

Péritonites à levures

Yeast peritonitis

G. Plantefève^a, D. Chosidow^b, H. Dupont^{c,*}

^a Unité de réanimation chirurgicale, département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

^b Service de chirurgie digestive A, groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard, Paris, France

^c Unité de réanimation polyvalente, département d'anesthésie-réanimation B, hôpital Nord, CHU d'Amiens, Amiens, France

Reçu et accepté le 7 février 2004

Résumé

L'amélioration de la prise en charge des patients de réanimation a favorisé l'émergence de pathogènes tels que les levures et en particulier *Candida spp.* Bien que *Candida spp.* soit commensal du tube digestif et que sa virulence *in vitro* soit modeste, son isolement dans les prélèvements intra-abdominaux des péritonites pose problème. Entre colonisation et infection, la démonstration de la responsabilité de *Candida* dans les infections intra-abdominales est difficile à faire. Les modèles expérimentaux apportent des arguments indirects finalement peu convaincants. En revanche, plusieurs études cliniques récentes permettent de conclure à une réelle pathogénicité des *Candida* au cours des péritonites secondaires en particulier post-opératoires où il semble exister une surmortalité. Un traitement curatif anti-fongique semble se justifier au cours des péritonites postopératoires où des levures sont isolées. Les péritonites communautaires non compliquées ne semblent pas nécessiter de traitement. En traitement probabiliste, le choix de la molécule est guidé essentiellement par les pathologies sous-jacentes du patient et l'écologie locale. Le traitement définitif s'appuie sur l'espèce isolée, son profil de résistance, et les risques d'effets secondaires en particulier rénaux et hépatiques.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The improvement in critically ill patients care, induced an emergence of yeast infections, particularly those due to *Candida spp.* *Candida spp.* is commensal of the gastro-intestinal tract and presents *in vitro* a relatively low virulence. However, *Candida spp.* isolated from peritoneal sample is a real concern. The difference between colonization and clinically significant infection is difficult to assess. The results of experimental models are not convincing. Conversely, several clinical studies conclude to real pathogenicity of *Candida spp.* in secondary peritonitis, especially in post-operative peritonitis. Mortality rate seems increased when yeasts are isolated. Antifungal treatment appeared justified essentially in post-operative peritonitis. Antifungal treatment is probably not useful in uncomplicated community yeast peritonitis. The empirical treatment is guided by underlying diseases and hospital yeast ecology. The definitive treatment is adapted to yeast species, its resistance profile and risks of secondary effects especially renal and hepatic.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Péritonite secondaire ; Péritonite post-opératoire, levure ; *Candida spp.*, réanimation, mortalité, antifongique

Keywords : Secondary peritonitis; Post-operative peritonitis, yeast; *Candida spp.* intensive care unit, mortality, antifungal treatment

* Correspondance: Unité de Réanimation Polyvalente, Hôpital Nord, CHU D'Amiens, Place Victor Pochet, 80054 Amiens Cedex 1.

Adresse e-mail : dupont.herve@chu-amiens.fr (H. Dupont).

1. Introduction

Les infections intra-abdominales restent des infections fréquentes et au pronostic sévère. Les péritonites sont définies par une inflammation du péritoine. Le mécanisme de survenue de la péritonite permet de les classer et de distinguer trois entités distinctes (Tableau 1). Leurs physiopathologies, présentations cliniques et traitements diffèrent radicalement. La péritonite primaire, telle que l'infection spontanée du liquide d'ascite du cirrhotique, est une infection dite spontanée du péritoine sans effraction de la cavité péritonéale ni du tractus digestif. La péritonite secondaire regroupe l'ensemble des infections abdominales suite à une perforation du tube digestif ou à sa nécrose [1]. Enfin, la péritonite tertiaire concerne des patients avec une infection intra-abdominale sans étiologie macroscopique retrouvée mais avec la persistance de germes dans le liquide péritonéal. Essentiellement observée après une péritonite postopératoire, une pancréatite ou une nécrose digestive, sa physiopathologie reste imprécise. Elle peut survenir malgré une antibiothérapie adaptée et bien conduite.

Parmi les différents microorganismes isolés dans le liquide péritonéal des péritonites, les levures sont fréquemment retrouvées [2]. Leur rôle pathogène reste controversé et leur présence pose le délicat problème d'une colonisation source secondaire d'infection [3].

Le but de cette revue est de faire le point des données physiopathologiques, des connaissances expérimentales et cliniques sur les péritonites à levures. Existe-t-il une réelle pathogénicité des levures dans la cavité péritonéale ? Faut-il les traiter et comment les traiter ? Cette revue ne s'intéressera qu'aux péritonites secondaires ; les infections exogènes sur cathéter de dialyse péritonéale ne seront pas abordées.

2. Épidémiologie

Dans le péritoine, la présence de levures est liée à l'effraction de la barrière du tube digestif. Ainsi, les levures sont fréquemment isolées dans des prélèvements polymicrobiens

[4,5]. Parmi les différents microorganismes retrouvés, la fréquence d'isolement de levures dans le liquide péritonéal est variable d'une étude à l'autre en fonction du caractère communautaire ou postopératoire de la péritonite, de la cause initiale de la péritonite ou du terrain sous-jacent des patients. Dans une série récente, Roehrborn isole seulement 4 *Candida spp* parmi 111 isolats de péritonites (soit 4%) [6]. Dans une série française rapportant 100 péritonites postopératoires, *Candida spp* était isolé chez 23 patients soit 9,2% des microorganismes isolés [7]. Dans les infections intra-abdominales nosocomiales, *Candida spp* est un des principaux germes isolés [8]. Au total, parmi les nombreuses séries de péritonites rapportées, les levures représentent entre 1,5 et 41% des microorganismes isolés dans les prélèvements intra-abdominaux [6,7,9-11]. Dans les perforations digestives, cette fréquence dépend du niveau de la perforation. La résistance de *Candida spp* à l'acidité gastrique explique sa fréquence dans les perforations gastro-duodénales [2].

Ces levures isolées sont presque exclusivement du genre *Candida*. Avec l'augmentation de l'incidence des infections fongiques, il existe une plus grande diversité des espèces isolées (Tableau 2). *Candida albicans* est la plus fréquente [2,4,12]. Depuis une dizaine d'années, des souches de *Candida* non-*albicans* telles que *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*, *C.lusitaniae* ont émergés. Leur fréquence varie selon la population étudiée et l'écologie locale mais ces souches restent minoritaires [13].

3. Physiopathologie : données expérimentales

3.1. Virulence et pathogénicité de *Candida*

La pathogénicité des *candida* est très variable selon les souches [14]. *C.albicans* est actuellement décrit comme le plus virulent. Expérimentalement, les souches de *Candida non-albicans* sont responsables d'infections moins sévères avec une moindre morbi-mortalité chez l'animal [15]. Les facteurs de virulence des *Candida* sont encore mal connus : hyaluronidase, chondroïtine sulphotase, protéinase ou phospholipase [16].

La pathogénicité de *Candida* dans la cavité péritonéale reste incomplètement élucidée. En effet, parmi les 10^{13} agents pathogènes présents dans le tube digestif, seules quelques espèces jouent un rôle majeur dans la pathophysiologie des péritonites [17]. Expérimentalement dans le modèle de péritonite de la souris, une coinfection par *Candida* augmente le nombre d'*Escherichia coli* et de *Bacteroides fragilis* isolés [18]. De plus, la mortalité des animaux est plus importante que dans un groupe contrôle infecté par *E.coli* et *B.fragilis* sans *Candida*. Ainsi, *Candida* pourrait favoriser le passage des bactéries pathogènes du tube digestif (*E.coli* et *B.fragilis*) vers les abcès intra-péritonéaux. Dans ce même modèle expérimental, Klaerner et al ont démontré une pathogénicité synergique entre *Candida* et *E.coli*. Lorsque les

Tableau 1
Classification étiopathologique des péritonites

Péritonite primaire	Spontanée du cirrhotique Granulomateuse A pyogènes tels que streptocoque ou pneumocoque
Péritonite secondaire	Perforation du tube digestif Infection aiguë par perforation digestive (diverticulite, cholecystite compliquée, appendicite) Ischémie digestive et nécrose Post-traumatique Infection exogène par infection de cathéter de dialyse péritonéale
Péritonite tertiaire	Infections péritonéales récurrentes à germes peu pathogènes survenues après péritonite secondaire évoluée

Tableau 2

Fréquences d'isolement des différentes espèces du genre *Candida* au cours des péritonites

	Solomkin 1980 [4] n=56	Marsh 1983 [33] n=55	Calandra 1989 [24] n=19	Montravers 1996 [7] n=23	Sandven 2002 [39] n=33	Dupont 2002 [12] N=83
<i>C. albicans</i>	82	69	84	83	19	64
<i>C. glabrata</i>	20	18		4	5	14
<i>C. tropicalis</i>	5	11		4	0	2
<i>C. krusei</i>	2	1	0	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	0	4	2	2
<i>Candida spp</i>	0	33	0	0	1	4

animaux sont traités par des antifongiques adaptés, la mortalité diminue [19]. Cependant, l'absence de traitement concomitant des autres bactéries intra-péritonéales (*E.coli*) pourrait aggraver le pronostic malgré le traitement antifongique bien conduit [20]. Une des explications pourrait être une pullulation de levures après élimination des bactéries.

Ces données expérimentales chez l'animal se heurtent à des problèmes méthodologiques fondamentaux. Le modèle le plus utilisé reste celui de la péritonite de la souris par injection intra-péritonéale de *Candida*. Cependant, il est maintenant établi que ce modèle recrée non pas une péritonite mais une infection systémique par diffusion rapide des microorganismes et donc une bactériémie ou une candidémie [16,21]. Ainsi, alors que l'injection intraveineuse de 10^6 colonies formant unité (cfu) de *C.albicans* est très rapidement létale chez la souris [16], l'injection intra-péritonéale de 9.10^7 cfu ne tue aucun animal [22]. Pour créer une réelle pathologie du péritoine, les modèles nécessitent des adjuvants comme des selles animales stérilisées ou de l'hémoglobine [16]. Ces différentes techniques peuvent interférer avec les résultats. Ainsi, Klaerner et al démontrent chez la souris qu'un adjuvant intra-péritonéal (hémoglobine-mucine) induit une augmentation de mortalité. Il est vrai que ces modèles reproduisent la réalité clinique des péritonites où selles et sang sont fréquemment présents. Cependant, la pathogénicité de *Candida* paraît alors difficile à individualiser. Par ailleurs, l'injection intra-péritonéale est réalisée à l'aveugle ce qui implique un risque de lésion accidentelle du tube digestif de l'animal. Dans l'étude de Sawyer et al, les comptes de *Candida* sont peu différents que les animaux aient reçu du *Candida* dans l'inoculat ou non (10^3 contre 10^2 cfu) [20]. Une des explications est la diffusion rapide des microorganismes mais aussi une lésion du tube digestif qui entraînerait une contamination de la cavité péritonéale par *Candida*. Enfin, les études expérimentales incluent fréquemment un faible nombre d'animaux par groupe (entre 5 et 10 [20,22]) et utilisent des méthodes statistiques inadaptées comme des comparaisons par des tests paramétriques [20].

À partir des modèles animaux, la pathogénicité des levures dans les infections intra-péritonéales apparaît comme probable sans qu'aucun argument formel puisse être démontré. *Candida spp* fait partie des nombreuses espèces pathogènes responsables des péritonites secondaires. Cependant, son rôle propre n'est actuellement pas encore défini.

3.2. Colonisation et infection

Dans une cavité stérile comme le péritoine [17], l'isolement de levures n'est pas anodin. La présence de levures peut être particulièrement brève et associée à des conséquences souvent minimales [4]. Une réaction immunitaire de l'hôte permettrait une élimination des levures avant le développement de leur pouvoir pathogène responsable de véritables infections [23]. Cependant, *Candida* a aussi la capacité de perdurer dans la cavité péritonéale [24]. Est-elle pour autant capable de créer une réelle infection ? La pathogénicité de *Candida spp*, c'est à dire sa capacité à créer une réaction de l'hôte et à entraîner des « dommages » [23], est-elle suffisante ? Les modèles animaux ne permettent pas toujours de faire le lien entre cette présence de levures dans le péritoine et la morbi-mortalité de l'infection. Par exemple, dans un modèle de péritonite de la souris par injection péritonéale, Sawyer et al cherchent à démontrer l'augmentation de la gravité des infections intra-abdominales en présence de *Candida* [20]. La méthode est rigoureuse : les animaux sont infectés dans les mêmes conditions par *E.coli* + *B.fragilis*, *Candida* seul ou par un mélange de *E.coli* + *B.fragilis* + *Candida*. Dans un second temps, les animaux sont traités avec des agents spécifiquement actifs contre chaque pathogène. Que les animaux soient infectés ou non par *Candida*, ce germe est retrouvé dans le péritoine. Il existe donc une colonisation péritonéale. Sous traitement, *Candida* n'est pas éradiqué et il n'existe pas de différence de mortalité. Ainsi, la capacité de *Candida* à être pathogène n'est probablement pas uniquement liée à sa virulence propre mais à des facteurs liés à l'hôte. Expérimentalement, le TNF-alpha, la lymphotoxine-alpha, l'immunité de type Th-1 et l'activité de phagocytose des neutrophiles sont des facteurs influençant la formation et l'élimination des abcès intra-abdominaux à *C.albicans* [25]. Cliniquement, les patients neutropéniques sont plus sensibles aux infections candidosiques. Commensal du tube digestif, *Candida* a une pathogénicité augmentée en cas d'immunodépression (neutropénie), de modification importante de la microflore (antibiothérapie préalable) ou d'immaturité du tractus digestif (prématurité). Ces facteurs de l'hôte sont des déterminants du passage de la colonisation à l'infection. La distinction entre ces deux états reste subtile et, en pratique clinique quotidienne, pose de réels problèmes de décisions thérapeutiques. Le terrain du patient doit donc être intégré dans la décision de traitement [26,27].

Tableau 3

Facteurs de risque de candidoses systémiques incluant candidémie et péritonites

Facteurs majeurs	Facteurs mineurs
Index de colonisation corrigé (nombre de site colonisé $> 10^5$ cfu.ml ⁻¹ / nombre de sites prélevés) $> 0,5$	Âges (prématurés et vieillards)
Antibiothérapie à large spectre préalable	Diabète
Immunodépression dont neutropénie	Insuffisance rénale
Chirurgie abdominale lourde	Sonde vésicale
Traumatisme majeur (ISS >20)	Multiples cathéters vasculaires
Malnutrition et nutrition parentérale	Séjour en réanimation >7 jours
Score APACHE II > 20	Candidurie $> 10^5$ cfu.ml ⁻¹

4. Clinique humaine

Peu d'études cliniques se sont spécifiquement intéressées aux péritonites à levures. Cependant, à travers l'analyse des travaux sur les candidoses systémiques et sur les péritonites secondaires, différentes informations peuvent être recueillies.

4.1. Particularités cliniques

Il n'existe pas de particularité clinique à la péritonite fongique. La moyenne d'âge est comprise entre 49 et 63 ans [24,28–30]. La prédominance masculine est fréquemment décrite [2,24,28,30], sans être systématique [5]. Cependant, aucune étude n'a spécifiquement étudié ce facteur et n'en a retrouvé d'explication. Les signes cliniques de péritonite sont comparables qu'il existe ou non des levures dans le liquide péritonéal.

Certaines études se sont intéressées aux facteurs de risque d'isolement de levures dans le liquide péritonéal. L'enjeu principal est de pouvoir traiter précocement ces patients avant même d'avoir les résultats définitifs des cultures de liquide péritonéal et surtout avant de voir apparaître une infection grave.

4.2. Perforation d'ulcère gastro-duodénal

Candida spp est isolé dans 37 à 57% des péritonites par perforation d'ulcère gastro-duodénal [31,32]. Les études ont de faibles effectifs (entre 16 et 63 patients) et ont de nombreux biais méthodologiques : les patients analysés sont plus âgés, avec plus de défaillances d'organe et les prélèvements microbiologiques sont le plus souvent plurimicrobiens (culture non pure à *Candida spp*) ce qui ne permet pas de conclure sur le rôle propre des levures. Ces études concluent à une faible pathogénicité de *Candida spp*. Cependant, dans une étude récente, Shan et al ont inclus 145 patients avec une péritonite par perforation d'ulcère [2]. Soixante trois patients (43,4%) avaient une péritonite à levures. *Candida spp* était le pathogène le plus fréquemment isolé avant même les entérobactéries. La morbi-mortalité était plus importante dans le

groupe avec *Candida spp*. En analyse multivariée, le sexe masculin (OR = 3,44 (IC95% entre 1,32 et 8,98)) et un score de gravité des péritonites (score de Mannheim) au delà de 20 (OR = 6,77 (IC95% entre 2,75 et 16,67)) étaient des facteurs de risque significatifs d'isolement péritonéal de levures. L'utilisation d'anti-ulcéreux et certaines pathologies gastriques (hémorragie, ulcère ou cancer) pourraient favoriser la pullulation des levures dans le tractus digestif haut.

4.3. Infection des voies biliaires

Parmi les différents sites d'infections intra-abdominales, les voies biliaires sont responsables de 3,5 à 34,9% des infections péritonéales à levures [4,12,33]. Les facteurs de risques d'infections fongiques des voies biliaires sont comparables à ceux des autres sites. Les candidémies apparaissent rares dans les infections biliaires [34]. L'analyse précise des rares données de la littérature révèle de nombreux biais méthodologiques. Les effectifs sont réduits (entre 9 et 27 cas rapportés), les données sont essentiellement épidémiologiques et descriptives, aucune différence n'est faite entre colonisation (levure retrouvée dans le prélèvement sans réelle pathologie infectieuse active) et infection (contexte infectieux manifeste où la levure peut être impliquée) [35,36]. Les levures sont fréquemment isolées dans des prélèvements biliaires plurimicrobiens. D'autres sites distincts de l'abdomen sont fréquemment infectés par les mêmes levures. Enfin, des pathologies des voies biliaires très différentes et sans réelle similitude physiopathologique sont analysées ensemble : cholécystite aiguë, obstruction néoplasique des voies biliaires, pancréatite ou cholécystite alithiasique de réanimation. La pathogénicité propre des levures biliaires devient impossible à préciser. Malgré un traitement antifongique fréquent (19 patients sur 25 (76%) [36] et 2 sur 9 (22%) [35]) associé à une éradication systématique du foyer infectieux (cholécystectomie ou dérivation des voies biliaires), ces patients ont un pronostic sombre. La mortalité varie entre 14,3 et 44% [35,36]. Dans deux séries récentes, l'origine sus-mésocolique de la péritonite (constituée à 90% de cause biliaire) serait un facteur de risque d'isolement de *Candida* dans les prélèvements péritonéaux et un facteur de risque indépendant de mortalité des péritonites fongiques [5,12]. A la lumière de ces données éparpillées de la littérature, des études mieux construites et ciblées sur des populations à risque de réelle infection restent à faire sur les infections fongiques des voies biliaires.

5. Les levures sont-elles un facteur de morbi-mortalité dans les péritonites secondaires? (Tableau 4)

Les péritonites fongiques sont réputées être associées à une morbidité et une mortalité importante. Faute de rigueur méthodologique, aucune étude n'apporte la preuve d'une surmortalité ou d'une surmorbidité directement imputable

Tableau 4
Évaluation de la morbi-mortalité des péritonites à levures

Auteur	Type d'étude	Nombre de patients	Nombre de prélèvement monomicrobien à levures	Candidémie / métastase septique	Reprise chirurgicale	Abcès intra-péritonéaux résiduels	Mortalité globale	Devenir des patients traités
Dupont [12]	Rétrospective Péritonites levures	83	8 (10%)	9 (47%) / ?	44 (53%)	?	43 (52%)	Inchangé, 67 patients traités
Calandra [24]	Rétro+prospective Péritonites levures	19 dont 9 pancréatites	8 (42%)	4 (21%) / ?	9 (47%)	5 (26%)	7 (37%)	?
Montravers [7]	Rétrospective toutes péritonites	23	5 (22%)	?	?	?	14 (61%)	?
Sandven[39]	Prospective Péritonites levures	33	6 (18%)	2 (6%) / ?	?	?	8 (24%)	?
Solomkin[4]	Rétrospective Péritonites levures	55	10 (18%)	13 (24%) / 9 (16%)	?	?	40 (73%)	17 traités, 10 décès (59%)
Lee[32]	Rétrospective ulcères perforés	23	12 (52%)	?	?	?	5 (22%)	8 traités, 5 décès (62,5%)
Shan[2]	Rétrospective ulcères perforés	63	?	?	?	?	21 (33%)	?
Peoples[31]	Rétrospective ulcères perforés	16	10 (62,5%) avec 0 décès	?	?	?	3 (19%)	?
Alden[28]	Rétrospective Péritonites levures	16 dont 4 pancréatites	7 (44%)	4 (25%) / 5 (31%)	?	?	6 (38%)	6 (38%)
Gauzit[41]	cas témoin péritonite avec ou sans levures	91	26 (29%)	3 (3%) / ?			34 (37%)	?

aux levures. Cependant, les séries publiées apportent certains éléments de réponse. Le nombre de reprises chirurgicales, de candidémies, d'abcès intra-abdominaux secondaires sont les principaux marqueurs pertinents de morbidité. Au cours des péritonites secondaires, la nécessité d'une nouvelle reprise chirurgicale semble être augmentée dans les péritonites à levures [12]. Les péritonites secondaires associent entre 9 et 26% de bactériémies [5,7,37]. La fréquence des candidémies au cours des péritonites à levures est peu différente. Selon les études, il existe entre 0 et 32,5% de candidémies [4,5,28,30]. Les milieux de culture utilisés sont souvent peu spécifiques aux levures ce qui pourrait expliquer cette fréquence. L'isolement de levures en intra-péritonéal pourrait être un des facteurs de risque de candidémie [38]. Quelles que soient leurs étiologies, les candidémies sont associées à une morbi-mortalité élevée [34]. Au cours des péritonites, elles pourraient aggraver le pronostic [4]. Les abcès intra-abdominaux résiduels sont une des conséquences des péritonites. Dans la littérature, ces abcès ne semblent pas plus fréquents en cas d'isolement de levures. Sur une série de 16 patients atteints d'une péritonite à levures, 5 (31%) présentaient des abcès [24]. Les greffes secondaires telles que les abcès rénaux et les endophtalmies ne sont pas rares (de 16 à 26%) mais passent probablement inaperçues chez des patients de réanimation [4,12,28–30]. Sandven et al, dans une étude prospective, évaluent la fréquence d'isolement de *Candida spp* et son influence sur le devenir de 109 patients avec une péritonite par perforation du tube digestif [39]. Trente trois patients avaient un liquide péritonéal positif à levures (30,3%). La mortalité des patients avec candidose péritonéale était plus importante que celle des patients sans candidose péritonéale (Odds Ratio = 11,5 avec un IC95% entre 2,3 et 58,6). De plus, les durées de cathétérisme veineux central, de ventilation mécanique et de séjour en réanimation étaient plus longues dans le groupe avec levures. Malheureusement, cette étude présente de nombreuses lacunes méthodologiques : absence de calcul d'effectif, gravité des patients non précisée, interruption de l'étude avant d'atteindre les 120 patients initialement prévus. Dans une autre série incluant 25 patients décédés en réanimation de sepsis intra-abdominal, 10 (68%) présentaient une péritonite à *Candida spp* et 54% étaient traités par amphotéricine B [40]. Cette étude plaide en faveur de la gravité des péritonites fongiques. Cependant, il existe de nombreux facteurs confondants : maladies sous-jacentes, gravité extrême avec défaillances d'organes. Sur 100 péritonites post-opératoires, Montravers et al retrouvent 23 péritonites fongiques avec une mortalité plus élevée (61% contre 32%, $p < 0,05$) [7]. Cependant, alors que l'isolement de levures dans le liquide péritonéal était associé à une surmortalité en analyse univariée, ce facteur n'était pas significatif en analyse multivariée. Une série récente portant sur 145 péritonites secondaires par perforation d'ulcère gastro-duodénal, Shan et al retrouvent une surmortalité lorsque le liquide péritonéal est positif à levures (33,3%) en comparaison avec les patients sans levures isolées (14,6%) [2]. Dans une étude en cours de publication, 91 patients avec une

péritonite à levures étaient appariés à 168 patients contrôles sur le caractère communautaire ou nosocomial de la péritonite, le score IGSII le jour de la chirurgie, l'âge et l'année d'hospitalisation [41]. Il n'existe pas de différence de mortalité entre les deux groupes (37% avec levures contre 26% dans le groupe contrôle, $P = 0,077$). Dans le sous-groupe des péritonites communautaires, l'isolement de levures n'influence ni la morbidité ni la mortalité. Parmi les péritonites post-opératoires, l'isolement de levures dans la cavité péritonéale était un facteur indépendant de mortalité en analyse multivariée [41]. De plus, les péritonites post-opératoires à levures étaient plus souvent réopérées, avaient une durée de ventilation et de séjour en réanimation plus longue. Le traitement par antifongiques ne semblait pas modifier l'évolution. Ce dernier critère est probablement le plus pertinent dans la démonstration d'une surmortalité liée aux levures. En effet, bien que ces études apportent de réels arguments pour une association entre la présence de levures péritonéales et des complications post-opératoires voire une surmortalité, aucune ne parvient à démontrer un lien de causalité direct. L'étude idéale devrait être prospective, randomisée, en double aveugle et multicentrique en testant l'effet du traitement antifongique contre placebo dans une population sélectionnée de péritonite à levures. Une des preuves de la pathogénicité des levures isolées dans le péritonite, reste l'amélioration puis la guérison par éradication des levures chez des patients traités. Dans la littérature, l'effet des traitements antifongiques sur l'évolution des patients est difficile à analyser : études rétrospectives dont l'objectif principal n'est pas l'efficacité du traitement, critères de mise en route du traitement non décrits et non homogènes d'une étude à l'autre, molécules, doses et durée des traitements utilisées différentes. Enfin, il faut pouvoir démontrer une éradication des levures sous traitement. Certaines études ne montrent aucun gain de survie sous traitement [29]. Dans l'analyse rétrospective de 83 péritonites à *Candida spp*, un traitement antifongique adapté était prescrit chez 81% des patients décédés et 80% des survivants ($p = 0,87$) [12]. Parmi 23 patients avec *Candida spp* isolé dans le liquide péritonéal après perforation d'ulcère gastro-duodénal, 100% des patients non traités par antifongique survivent contre 37,5% sous traitement [32]. Quelques rares études argumentent pour une amélioration du pronostic des péritonites fongiques lorsqu'un traitement adapté est instauré. Ainsi, 74% des patients chez qui *Candida spp* était isolé dans le péritoine ne s'améliorent pas sans la mise en route d'un traitement antifongique [7].

6. Traitements

6.1. Faut-il traiter les levures intra-péritonéales ?

Parmi les différentes études, de nombreux patients non traités et survivants reposent le problème de la colonisation/infection et de la réelle pathogénicité de *Can-*

didia spp. L'efficacité et la qualité du traitement chirurgical sont probablement l'un des principaux facteurs confondants. Comme dans la plupart des péritonites secondaires sans défaillance d'organe, le geste chirurgical est le principal traitement. L'antibiothérapie antifongique est probablement inutile [42]. Ainsi, les recommandations américaines de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) suggèrent de ne pas traiter les péritonites fongiques non sévères, chez des sujets sans maladies sous-jacentes en particulier sans facteur d'immunodépression et en dehors d'un contexte nosocomial [27,42].

Afin de distinguer les patients avec une colonisation péritonéale à levures (sans nécessité de traitement) et les patients infectés (pour lesquels le traitement est indiqué), certains ont proposé une quantification de l'inoculum [24]. Pour d'autre, l'isolement de levures à l'examen direct du liquide péritonéal pourrait prédire une réelle infection fongique [5]. Sur 83 patients avec une péritonite à *Candida spp.*, les 30 patients avec un examen direct du liquide péritonéal positif à levure étaient plus souvent repris au bloc opératoire et avaient une surmortalité comparés aux patients à examen direct négatif (73 contre 40% de mortalité respectivement, $p = 0,003$) [5]. Cependant, la réalisation pratique de cet examen est parfois difficile à obtenir et sa fiabilité est variable selon les laboratoires [43]. La difficulté de distinguer la colonisation de l'infection impose de développer des moyens diagnostiques pertinents. L'utilisation de Polymerase Chain Reaction (PCR) a obtenu de bons résultats dans le diagnostic d'infection fongique systémique de l'immunodéprimé [44]. Cette technique n'a pas été validée dans les péritonites. De plus, la problématique principale dans les péritonites fongiques n'est pas de détecter les levures mais plutôt de cerner leur pouvoir

pathogène en distinguant la colonisation de l'infection. La sérologie *Candida* pourrait détecter les patients colonisés mais sans infection invasive. En revanche, la présence d'antigène *Candida* serait un marqueur d'infection [45].

Au cours des péritonites post-opératoires, la précocité du traitement et le caractère adapté de l'antibiothérapie probabiliste influencent le pronostic [7]. Au cours des péritonites fongiques, aucune étude ne permet de l'affirmer. Cependant, la recherche de population à risque de développer une péritonite fongique semble intéressante afin d'instaurer un traitement précoce. Les facteurs de risques d'infections candidosiques systémiques (candidémie) ont été parfaitement décrits : neutropénie et immunodépression, malnutrition, alcoolisme, diabète, antibiothérapie préalable, contexte de chirurgie abdominale lourde (Tableau 3) [3,4,28]. Dans les péritonites fongiques, une seule étude a permis d'isoler quatre facteurs de risques : le genre féminin, l'origine sus-mésocolique de la péritonite, la défaillance hémodynamique et la prise d'antibiotique au moins 48 heures avant le début de la péritonite [5]. Après une analyse multivariée sur une cohorte rétrospective, ces facteurs de risques ont été validés chez 57 patients en prospectif. La présence de ces quatre critères a une sensibilité et une valeur prédictive positive de 100%. L'application de ce score pourrait permettre la détection précoce des patients infectés à levures afin de débiter dès la chirurgie un traitement antifongique.

Lorsque la péritonite se complique d'une candidémie, le traitement antifongique est indiqué [27]. Chez 51 patients présentant une péritonite fongique avec candidémie, la mortalité passe de 80,5% en l'absence de traitement (ou traitement inadapté) à 33,3% sous amphotéricine B [46].

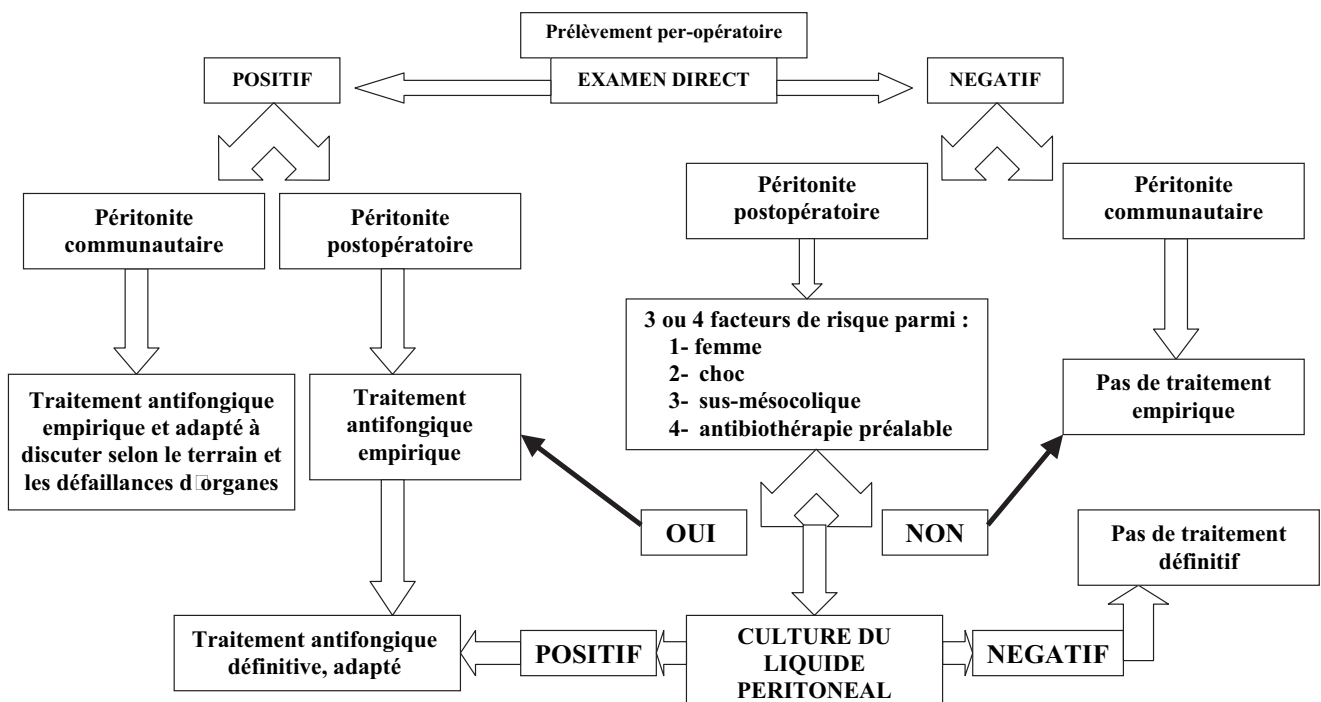


Fig. 1. Algorithme de prise en charge des péritonites à levures [8,15,60].

Lorsque le patient a reçu un agent immunosuppresseur (néoplasie ou transplantation d'organe), le traitement des levures isolées dans le péritoine est indiqué [42]. Une différence d'attitude paraît devoir être adoptée selon le caractère communautaire ou post-opératoire de la péritonite. Il n'existe pas de preuves d'un bénéfice du traitement antifongique dans les péritonites communautaires avec isolement de levures péritonéales [41]. Lorsque ces péritonites communautaires se compliquent avec des reprises chirurgicales itératives et surtout des défaillances d'organe, le traitement antifongique pourrait se justifier [42]. En résumé, un algorithme de prise en charge des péritonites peut être proposé (Figure 1).

6.2. Une prophylaxie se justifie-t-elle ?

Le pronostic péjoratif des infections fongiques a incité certains auteurs à préconiser un traitement antifongique prophylactique visant à diminuer les infections sévères (candidose invasive) et secondairement la mortalité. L'utilisation d'un score de colonisation a été développé pour sélectionner les patients de réanimation qui pourraient bénéficier d'une prophylaxie. L'index de colonisation corrigé décrit par Pittet et al (nombre de sites colonisés à plus de 10^5 cfu.ml⁻¹ / le nombre de sites prélevés) est un facteur de risque indépendant d'infection invasive à *Candida* [47]. Sa validité, son intérêt et son application pratique restent controversés. En effet, seule une analyse *post-hoc* a permis d'isoler ce facteur [47]. De plus, la numération exacte des levures est un travail fastidieux et difficile à réaliser en pratique. Enfin, l'index de colonisation « brut » (nombre de sites colonisés / le nombre de sites prélevés) n'a jamais été validé. Sur des populations ciblées à haut risque d'infection fongique, un traitement antifongique prophylactique pourrait réduire les colonisations et les candidoses invasives [48]. Chez 49 patients avec une péritonite par perforation digestive ou lâchage d'anastomose, l'administration de 400 mg/j de fluconazole contre placebo permet de diminuer le nombre de péritonite secondaire à levures de 35% (7 patients sur 20 dans le groupe placebo) à 4% (1 patient sur 23 dans le groupe fluconazole, $p = 0,02$) [49]. Cette étude a une méthodologie rigoureuse. Cependant, son biais principal est la définition de l'infection péritonéale à levures qui pouvait être faite sur le liquide de drainage abdominal. Néanmoins, il existe une diminution de la colonisation mais sans réduction du nombre de candidémies. Aucune étude n'a démontré de gain en mortalité. Par ailleurs, les modalités précises d'administration (molécule, dose, voie d'administration, durée) du traitement restent à déterminer afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque.

6.3. Quelle(s) molécule(s) utiliser ?

Le désoxycholate d'amphotéricine B est l'une des plus anciennes molécules disponibles pour le traitement des candidoses. Actuellement, le développement des dérivés azolés

moins toxiques et de nouvelles classes médicamenteuses comme les échinocandines facilite le traitement. Aucune étude n'a démontré une quelconque supériorité d'une molécule sur une autre dans l'indication très spécifique de la péritonite à levure. Le choix se porte donc à l'aide d'arguments indirects : résultats des études sur les candidémies du sujet non-neutropénique, mycologie fondamentale des profils de résistances, écologie locale hospitalière et effets secondaires des molécules.

6.3.1. Amphotéricine B

L'amphotéricine B (Fungizone®) est une molécule antifongique à très large spectre. Toutes les levures impliquées dans les péritonites sont sensibles à cette molécule. En se complexant aux constituants membranaires des levures, l'amphotéricine B engendre des troubles de la perméabilité entraînant la mort de la cellule. Un des obstacles à son utilisation est la fréquence des effets secondaires. Vingt-pour-cent des patients traités présentent une réaction toxique dominée par la fièvre, des frissons, une tachycardie et une hypotension artérielle. Ces réactions sont d'autant plus fréquentes que les patients sont neutropéniques. La toxicité rénale est représentée par une tubulopathie avec pertes de potassium et de magnésium. Près de 80% des patients présentent cette atteinte rénale dont la gravité est dépendante du terrain sous-jacent et donc variable d'un patient à l'autre. Les formes galéniques lipidiques (Abelcet®) et liposomiales (Ambisome®) sont moins toxiques mais ne semblent pas plus efficaces malgré la possibilité d'augmentation des posologies.

6.3.2. 5-fluycytosine (Ancotil®)

Cette molécule est une pyrimidine fluorée se comportant comme un anti-métabolite de la cytosine. C'est un fongistatique dont le spectre d'activité inclut les levures impliquées dans les péritonites. Cependant, les échecs constatés au cours des traitements des candidémies, la survenue rapide de résistance en monothérapie et des effets secondaires sévères (hépato et myélotoxicité) incitent à ne pas utiliser cette molécule dans les péritonites à levures. Malgré l'absence de preuve, le consensus allemand suggère l'utilisation d'une bithérapie fluconazole-fluycytosine pour le traitement curatif des péritonites candidosiques [50].

6.3.3. Les dérivés azolés

Parmi les azolés, trois molécules sont utilisables. Le fluconazole (Triflucan®) apparaît être la molécule de choix dans le traitement des péritonites à levures. Cependant, aucune étude n'en apporte la preuve. Une série portant sur 25 patients avec une péritonite à levures (*Candida spp*) a analysé l'efficacité du fluconazole en prospectif. Le taux de guérison était de 88% (22 patients) [30]. Aucun effet secondaire majeur n'était constaté. Malheureusement, l'étude n'était pas contrôlée, elle incluait des patients sans péritonite (une pancréatite aiguë, 5 infections ORL, un abcès de paroi, une

pneumopathie) et les doses de fluconazole étaient faibles (200 à 400 mg/j). Dans une autre étude non contrôlée, Mikamo et al administrent 200 à 400 mg/j de fluconazole pendant 7 à 70 jours à 38 patientes pour une péritonite pelvienne à *Candida spp* [51]. Le taux d'éradication est de 76,9% pour *Candida albicans* et 37,5% pour *Candida non-albicans*. Bien que la sensibilité de *Candida spp* puisse varier en fonction des souches, le fluconazole reste le plus souvent efficace dans les péritonites. Deux principales souches de *Candida* posent problème. *Candida glabrata* est de sensibilité diminuée au fluconazole et impose, en pratique clinique, une augmentation des doses (800 mg/j chez l'adulte). *Candida krusei* est résistant au fluconazole. Pour les souches sensibles, les doses de fluconazole recommandées sont de 800 mg/j en une seule injection le premier jour puis de 400 mg/j les jours suivants (une seule injection). La durée de traitement des péritonites à levures reste une grande inconnue. Aucune étude de la littérature ne permet de recommander une durée précise. Les durées rapportées vont de 7 à 89 jours [12,28,30,33]. Les données de l'AMM recommandent une durée de trois semaines pour les formes «sévères» d'infection candidosique. Cependant, au cours des candidémies, les durées de traitement sont de 11 à 18 jours [52,53]. Une durée de 10 à 15 jours paraît raisonnable. Le peu d'effets secondaires du fluconazole et son faible coût favorisent son utilisation. L'évolution du patient sous traitement est le principal indicateur de l'arrêt du traitement. L'échec se solde généralement par une nécessité de reprise chirurgicale ou de drainage percutané d'un abcès intra-abdominal.

L'itraconazole (Sporanox®), actuellement utilisable en intra-veineux, apparaît plus efficace sur *Candida krusei* naturellement résistant au fluconazole.

Enfin, le voriconazole (Vfend®) est un dérivé azolé de nouvelle génération. Ses indications comprennent le traitement des infections graves dues à *Candida spp* résistants au fluconazole, y compris *Candida krusei*. Il n'existe aucune donnée spécifique sur les péritonites à levures et l'efficacité du voriconazole.

6.3.4. *Eichinocandines*

Il s'agit d'une nouvelle classe d'antifongiques dont une seule molécule est actuellement disponible (caspofungine, Cancidas®). Fongicides, ils inhibent la synthèse protéique indispensable à la formation de la paroi fongique. Récemment, la caspofungine (Cancidas®) a démontré son intérêt dans le traitement des candidémies. Son efficacité est comparable à celle de l'amphotéricine B mais avec des effets secondaires moins fréquents et moins sévères [53]. Parmi le sous-groupe de patients candidémiques à point de départ péritonéal (péritonite et abcès intra-abdominal), la réponse à la caspofungine était de 91,6% et de 58,8% pour l'amphotéricine B. Actuellement, la caspofungine a l'AMM en première ligne dans les candidémies chez le sujet non-neutropénique (et en seconde ligne dans les infections aspergillaires réfractaires à l'amphotéricine B). Sa prescrip-

tion dans les péritonites à levures se fait donc hors AMM. Le coût du traitement reste très élevé.

La place des nouvelles molécules comme le voriconazole et la caspofungine reste à définir dans le cadre des péritonites à levures. L'émergence d'infections à *Candida non albicans* parfois résistant au fluconazole pourrait favoriser leur utilisation. En fonction des données de l'écologie locale, leur utilisation en probabiliste pourrait être indiquée. D'autres indications pourraient être envisagées comme les échecs de traitement par fluconazole. Des études ciblées sur les péritonites à levures restent nécessaires. Actuellement, une utilisation raisonnée au cas par cas reste la règle.

Un des obstacles au choix de la meilleure molécule est la difficulté de prédire l'efficacité *in vivo* des traitements antifongiques. Les tests *in vitro* de sensibilité ne sont pas réalisés dans tous les laboratoires et ne sont standardisés que depuis peu [54]. De plus, les facteurs confondants liés à l'hôte tels que l'immunodépression ont un impact difficile à évaluer. En pratique, dans les infections intra-abdominales, l'identification de la levure incriminée est indispensable afin d'adapter le traitement chez les espèces moins sensibles au fluconazole (*Candida glabrata* et *krusei*). Un antifongogramme ne semble pas indispensable sauf en cas de candidémie, de terrain particulièrement fragile (neutropénie ou autres immunodépressions sévères), d'échec du traitement, de défaillance d'organe ou de traitement préalable par dérivés azolés. Une porte d'entrée abdominale est un facteur de risque d'échec du traitement curatif de candidémie.

7. Conclusion

Entre colonisation et infection, la responsabilité de *Candida* dans les infections intra-abdominales est difficile à démontrer. Les modèles expérimentaux n'apportent pas des arguments convaincants. En revanche, plusieurs études cliniques récentes permettent de penser que *Candida* joue un rôle pathogène au cours des péritonites secondaires. Il semble exister une surmortalité dans les péritonites à levures. Dès lors, un traitement curatif anti-fongique semble se justifier au cours des péritonites postopératoires à levures. En revanche, les péritonites communautaires non compliquées ne semblent pas nécessiter de traitement. En traitement probabiliste, le choix de la molécule est guidé essentiellement par les pathologies sous-jacentes du patient et l'écologie locale. Le traitement définitif s'appuie sur l'espèce isolée, son profil de résistance, et les risques d'effets secondaires du traitement.

Références

- [1] Marshall J, Spencer-Netto F. Secondary bacterial peritonitis. *Prob Gen Surg* 2002;19:53–64.
- [2] Shan YS, Hsu HP, Hsieh YH, Sy ED, Lee JC, Lin PW. Significance of intraoperative peritoneal culture of fungus in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2003;90:1215–9.

- [3] Eggimann P, Pittet D. Candidoses en réanimation. *Réanimation* 2002; 11:209–21.
- [4] Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980;88:524–30.
- [5] Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003;31:752–7.
- [6] Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki P, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1513–9.
- [7] Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486–94.
- [8] Sawyer RG, Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Pruett TL. Implications of 2,457 consecutive surgical infections entering year 2000. *Ann Surg* 2001;233:867–74.
- [9] Mosdell D, Morris D, Voltura A, Pitcher D, Twiest M, Milne R, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214: 543–9.
- [10] Sawyer R, Rosenlof L, Adams R, May A, Splenger M, Pruett T. Peritonitis into the 1990s : changing pathogens and changing strategies in the critically ill. *Am Surg* 1992;58:82–7.
- [11] Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:24–32 Peritonitis Study Group.
- [12] Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002;137:1341–6 discussion 47.
- [13] Gauzit R, Cohen Y, Dupont H, Hennequin C, Montravers P, Timsit JF, et al. Infections by *Candida* sp. in intensive care. Survey of French practices. *Presse Med* 2003;32:440–9.
- [14] San-Blas G, Travassos LR, Fries BC, Goldman DL, Casadevall A, Carmona AK, et al. Fungal morphogenesis and virulence. *Med Mycol* 2000;38(Suppl 1):79–86.
- [15] Anaissie E, Hachem R, Kt-U C, Stephens LC, Bodey GP. Experimental hematogenous candidiasis caused by *Candida krusei* and *Candida albicans*: species differences in pathogenicity. *Infect Immun* 1993;61: 1268–71.
- [16] Joly V, Yeni P. Chapter 77 : Rodent models of *Candida* sepsis. In: Press A, editor. *Handbook of animal models of infection*. 1999. p. 649–55.
- [17] Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C. The pathobiology of peritonitis. *Gastroenterology* 1998;114:185–96.
- [18] Sawyer RG, Adams RB, May AK, Rosenlof LK, Pruett TL. Development of *Candida albicans* and *C. albicans*/*Escherichia coli*/*Bacteroides fragilis* intraperitoneal abscess models with demonstration of fungus-induced bacterial translocation. *J Med Vet Mycol* 1995;33:49–52.
- [19] Sawyer RG, Adams RB, Rosenlof LK, May AK, Pruett TL. Effectiveness of fluconazole in murine *Candida albicans* and bacterial *C. albicans* peritonitis and abscess formation. *J Med Vet Mycol* 1995;33: 131–6.
- [20] Sawyer RG, Adams RB, Rosenlof LK, May AK, Pruett TL. The role of *Candida albicans* in the pathogenesis of experimental fungal/bacterial peritonitis and abscess formation. *Am Surg* 1995;61:726–31.
- [21] Dupont H, Montravers P. Chapter 21 : Rat polymicrobial peritonitis infection model. In: Press A, editor. *Handbook of animal models of infection*. 1999. p. 189–94.
- [22] Klaerner HG, Uknis ME, Acton RD, Dahlberg PS, Carlone-Jambor C, Dunn DL. *Candida albicans* and *Escherichia coli* are synergistic pathogens during experimental microbial peritonitis. *J Surg Res* 1997; 70:161–5.
- [23] Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection, and disease. *Infect Immun* 2000;68:6511–8.
- [24] Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *The Lancet* 1989;2:1437–40.
- [25] Vonk AG, Netea MG, van Krieken JH, van der Meer JW, Kullberg BJ. Delayed clearance of intraabdominal abscesses caused by *Candida albicans* in tumor necrosis factor- α - and lymphotoxin- α -deficient mice. *J Infect Dis* 2002;186:1815–22.
- [26] Edwards Jr JE, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis*, 25. 1997. p. 43–59.
- [27] Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dis-
mukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:662–78.
- [28] Alden SM, Frank E, Flancbaum L. Abdominal candidiasis in surgical patients. *Am Surg* 1989;55:45–9.
- [29] Bayer AS, Blumenkrantz MJ, Montgomerie JZ, Galpin JE, Coburn JW, Guze LB. *Candida* peritonitis. Report of 22 cases and review of the English literature. *Am J Med* 1976;61:832–40.
- [30] Kujath P, Lerch K. Secondary mycosis in surgery: treatment with fluconazole. *Infection* 1989;17:111–7.
- [31] Peoples JB. *Candida* and perforated peptic ulcers. *Surgery* 1986;100: 758–64.
- [32] Lee SC, Fung CP, Chen HY, Li CT, Jwo SC, Hung YB, 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* 2002;44:23–7.
- [33] Marsh P, Tally F, Kellum J, Callow A, Gorbach S. *Candida* infections in surgical patients. *Ann Surg* 1983;198:42–7.
- [34] Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003.
- [35] Morris AB, Sands ML, Shiraki M, Brown RB, Ryczak M. Gallbladder and biliary tract candidiasis: nine cases and review. *Rev Infect Dis* 1990;12:483–9.
- [36] Diebel LN, Raafat AM, Dulchavsky SA, Brown WJ. Gallbladder and biliary tract candidiasis. *Surgery* 1996;120:760–4 discussion 64–5.
- [37] Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of bloodstream infection on outcomes among infected surgical inpatients. *Ann Surg* 2001;233:549–55.
- [38] Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997;23:317–25 Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research.
- [39] Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002;30:541–7.
- [40] Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. *Can J Surg* 1986;29:247–50.
- [41] Gauzit R, Veber B, Dupont H, Montravers P, Blin P, Esnault Y, et al. *Candida* spp a-t-il un rôle pathogène dans les péritonites communautaires ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21S2:R200.
- [42] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37: 997–1005.
- [43] Dupont H. Infections fongiques en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 2001;20:413–7.

- [44] Morace G, Pagano L, Sanguinetti M, Posteraro B, Mele L, Equitani F, et al. PCR-restriction enzyme analysis for detection of *Candida* DNA in blood from febrile patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol* 1999;37:1871–5.
- [45] Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(Suppl 1):11–9.
- [46] Solomkin JS, Flohr AM, Simmons RL. Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg* 1982;117:1272–5.
- [47] Pittet D, Monod M, Suter P, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751–8.
- [48] Winston D, Pakrasi A, Busuttill R. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. *Ann Intern Med* 1999;131:729–37 A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
- [49] Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu M, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066–72.
- [50] Buchner T, Fegeler W, Bernhardt H, Brockmeyer N, Duswald KH, Herrmann M, et al. Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:337–52.
- [51] Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, Tamaya T. Current status and fluconazole treatment of pelvic fungal gynecological infections. *Chemotherapy* 2000;46:209–12.
- [52] Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994;331:1325–30 Candidemia Study Group and the National Institute.
- [53] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020–9.
- [54] Rex J, Pfaller M, Galgiani J, Bartlett M, Espinel-Ingroff A, Ghanoun M, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. *Clin Infect Dis* 1997;24:235–47.