MAP : mesure de la pression artérielle ; Norepi : norépinéphrine ; VM : ventilation mécanique.

RESUME

Introduction : L'exposition aux antibiotiques est associée au risque d'isolement de levures résistantes au fluconazole dans les candidémies. Aucune étude ne s'est intéressée à ce risque dans les Péritonites Associées Aux Soins (PAAS). Le but de cette étude était de rechercher l'existence d'une relation entre l'exposition aux antibiotiques avant la chirurgie et l'augmentation des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) du fluconazole pour les levures isolées dans les PAAS.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, incluant les patients adultes admis en réanimation au CHU d'Amiens pour une PAAS avec un prélèvement de liquide péritonéal positif à levures. Nous avons comparé le groupe des patients exposés aux antibiotiques pendant moins de 48 heures et celui exposé pendant 48 heures ou plus, dans les 30 jours avant la chirurgie. Le critère de jugement principal était la CMI du fluconazole pour les différentes souches isolées.

Résultats : 62 patients ont été inclus, 21 dans le groupe « antibiotique moins de 48h », 41 dans le groupe « antibiotique plus de 48h ». Les 2 groupes étaient comparables. Il n'y avait pas de modification significative des CMI du fluconazole entre les 2 groupes, quelle que soit la souche de *Candida spp*. Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des différentes espèces de *Candida* entre les 2 groupes.

Conclusion : Dans les PAAS fongiques (post-opératoires et non post-opératoires), nous n'avons pas mis en évidence de lien entre une exposition aux antibiotiques avant la chirurgie et l'augmentation de la résistance au fluconazole des souches isolées dans le liquide péritonéal.

Mots clés : péritonite fongique – fluconazole – candida – antibiotiques – résistance aux antifongiques

ABSTRACT

Introduction: Prior antibiotics exposure is associated with the risk of isolation of fluconazole-resistant yeasts among patients with candidemia. No clinical study has investigated this risk in Postoperative or Nosocomial Peritonitis (PoNP). The aim of this study was to investigate the link between pre-exposure to antibiotics before surgery and increased Minimum Inhibitory Concentrations (MICs) of fluconazole among yeasts isolated in PoNP.

Patients and methods: We performed a single-center, retrospective and observational study, including adult patients admitted to an intensive care unit at the Amiens University Hospital for PoNP with a positive culture of peritoneal fluid with yeast. We compared the group of patients exposed to antibiotics for less than 48 hours and the group of patients exposed to antibiotics for 48 hours or more, within 30 days before surgery. The primary endpoint was the MIC of fluconazole for the different yeast strains isolated.

Results: 62 patients were included, 21 in the group “antibiotic less 48h”, 41 in the groupe “antibiotic more 48h”. Both groups were comparable. There were no significant differences in the MICs of fluconazole between the 2 groups, for all *Candida spp.* There were no significant differences in the distribution of *Candida* strains between the 2 groups.

Conclusion: In fungal PoNP, we did not demonstrate a link between prior antibiotics exposure before surgery and increased resistance to fluconazole in strains isolated in the peritoneal fluid.

Key words: yeast peritonitis - fluconazole - candida - antibiotic - antifungal drug resistance

L'EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES EST-ELLE UN FACTEUR DE RISQUE DE PERITONITE A LEVURES RESISTANTES AU FLUCONAZOLE

Introduction : L'exposition aux antibiotiques est associée au risque d'isolement de levures résistantes au fluconazole dans les candidémies. Aucune étude ne s'est intéressée à ce risque dans les Péritonites Associées Aux Soins (PAAS). Le but de cette étude était de rechercher l'existence d'une relation entre l'exposition aux antibiotiques avant la chirurgie et l'augmentation des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) du fluconazole pour les levures isolées dans les PAAS.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, incluant les patients adultes admis en réanimation au CHU d'Amiens pour une PAAS avec un prélèvement de liquide péritonéal positif à levures. Nous avons comparé le groupe des patients exposés aux antibiotiques pendant moins de 48 heures et celui exposé pendant 48 heures ou plus, dans les 30 jours avant la chirurgie. Le critère de jugement principal était la CMI du fluconazole pour les différentes souches isolées.

Résultats : 62 patients ont été inclus, 21 dans le groupe « antibiotique moins de 48h », 41 dans le groupe « antibiotique plus de 48h ». Les 2 groupes étaient comparables. Il n'y avait pas de modification significative des CMI du fluconazole entre les 2 groupes, quelle que soit la souche de *Candida spp*. Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des différentes espèces de *Candida* entre les 2 groupes.

Conclusion : Dans les PAAS fongiques (post-opératoires et non post-opératoires), nous n'avons pas mis en évidence de lien entre une exposition aux antibiotiques avant la chirurgie et l'augmentation de la résistance au fluconazole des souches isolées dans le liquide péritonéal.

Mots clés : péritonite fongique – fluconazole – candida – antibiotiques – résistance aux antifongiques

PRIOR ANTIBIOTICS EXPOSURE AS A RISK FACTOR FOR FLUCONAZOLE-RESISTANT YEAST PERITONITIS

Introduction: Prior antibiotics exposure is associated with the risk of isolation of fluconazole-resistant yeasts among patients with candidemia. No clinical study has investigated this risk in Postoperative or Nosocomial Peritonitis (PoNP). The aim of this study was to investigate the link between pre-exposure to antibiotics before surgery and increased Minimum Inhibitory Concentrations (MICs) of fluconazole among yeasts isolated in PoNP.

Patients and methods: We performed a single-center, retrospective and observational study, including adult patients admitted to an intensive care unit at the Amiens University Hospital for PoNP with a positive culture of peritoneal fluid with yeast. We compared the group of patients exposed to antibiotics for less than 48 hours and the group of patients exposed to antibiotics for 48 hours or more, within 30 days before surgery. The primary endpoint was the MIC of fluconazole for the different yeast strains isolated.

Results: 62 patients were included, 21 in the group “antibiotic less 48h”, 41 in the groupe “antibiotic more 48h”. Both groups were comparable. There were no significant differences in the MICs of fluconazole between the 2 groups, for all *Candida spp*. There were no significant differences in the distribution of *Candida* strains between the 2 groups.

Conclusion: In fungal PoNP, we did not demonstrate a link between prior antibiotics exposure before surgery and increased resistance to fluconazole in strains isolated in the peritoneal fluid.

Key words: yeast peritonitis - fluconazole - candida - antibiotic - antifungal drug resistance