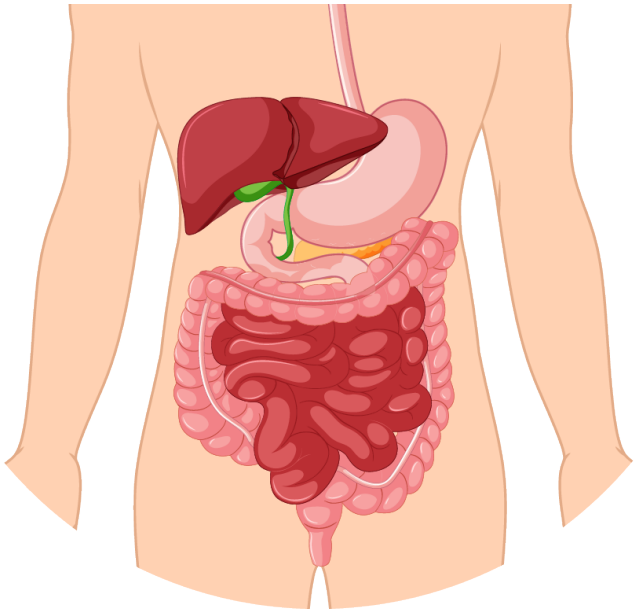
INDICATIONS DES ANTIFONGIQUES DANS LES PÉRITONITES POST-OPÉRATOIRES GRAVES



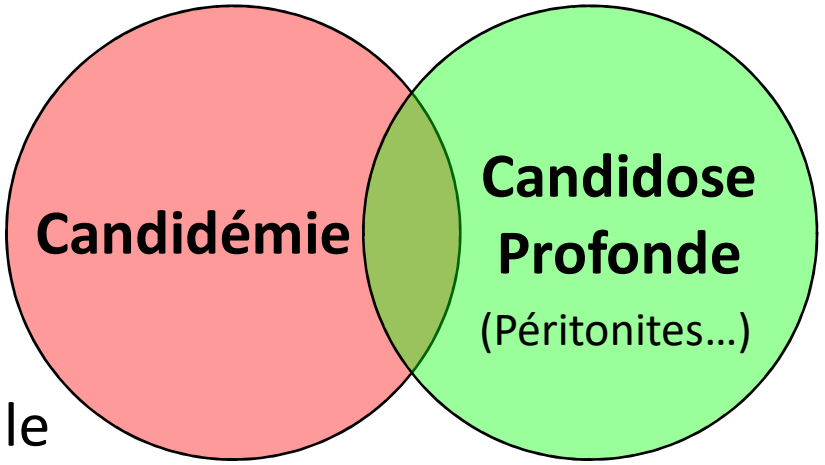
Pr Ag BECEM TRABELSI
Service d'Anesthésie Réanimation
Hôpital Universitaire Mohamed Tahar Maamouri de NABEUL
JCOR 31/05/2025

Conflits d’intérêt

Aucun conflit d’intérêt en rapport avec cette présentation

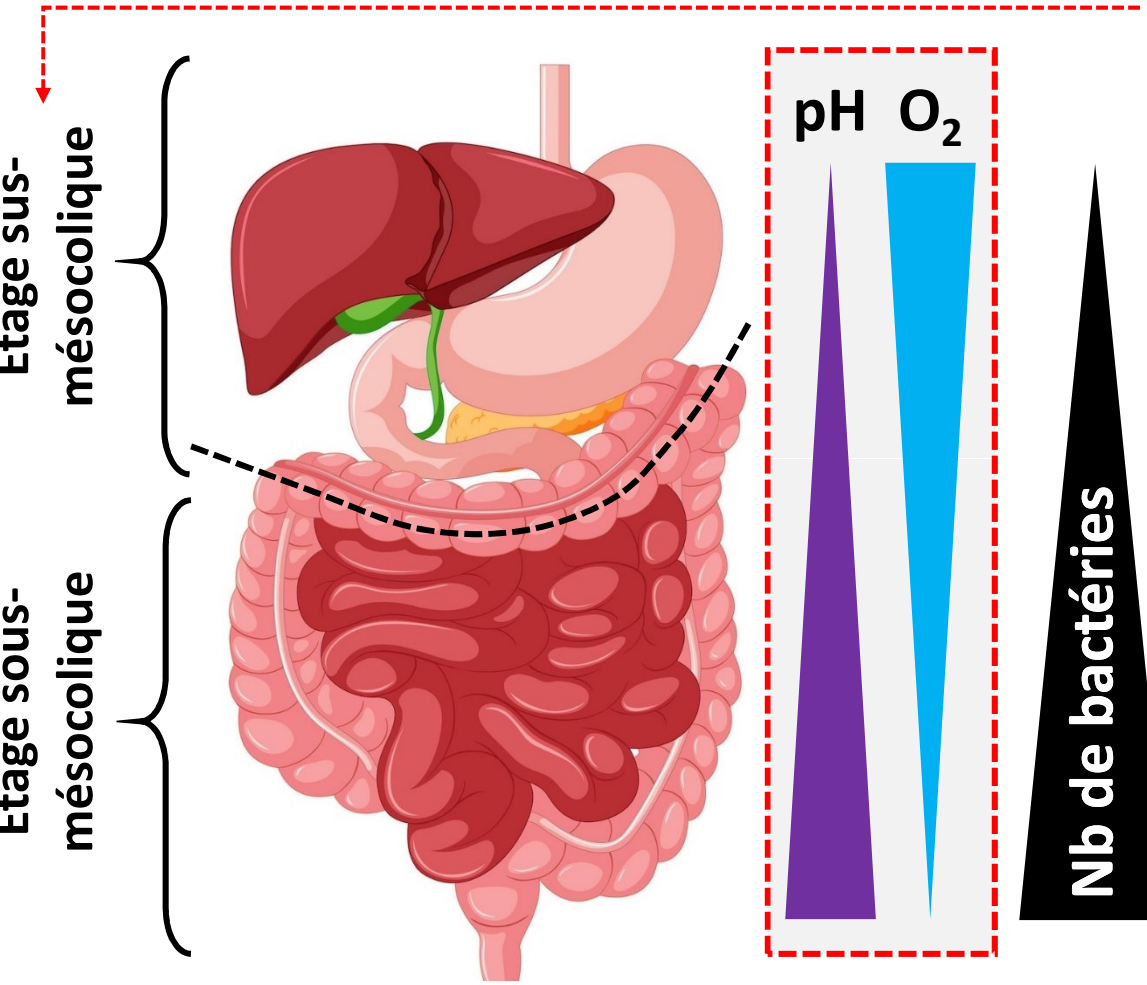
INTRODUCTION

- *Candida spp.* : 1er agent responsable des infections fongiques invasives
- **Les candidoses invasives** regroupent :
  - candidémies
  - « *deep-seated invasive infections* »
- **PPO fongiques → mortalité très élevée 50% !**
- Définition des PPO fongiques n'est pas consensuelle
- **Difficulté de faire la différence entre INFECTION et COLONISATION à *Candida* dans le péritoine !**
- **Urgence diagnostique et thérapeutique !**



Blot, *ICM* 2019
Montravers, *Clin Microbiol Infect* 2011
Dupont, *Arch Surg* 2002

PHYSIOPATHOLOGIE



Candida : levure commensale du TD ;
se développe en milieu **acide** et **aérobie**

- **Symbiose !**
- **Toute effraction du TD → présence de *Candida* dans le péritoine :**
  - *Candida albicans*
  - *Candida glabrata*
  - *Candida parapsilosis*
  - *Candida tropicalis*
  - *Candida krusei…*

Existe-t-il une réelle pathogénicité dans le péritoine ?

Sartelli, *World J Emerg Surg* 20
Bassetti, *ICM* 20

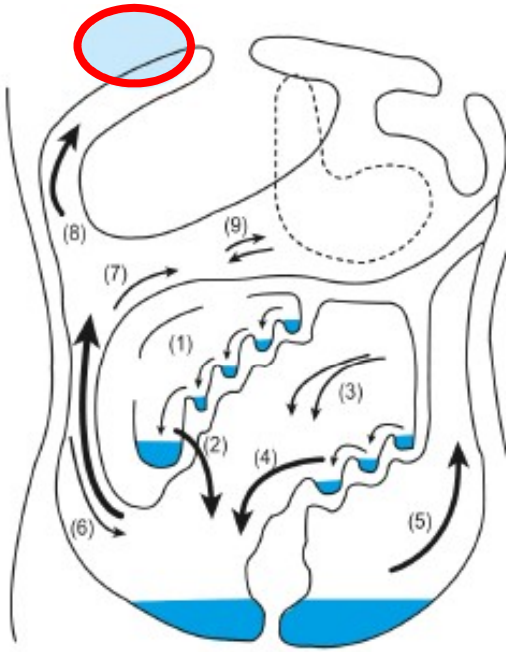
PHYSIOPATHOLOGIE

CLASSIFICATION & MÉCANISMES DE DÉFENSE

- Les péritonites sont classées en :
  - **Primaire** : sans effraction du TD **(mono-microbienne)**
  - **Secondaire** à une effraction du TD **(poly-microbienne)**

    PPO (lâchage de sutures, plaie digestive…)
  - **Tertiaire** : persistante malgré un traitement bien conduit
- Deux mécanismes de contrôle de l'infection péritonéale :
  1. visant à circonscrire l'infection
  2. *Clairance microbienne rapide par le système lymphatique :*

  courants liquidiens dirigés **vers les stomates diaphragmatiques**



→ MALADIE SYSTÉMIQUE !

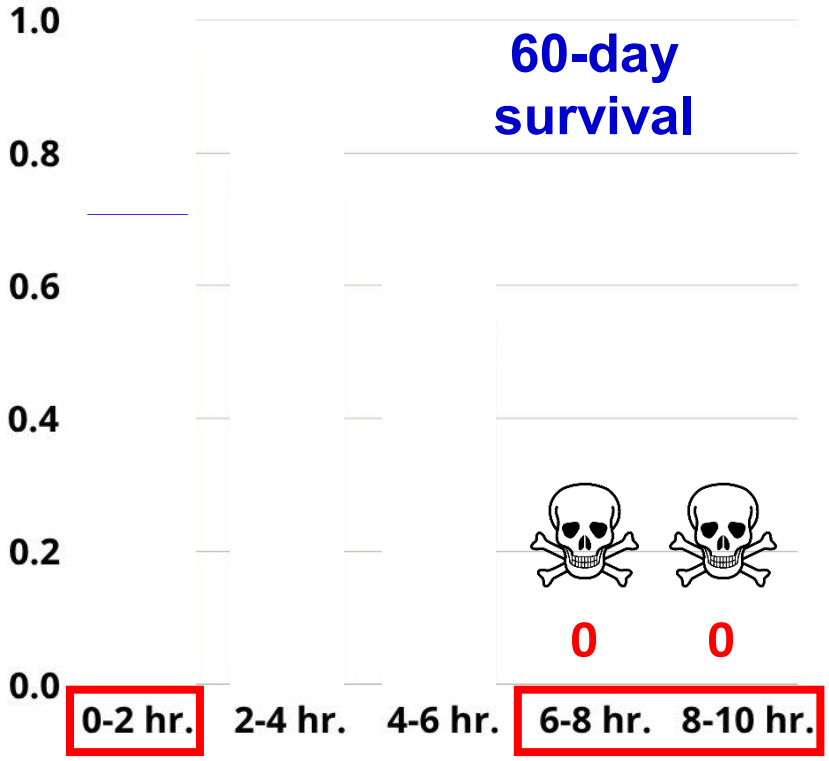
Ross, *BMJ* 201
Wittmann, *World J. Surg.* 199
Zapella, Physiologie hymaine appliquée, Arnett

CHIRURGIE

CONTRÔLE DE LA SOURCE

- **Pierre angulaire du traitement étiologique !**
- Toilette péritonéale avec lavage abondant
- Tout retard est associé à une surmortalité notamment en cas d'EDC septique !
- PPO : indications opératoires **larges** + **précoces**
- Une laparotomie « *blanche* » vaut mieux qu'un sepsis dépassé

Péritonite compliquée d'un EDC septique



Azuhata, *Crit Care* 201
Boyd-Carson, *World J Emerg Surg* 202

CHIRURGIE

PRÉLÈVEMENT PÉRITONÉAL

- Systématique
- Prendre quelques précautions :
  - ✓ Risque de contamination → acheminement rapide
  - ✓ Conserver au froid ou inoculer sur des milieux de transport
  - ✓ Un seul prélèvement en cas d'*épanchement libre*
  - ✓ Des prélèvements multiples recommandés en cas d'*épanchements cloisonnés*
  - ✓ La culture des drainages non recommandée

Risque de contamination par les flores cutanées et de l'environnement

MICROBIOLOGIE

EXAMEN DIRECT (ED) DU LIQUIDE PÉRITONÉAL À LA RECHERCHE DE LEVURES

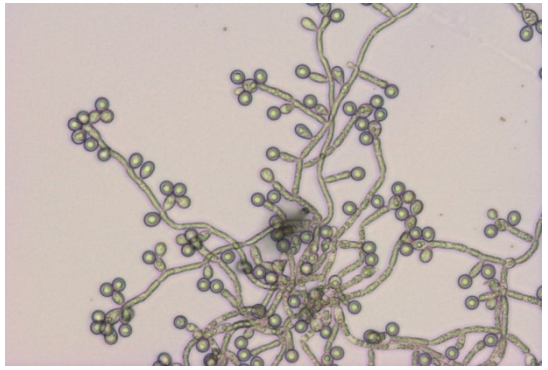
Recommandé !

- **Ne permet pas de prédire le caractère pathogène**
- Arguments d'une **infection active à *Candida*** :
  1. Présence de levures à l'ED → **inoculum fongique important**

     ED (+) *Candida* → surmortalité !
  2. Filamentation des *Candida* visible à l'ED (sauf *C. glabrata* : ne filamente pas)
- L'absence de *Candida* à l'ED n'élimine pas leur présence à la culture (mauvaise sensibilité)

Table 5. Independent Risk Factors Associated With ICU Mortality in Patients With *Candida* Peritonitis*

Variable	β (SD)†	Odds Ratio (95% CI)	*P* Valu
APACHE II score >17	3.35 (0.82)	28.4 (5.7-142.5)	<.00
Respiratory failure	2.36 (0.80)	10.6 (2.2-51.2)	.00
Upper gastrointestinal tract origin	2.05 (0.76)	7.8 (1.7-34.7)	.00
Results of DE positive for *Candida*	1.56 (0.73)	4.7 (1.2-19.7)	.02
Constant	−3.79 (0.91)	. . .	<.00

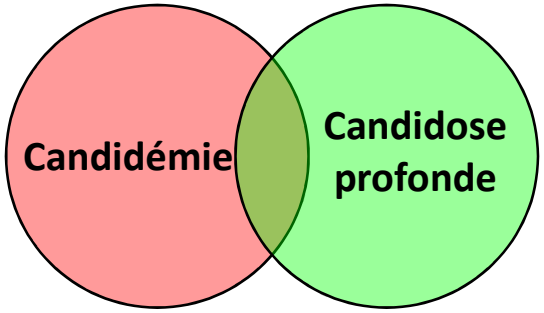


Dupont, *Arch Surg*. 2002 | Montravers, *Anaesth Crit Care Pain Med* 20

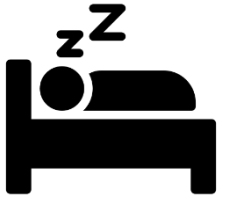
MICROBIOLOGIE

TECHNIQUES CONVENTIONNELLES

- **<u>Hémocultures (HC)</u> avant antifongiques** : **Péritonite = Maladie systémique !**
  - « standards » + « fongiques »
  - 2 ou 3 HC avec chacune **20 ml de sang**
  - Sensibilité ↗ avec :
    - ✓ *le nombre de flacons incubés*
    - ✓ *le vol sang collecté*



- Délai de positivité plus long que celui des bactéries → **prolonger les cultures !**
- L'**antifongigramme** permettra d'adapter l'antifongique probabiliste
- Nécessite 24 à 48h de plus



- **<u>Biologie moléculaire</u>** : peu appliquée aux PPO **(infection polymicrobienne)**

Cornely, *Lancet Infect Dis.* 202

BIOMARQUEURS

β-D-glucane

- **β-D-glucane** est un polysaccharide de la paroi cellulaire fongique
- *Limites* : Spécificité et VPP médiocres
- **VPN** (jusqu'à 98 %)
- **Norme fixée à 80 pg/ml**
- *Intérêts* :
  - Arrêt du traitement probabiliste
  - Suivi de l'efficacité du traitement

Les principales causes de faux positifs du -D-glucane
Hémodialyse
Bactériémies (Gram positif et négatif)
Antibiotiques (pipéracilline-tazobactam ou amox-clav)
Produits dérivés du sang (immunoglobulines, albumine, facteurs de coagulation)
Mycose sévère
Matériel contenant du glucan (compresses chirurgicales)
Manipulation excessive de l'échantillon

Benitha, *EMC* 202
Tissot, *Am J Respir Crit Care Med* 20

INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

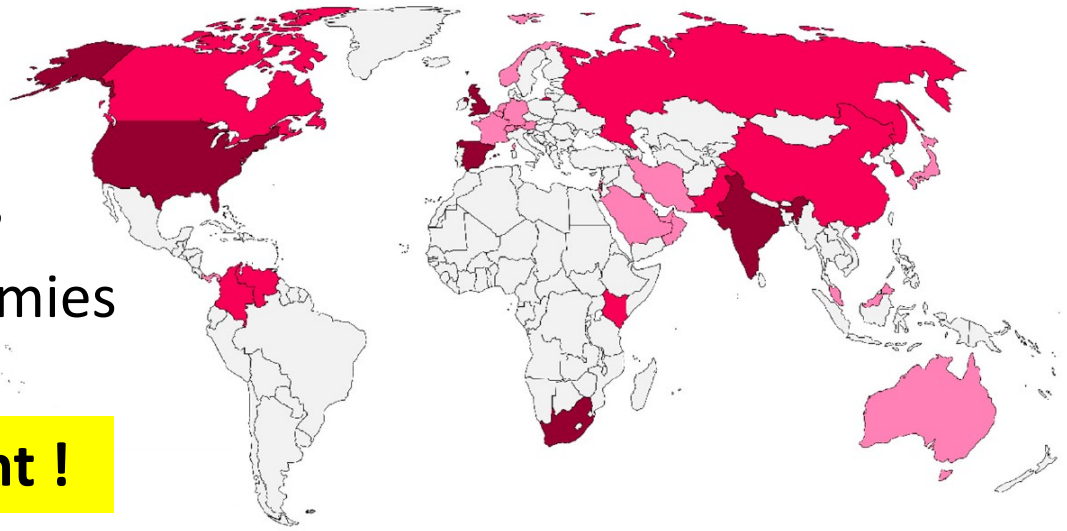
Le diagnostic des PPO à *Candida* très difficile :

- Clinique pauvre
- ED difficile et peu sensible
- Cultures lentes
- Biomarqueurs non spécifiques

INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

Antifongiques pour toutes les PPO ?

- La prescription excessive des antifongiques est **dangereuse** :
  - **Pression de sélection** : émergence d'espèces naturellement résistantes aux antifongiques de 1ère ligne (*C. glabrata, C. Krusei*)
  - **↗ du risque résistances acquises** : émergence de « difficult-to-treat *Candida* »
  - **Émergence de *C. auris* (2009) :**
    - ✓ Problème mondial de santé
    - ✓ Multirésistance aux antifongiques
    - ✓ Potentiel de provoquer des épidémies



Prescription fondée sur un raisonnement !

Schroeder, *AIC* 2020 | Lionakis, *NEJM* 202

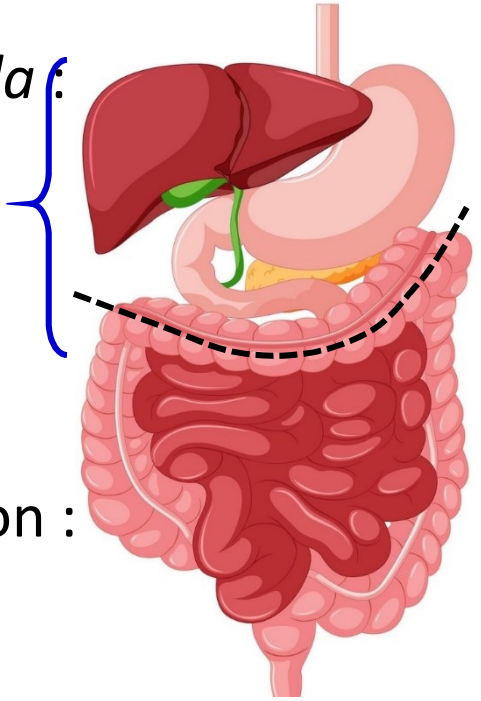
INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

- **Question 1 : Existe-t-il des facteurs de risque de levures ?**

  « **Peritonitis score** » : 4 items associés à la présence de *Candida* :

  - *sexe féminin*
  - *origine sus-mésocolique*
  - *un état de choc*
  - *une antibiothérapie antérieure (> 48h)*

¾ critères : sensibilité 84%
et une spécificité de 50%



- **Question 2 : Colonisation ou infection ?** en faveur d'une infection :
  - Présence de *Candida* à l'ED du liquide péritonéal
  - Caractère filamenteux (sauf pour *C. glabrata*)
  - Dosage du β-D-glucane > 80 pg/ml

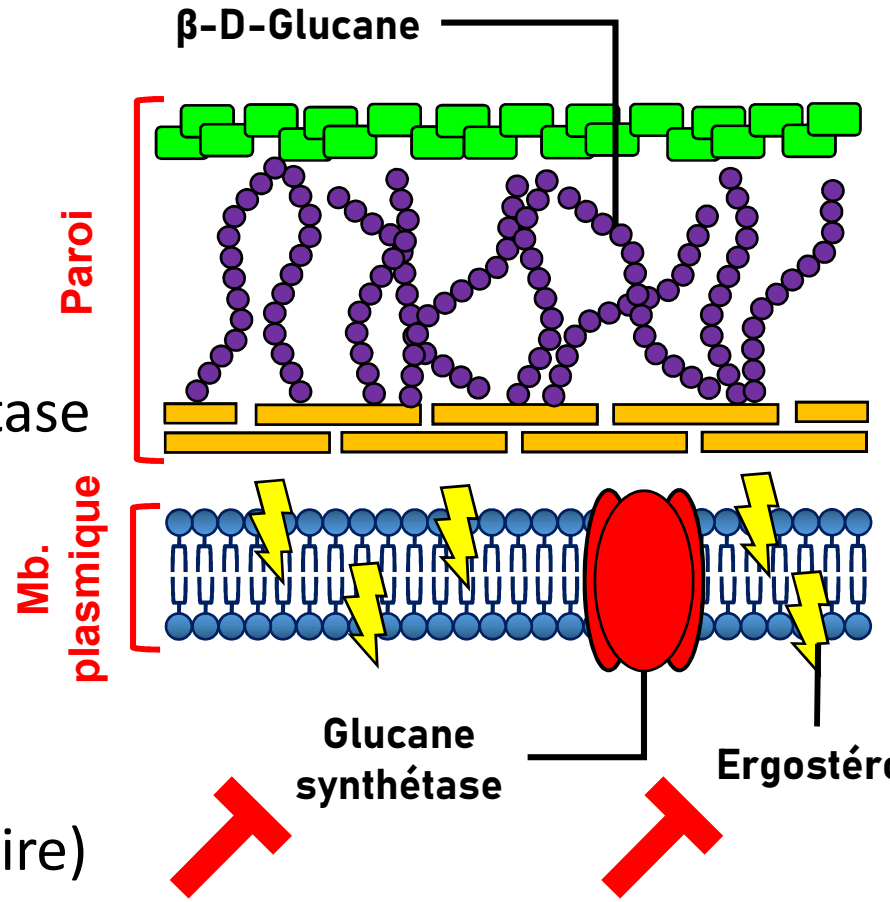
Antifongique dans l'heure
Aucun risque de « négativer » le prélèvement péritonéal

Taddei, *Antibiotics* 20
Leblanc, MAPAR 20
Dupont, Crit Care Med 20

QUEL ANTIFONGIQUE CHOISIR ?

- Les principales classes d'antifongiques :

1. **Azolés (Fluconazole) :** *fongistatique*
   - (-) cytochrome P-450 (ergostérol) → interactions
   - DDC 12 mg/kg/j puis 6 mg/kg/j
2. **Échinocandines :** *fongicides* (-) Glucane synthétase
   - **Caspofungine :**
     - DDC 70 mg DE 50 mg (si < 80 kg)
     - ou 70 mg (si > 80 kg) → ICU DDC 140 mg
   - **Anidulafungine** DDC 200 mg puis 100 mg
   - Micafungine ; Rézafungine (prise hebdomadaire)
3. **Polyènes (Amphotéricine B) :** fongicide ; toxique



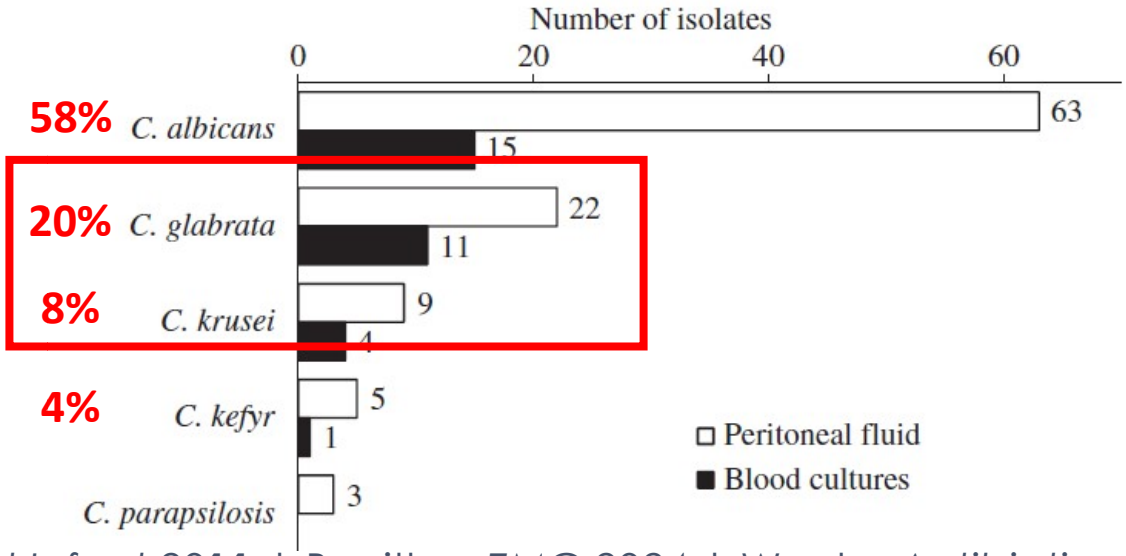
Cornely, *Lancet Infect Dis.* 202
Bailly, *Antimicrob Agents Chemother* 202
Gow, *Microbiol Spectr* 201

QUEL ANTIFONGIQUE CHOISIR ?

L'identification de l'espèce permet **le plus souvent d'adapter l'antifongique**

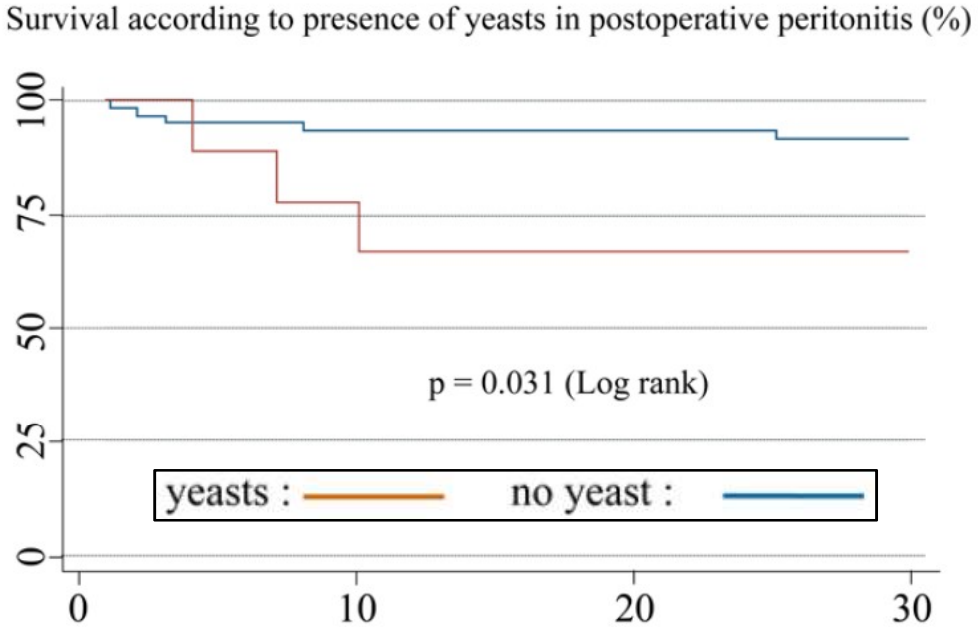
	Ampho B	Fluconazole	Voriconazole	Echinocandines
Candida albicans	S	S	S	S
Candida tropicalis	S	S/SDD	S	S
Candida parapsilosis	S	S	S	S/I
Candida krusei	S/I	R	S	S
Candida glabrata	S/I	I/R	S/I/R	S

AmarCand study (péritonites à *Candida*) : émergence d'espèces résistantes au fluconazole comme *C. glabrata* et *C. krusei*



Montravers, *Clin Microbiol Infect* 2011 | Benitha, *EMC* 2024 | Waele, *Antibiotics* 20

QUEL ANTIFONGIQUE CHOISIR ?



Mortalité plus élevée pour les <u>péritonites avec levures</u> par rapport aux péritonites sans levures

Mortalité plus importante en cas d'EDC septique associé

→ **Stratégie agressive** : **échinocandine** en empirique :

- Désescalade après identification + antifongigramme
- Arrêt si les prélèvements sont négatifs

Riché, *Clin Microbiol Infect* 200
Pappas, *CID* 20
Sartelli, *World J Emerg Surg* 20
Mazuski, *Surg Infect* 20
Montravers, *Anaesth Crit Care Pain Med* 20

QUEL ANTIFONGIQUE CHOISIR ?

POUR QUELLE DURÉE ?

- La durée n'est pas clairement établie :
  - **Si candidémie associée :** 14j à compter de la 1ère hémoculture négative
  - **PPO :** 8-14 jours
- Durée adaptée selon :
  - la qualité du **contrôle de la source**
  - et la réponse clinique
- Utiliser des biomarqueurs (β-D-glucane) pour arrêter l'antifongique

Bassetti, *ICM* 20
Sartelli, *World J Emerg Surg* 20
Rouzé, *ICM* 20
Cornely, *Clin Microbiol Infect* 20

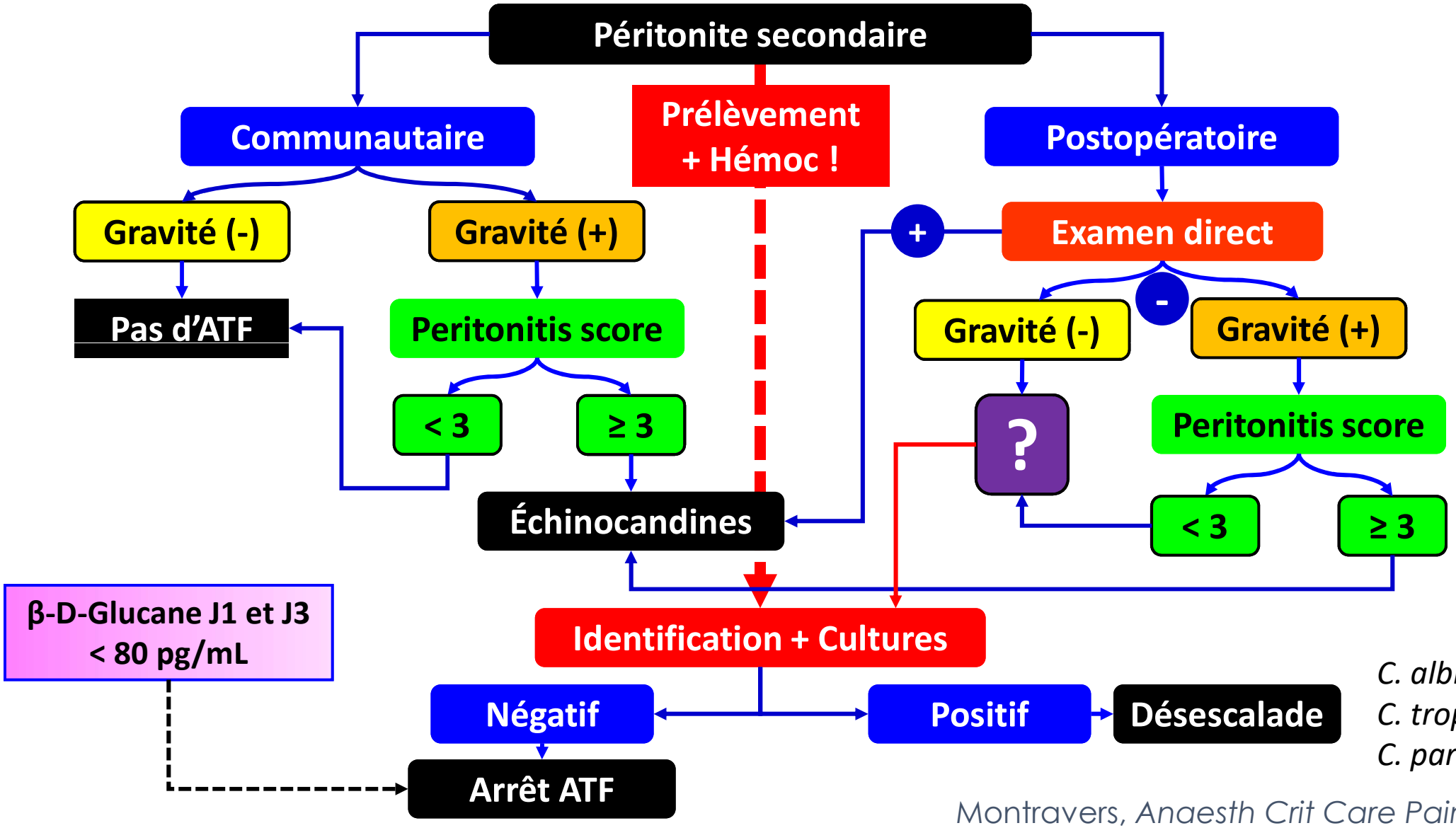
EN PRATIQUE

Indications des antifongiques dans les PPO graves

USA : IDSA 2016 / Surgical Infection Society 2017	France SFAR 2015
• **ED (+) levures** • Facteurs de risque : ✓ Perforation sus mésocolique ✓ Pancréatite aiguë nécrosante ✓ Pancréatite traitée chirurgicalement ✓ Perforations intestinales récurrentes ✓ ATB prolongée large spectre ✓ Colonisation connue à *Candida*	• **ED (+) levures** • 3 critères/4 « *Peritonitis score* » : ✓ Sexe féminin ✓ Défaillance HMD ✓ Chirurgie sus mésocolique ✓ ATB depuis > 48h

Pappas, *CID* 201
Sartelli, *World J Emerg Surg* 201
Mazuski, *Surg Infect* 201
Montravers, *Anaesth Crit Care Pain Med* 201

EN PRATIQUE

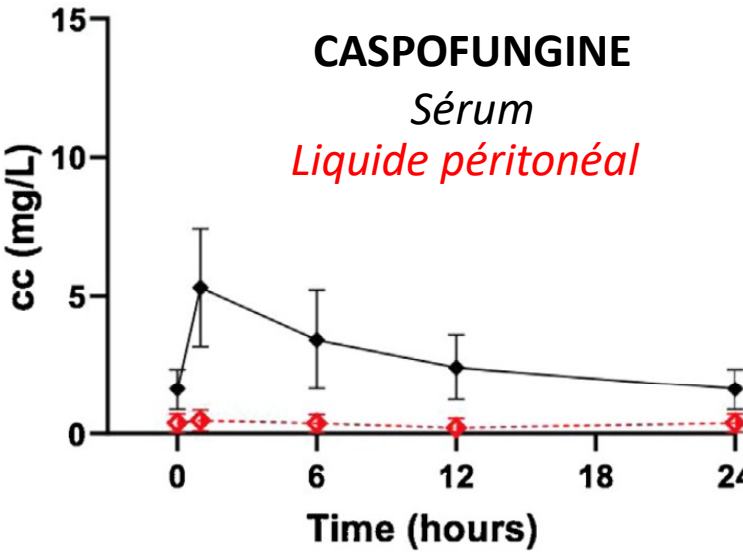


Montravers, *Anaesth Crit Care Pain Med*

EN PRATIQUE

Dans notre pratique → **Fluconazole** ; Quatre raisons :

1. ***PK*** **:** petites molécules qui pénètrent mieux que les échinocandines dans le péritoine
2. ***Écologique*** **:** P° de sélection des échinocandines
3. ***Économique*** **:** Coût !
4. **LE CHIRURGIEN EST LE MEILLEUR ANTIFONGIQUE !**



Molécule	Coût	Cure de 10j
Caspofungine 70mg	1200 DT	≈ 10000 DT
Caspofungine 50mg	950 DT	
Anidulafungine 100mg	1170 DT	≈ 13000 DT
Fluconazole 200 mg	10 DT	≈ 220 DT

Taddei, *Antibiotics* 202
Gioia, *Int J Infet Dis* 202
Felton, *Clin Microbiol Rev* 201
Shields, *Antimicrob Agents Chemother* 201

TAKE HOME MESSAGES

- L'absence d'études prospectives ne permet d'émettre des recommandations claires
- Prescrire les antifongiques pour les PPO :
  - ✓ avec signes de gravité
  - ✓ **ET** en présence de FDR
- PEC multidisciplinaire : chirurgien, microbiologiste…

RAPIDITÉ + QUALITÉ DU CONTRÔLE DE LA SOURCE

= PILIERS DE LA PEC