

## Les infections à levures en réanimation

T. Clavier, A. Lefevre-Scelles, B. Veber

*Pôle Réanimation Anesthésie Samu, CHU de Rouen, 1 rue de Germont, Rouen*

Auteur correspondant: B. Veber, 02 32 88 82 92, [Benoit.Veber@chu-rouen.fr](mailto:Benoit.Veber@chu-rouen.fr)

### Points essentiels

- L'infection à *Candida spp.* est la plus fréquente des infections à levures en réanimation.
- L'incidence des candidémies en réanimation est en augmentation ces 10 dernières années, atteignant 7 pour 1000 patients.
- La physiopathologie passe par une colonisation croissante à *Candida* dont le réservoir principal est le tube digestif.
- L'incidence des souches résistantes au fluconazole est en augmentation.
- Toute hémoculture positive à levures doit conduire rapidement à un traitement antifongique et à l'ablation du cathéter.
- Un prélèvement urinaire ou pulmonaire positif à levures est le plus souvent le reflet d'une colonisation et ne nécessite pas de traitement spécifique.
- En cas de suspicion d'infection invasive à *Candida spp.* sans prélèvement positif, la combinaison du dosage du 1,3- $\beta$ -D-glucane et du couple mannane/anticorps anti-mannane semble être un moyen diagnostique pertinent.
- Le traitement consensuel du patient présentant une infection invasive à *Candida spp.* en réanimation repose sur la prescription en 1<sup>re</sup> intention d'une échinocandine.
- Après identification du *Candida* responsable de l'infection, une rétrocession du traitement à du fluconazole est recommandée pour les souches sensibles.
- La décontamination digestive par de l'amphotéricine B est une stratégie pertinente chez les patients à haut risque d'infection invasive. Par contre, le traitement prophylactique doit être limité et discuté au cas par cas.

### 1. Introduction

Les infections à levures, de plus en plus fréquentes et responsables d'une augmentation non négligeable de la morbi-mortalité, sont un enjeu majeur de prise en charge des patients de réanimation. Le tableau clinique peut varier considérablement allant d'une atteinte cutanéomuqueuse localisée jusqu'à une candidose invasive et disséminée dont le pronostic est particulièrement sombre.

Cette entité nosologique ne recouvre pas l'ensemble des infections fongiques qui comprennent, en plus des infections à levures (*Candida spp.*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*,

*Geotrichum*, ...), les infections à moisissures (*Aspergillus spp.*, mucormycoses post traumatiques, ...), les dermatophytoses, les pneumocystoses et les infections à champignons dimorphiques (*Histoplasma spp.*, ...). Parmi les infections à levures, seules seront abordées les infections à *Candida spp.*, de loin les plus fréquentes en réanimation. Ces 10 dernières années ont été marquées par l'apparition de nouveaux antifongiques et par une évolution significative des modalités diagnostiques.

## 2. Agents pathogènes et définitions

Les levures sont des champignons microscopiques qui se multiplient par bourgeonnement ou scissiparité. Le genre *Candida*, le plus représenté en pathologie humaine, compte plus de 150 espèces. Ce genre regroupe des levures productrices (exemple : *C. albicans*) ou non (exemple : *C. glabrata*) de filaments, et donnant des colonies blanches crémeuses en culture sur gélose [1].

La compréhension de la pathogénie liée aux *Candida spp.* est rendue difficile par l'absence de consensus précis sur les définitions. La colonisation des patients par les levures est très fréquente. Elle est définie par la présence de *Candida spp.* dans au moins 2 sites prélevés concomitamment, sans retentissement clinique associé. La candidose invasive correspond à la présence d'une levure dans un site normalement stérile. Parmi celles-ci, la candidémie est définie comme une infection prouvée par la présence d'une ou plusieurs hémocultures positives à *Candida* [2,3]. La candidose disséminée, quant à elle, correspond à la présence d'un *Candida* dans au moins 2 organes ou sites non contigus [2,3]. Les candidoses superficielles ne seront pas abordées dans ce chapitre.

## 3. Physiopathologie

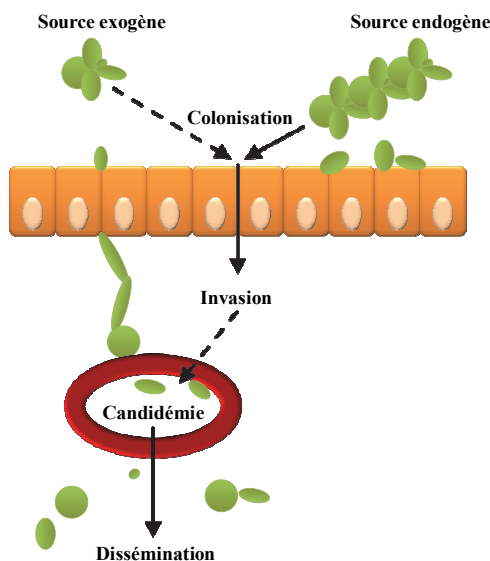
La diffusion des infections à levures se fait par voie hématogène ou par dissémination locale. Les principaux modes de dissémination des candidoses sont résumés dans le tableau 1.

Infections d'origine hématogène:	Infections non hématogène:
Candidémie isolée	<b><u>Infections superficielles:</u></b> Candidose cutanée Candidose oro-pharyngée Vulvo-vaginite
Endophtalmie	
Infections liées aux accès vasculaires	<b><u>Infections profondes:</u></b> Candidose œsophagienne Cystite et pyélonéphrite Péritonite
Thrombophlébite septique	
Endocardite infectieuse	
Pyélonéphrite	
Candidoses hépatospléniques	

**Tableau 1.-** Modes de dissémination des candidoses.

L'infection à *Candida* est le plus souvent liée à une contamination endogène. En effet, les *Candida spp.* sont des saprophytes du tube digestif. Sous l'effet de facteurs favorisants et de modifications écologiques, ils peuvent proliférer dans la lumière digestive, aboutissant à une phase de colonisation. Le stade suivant est l'invasion par translocation lors d'une altération des muqueuses, avec la possibilité de dissémination à distance (candidoses invasives, puis candidoses disséminées ; cf. **figure 1**) [3]. La contamination exogène,

rencontrée plus rarement, se fait soit par manuportage soit par contamination des dispositifs médicaux (cathéters, solutés, ...).



**Figure 1.-** Physiopathologie de la candidose invasive. D'après Eggimann [3].

Les études de génotypage ont montré que, dans l'immense majorité des cas, la souche colonisante est la souche infectante [4].

L'existence de facteurs de susceptibilité génétique individuelle est probable. De plus, trois caractéristiques principales exprimées par les *Candida spp.* sont impliquées dans leur virulence : la variabilité morphologique, la capacité d'adhérence qui passe par des adhésines pariétales (en particulier les mannoprotéines) et la capacité de production d'enzymes hydrolytiques [5,6].

Afin de coloniser plus facilement certaines surfaces, les *Candida spp.*, et plus particulièrement *C. albicans*, sont capables de former un biofilm. Il s'agit d'une structure complexe associant des micro-colonies de levures fixées par des adhésines dans une matrice extracellulaire polymérique, conférant à l'ensemble une résistance plus importante aux antifongiques [7,8].

#### 4. Épidémiologie

Seule la prise en charge des patients immunocompétents sera abordée ici, la candidose chez le patient immunodéprimé soulevant d'autres problématiques spécifiques. La pathogénicité des *Candida spp.* est difficile à évaluer du fait de leur caractère saprophyte. Dans ce contexte, l'importance du niveau de colonisation peut être prise en compte dans la stratégie de prise en charge. Il peut être néanmoins difficile de différencier colonisation et infection. Ainsi dans une série récente, 70% des patients hospitalisés en réanimation avaient déjà au moins 1 site colonisé à *Candida spp.* à l'admission [9]. De même, dans une autre étude, plus de 20% des patients admis avaient un index de colonisation  $> 0,5$  [10]. Malgré ces taux de colonisation très élevés, seuls quelques patients colonisés vont développer une candidose invasive [11].

##### 4.1. Infections en réanimation

L'infection à levures est précédée le plus souvent par une colonisation multisites. Il semblerait que l'incidence des candidémies soit en augmentation ces dernières années. Ainsi, en France, l'incidence des candidémies dans la population générale est passée de 2 pour 100 000 personnes par an en 2001 à 4 pour 100 000 personnes par an en 2010 [12].

En réanimation, le *Candida* devient un pathogène de plus en plus fréquemment responsable d'infections associées aux soins [13]. Dans une étude de cohorte prospective multicentrique récente, menée dans des réanimations françaises, les infections à *Candida spp.* représentent la 3<sup>ème</sup> cause de choc septique [14]. L'incidence des candidémies en réanimation est proche de 7 pour 1000 patients, avec une augmentation de la mortalité globale atteignant 14,5% et un allongement de la durée de séjour de 10 jours [13,15,16]. La cohorte AURORA rapporte jusqu'à 16,5 cas de candidoses invasives pour 1000 admissions en réanimation [17]. Le taux de mortalité des candidoses invasives varie, selon les études, de 40 à 60% [17,18].

#### 4.2. Écologie fongique

L'identification des souches de levures et la connaissance de l'écologie fongique sont primordiales. En effet, la sensibilité aux antifongiques est variable selon les espèces et l'écologie fongique varie selon l'environnement du patient. Par exemple, la prévalence des souches à *C. parapsilosis* est plus importante en réanimation néonatale alors que celle de *C. krusei* est augmentée dans les services d'hématologie [19].

L'étude épidémiologique GISIA-3 portant sur 24 séries de candidémies en réanimation entre 2000 et 2013, retrouve une forte proportion de *C. albicans* (50 à 75%) [20]. Les principales souches de *C. non albicans* sont *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. La distribution des espèces de *Candida spp.* impliquées dans les infections, dans les réanimations françaises, est présentée dans le tableau 2. La proportion de *C. glabrata* et *C. tropicalis* augmente progressivement au cours des dernières années. Ainsi, en 1997 le taux de *C. glabrata* impliqués dans les candidémies ne dépassait pas les 2% tandis qu'actuellement on retrouve fréquemment des taux supérieurs à 15% (tableau 2) [21].

Auteur	Bougnoix et al. [15]	Leroy et al. [22]	Cohen et al. [23]	Leroy et al. [24]
Année	2008	2009	2010	2010
<i>C. albicans</i>	54,1	57	59,1	55,3
<i>C. parapsilosis</i>	13,5	7,5	1,3	8,5
<i>C. glabrata</i>	17,0	16,7	31,2	17,7
<i>C. tropicalis</i>	8,5	4,9	7,8	6,4
<i>C. krusei</i>	3,5	5,2	0,6	4,3

**Tableau 2.-** Distribution des *Candida spp.* (%) par espèce au cours des candidémies dans les réanimations françaises.

## 5. Facteurs de risque et scores prédictifs

Le diagnostic d'infection à levures peut être facilité par la recherche de facteurs de risque et l'utilisation de scores prédictifs ou d'index.

La colonisation à *Candida* est un facteur de risque de candidose invasive, mais n'est pas synonyme d'infection. Pour prévenir l'apparition d'une candidose invasive et aboutir à un diagnostic plus précoce, Pittet *et coll.* ont développé la notion d'index de colonisation [25]. Les patients sont prélevés régulièrement pour rechercher la présence de *Candida* sur différents sites et l'index est défini par le rapport du nombre de sites colonisés sur le nombre de sites explorés (urines, prélèvement bronchique, liquide gastrique,...). Un rapport supérieur à 0,5 est considéré comme significatif. Cet index de colonisation a une bonne sensibilité et une valeur prédictive positive de 66%, mais surtout une très bonne valeur prédictive négative, voisine de 100%, pour le risque d'apparition d'une candidose invasive. Il n'existe pas de consensus quant au nombre et à la nature des sites à prélever. Même si cet index a été utilisé et apparaît dans de nombreuses séries, aucune étude clinique de forte puissance ne démontre la possibilité de débiter un traitement antifongique sur sa seule positivité [26].

La recherche de facteur de risque de candidose invasive a fait l'objet de nombreuses études [3,22,27]. Les principaux facteurs de risque retrouvés dans la littérature sont résumés dans le **tableau 3**.

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

**Tableau 3.-** Facteurs de risque de candidose invasive chez l'adulte.

Ces facteurs de risque étant finalement peu discriminants pour identifier les patients de réanimation à haut risque d'infections fongiques invasives, des scores ont été développés afin de faciliter leur diagnostic. Deux scores sont le plus souvent décrits, le « *Candida* score » et le « Peritonitis score » qui sont présentés dans le tableau 4 [11,28].

Score	Items	Pts	Score	Item	Pts
<i>Candida</i> score	Nutrition parentérale totale	1	Peritonitis score	État de choc à l'admission	1
	Colonisation multiple à <i>Candida</i>	1		Perforation sus-mésocolique	
	Sepsis sévère	2		Sexe féminin	
	Chirurgie à l'admission	1		ATB en cours $\geq$ 48 h	
Score $\geq$ 2,5 : Se 81 %, Sp 74 %			Score $\geq$ 3 : Se 84 %, Sp 50 %		
ATB : antibiothérapie ; Pts : Points ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité.					

**Tableau 4.-** D'après Dupont (SFAR 2007) [29].

En 2009, León a confirmé la validité et la bonne valeur prédictive négative du « *Candida* score » [30]. En 2011, une étude prospective randomisée renforce l'idée que le « *Candida* score » permettrait de différencier les patients pouvant bénéficier d'un traitement antifongique précoce [31]. Enfin, le « Peritonitis score » apparaît également intéressant pour la pratique clinique, mais trop peu d'études de fort niveau de preuve confirment ces premiers résultats. D'autres scores ont été proposés, mais sont peu contributifs [32-34].

## 6. Diagnostic biologique

### 6.1. Diagnostic direct et identification

La positivité d'un prélèvement sur un site normalement stérile suffit au diagnostic de candidose invasive. En routine, les hémocultures répétées semblent être le prélèvement le plus contributif. Les *Candida* sont en général assez faciles à cultiver et les milieux de culture usuels sont suffisants [35]. Néanmoins, pour l'isolement de certaines souches telles que *C. glabrata*, le délai de détection de la candidémie peut être raccourci avec l'utilisation de milieux spécifiques [35].

Outre le diagnostic positif, la prise en charge de la candidose invasive nécessite une identification rapide et fiable de l'espèce en cause. Le *C. albicans* est habituellement identifié par un test de filamentation ou par hybridation en fluorescence *in situ* (taux d'identification de 96%) [36]. Récemment est apparue la technique Maldi-Tof, basée sur la spectrométrie de masse et permettant une identification sur hémocultures en moins de 2 heures [37,38]. La performance d'identification est variable selon les espèces, allant de 75% pour *C. krusei* à plus de 95% pour *C. albicans* [37]. Il existe une bonne corrélation entre les résultats du Maldi-Tof et ceux de la culture. L'intérêt principal de l'utilisation du Maldi-Tof est donc la rapidité

d'identification des infections à *C. non albicans* dont les implications thérapeutiques peuvent être immédiates [37].

## 6.2. Diagnostic indirect et surveillance des patients à risque

Les hémocultures fongiques ont un faible rendement. Cette constatation a fait rechercher d'autres méthodes d'aide au diagnostic [39,40].

Actuellement les sérologies à la recherche d'anticorps anti-*Candida* ne sont plus utilisées, car leur détection est trop dépendante du statut immunitaire du patient [41,42].

La recherche d'antigènes mannanes semble intéressante pour aider au diagnostic de candidose invasive sans candidémie associé. Les mannanes sont des polysaccharides sécrétés par la levure au cours de sa croissance. La recherche d'antigènes mannanes, technique connue depuis 30 ans, est très spécifique (98%), mais peu sensible (47%) pour le diagnostic de candidoses invasives [43,44]. Pour compenser le manque de sensibilité, il a été proposé de coupler le dosage de l'antigène mannane à celui des anticorps anti-mannanes. Ainsi, une méta-analyse récente retrouve une spécificité de 86% et une sensibilité voisine de 83% de ces dosages pour le diagnostic de candidoses invasives à *C. albicans* (pour un taux de mannanes  $\geq 0,25-0,5$  ng/ml et un taux d'anticorps anti-mannanes  $\geq 5-10$  AU/ml selon les études) [45]. Cependant, ce double test reste moins performant pour détecter *C. parapsilosis*, *C. krusei* et *C. kefyr* qui secrètent moins de mannanes [46-49].

Le dosage du 1,3- $\beta$ -D-glucane a aussi été proposé. Les glucanes sont des constituants majeurs du squelette pariétal des levures et sont des polysaccharides constitués de D-glucoses liées en  $\beta 1-3$  et en  $\beta 1-6$ . Seul le 1,3- $\beta$ -D-glucane (1,3 $\beta$ DG) peut être détecté et représente ainsi une aide au diagnostic de candidose invasive. Ils sont également retrouvés en présence de champignons filamenteux et de *Pneumocystis jirovecii*. Ainsi les 1,3 $\beta$ DG ne sont pas spécifiques des candidoses et il existe de nombreux faux positifs dont les principales étiologies sont présentées dans le **tableau 5** [50-52].

Traitements	Immunoglobulines
	Albumine
	Facteurs de la coagulation
	$\beta$ -lactamines (pipéracilline + tazobactam)
	Chimiothérapies, radiothérapies
	Hémodialyse
Infections	Bactériennes: Bacilles à Gram négatif et Streptocoques
	Autres infections fongiques, aspergillose

**Tableau 5.-** Principales causes de faux positifs du 1,3- $\beta$ -D-glucane.

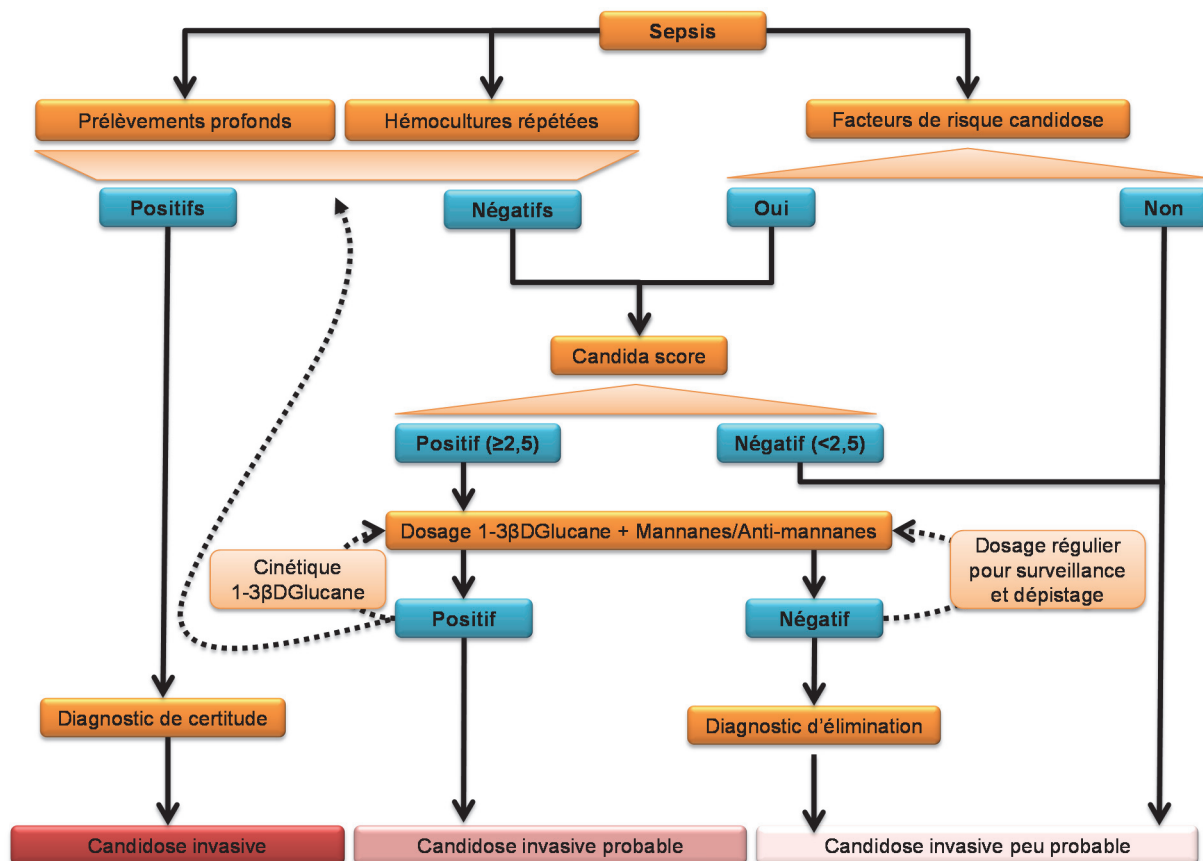
Pour un taux supérieur à 80 pg/mL (taux variable selon le test utilisé) sa sensibilité est de 77% et sa spécificité de 85% [53]. L'intérêt principal du test réside dans sa forte valeur prédictive négative [54]. Ainsi, l'ESCMID recommande le dosage du 1,3 $\beta$ DG pour éliminer le diagnostic de candidose invasive (recommandation de grade II) [51].

L'intérêt diagnostique de ces tests a été récemment comparé ; l'aire sous la courbe ROC est sensiblement identique entre les deux techniques (0,92 pour le 1,3βDG et 0,89 pour les antigènes mannanes), mais la sensibilité globale est plutôt en faveur du dosage des 1,3 βDG (87,5%), alors que la recherche d'antigènes mannanes et d'anticorps anti-mannanes semble plus spécifique (97,3%) [48].

La PCR à la recherche d'ADN fongique dans le sang est la technique de référence avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 92% [55]. Les améliorations techniques permettent actuellement un rendu de résultat en 2 heures avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 100% [56]. Le facteur limitant la généralisation de cette technique est principalement lié à son accessibilité. En effet, l'utilisation de kits rapides, destinées à la pratique clinique quotidienne, ne présente pas à ce jour de résultats suffisamment performants [57,58].

En pratique, le diagnostic positif de candidose invasive repose sur la positivité des prélèvements profonds. Chez les patients septiques avec des facteurs de risque de candidose invasive, il semble licite de coupler l'utilisation du « *Candida* score » avec une stratégie diagnostique indirecte qui se base sur des tests avec une forte valeur prédictive négative. Il apparaît intéressant de coupler le dosage de plusieurs marqueurs : antigènes mannanes/ anticorps anti-mannanes et 1,3 βDG. Un résultat négatif à ce « triple test » permet d'exclure de façon quasi certaine le diagnostic de candidose invasive. En revanche, si ces tests sont positifs, il faut probablement réaliser une cinétique des différents marqueurs pour dépister les patients à très haut risque d'infection fongique invasive. Une proposition d'algorithme de diagnostic des candidoses invasives et de surveillance des patients à risque en réanimation est présentée dans la **figure 2**.





**Figure 2.-** Proposition d'algorithme de diagnostic des candidoses invasives et de surveillance des patients à risque en réanimation.

## 7. Traitement des infections graves à levures du patient immunocompétent en réanimation

La première partie sera consacrée aux principes généraux de traitement des candidoses invasives. Dans la seconde partie, les modalités de traitement des principaux types d'infections à *Candida* rencontrés en réanimation seront abordées. Ainsi, les infections ostéo-articulaires, ophtalmologiques, gynécologiques et les candidoses chroniques ne seront pas traitées, mais leur prise en charge est détaillée dans les récentes conférences de consensus de l'IDSA et de l'ESCMID [54,59].

### 7.1. Médicaments antifongiques utilisés dans le cadre des candidoses invasives

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

L'amphotéricine B appartient à la famille des polyènes. C'est un fongicide dégradant la membrane des *Candida* via sa fixation sur les stérols membranaires. Son principal effet indésirable est l'insuffisance rénale aiguë avec fuite urinaire de potassium et de magnésium. Ainsi, deux formes lipidiques de l'amphotéricine B, moins néphrotoxiques, ont été développées : l'amphotéricine B liposomale et l'amphotéricine B à complexes lipidiques.

Le fluconazole et le voriconazole sont des fongistatiques de la famille des triazolés bloquant la synthèse de la membrane via l'inhibition d'une enzyme du cytochrome P450 des *Candida*.

Enfin, les échinocandines sont des molécules récentes qui occupent une place de choix dans le traitement des candidoses invasives. Cette classe thérapeutique est représentée par la caspofungine, l'anidulafungine et la micafungine. Ces molécules fongicides inhibent la 1,3 $\beta$ D-glucane synthase, bloquant ainsi la synthèse membranaire. En cas d'insuffisance hépatique, il convient de favoriser l'anidulafungine qui est la seule échinocandine n'interagissant pas avec le métabolisme hépatique.

Enfin, la fluocytosine est un poison du fuseau inhibant la synthèse d'ADN et d'ARN fongique. Elle n'existe que sous forme *per os* et son utilisation éventuelle n'est conseillée que dans des infections complexes en association avec d'autres traitements (cf. infra). Les noms et posologies des principaux agents antifongiques utilisés en réanimation dans le cadre des candidoses invasives sont résumés dans le **tableau 6**. Les sensibilités des différentes espèces de *Candida* aux traitements antifongiques sont synthétisées dans le **tableau 7**.

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

**Tableau 6.-** Noms et posologies des agents antifongiques utilisés en réanimation dans le cadre des candidoses invasives du sujet immunocompétent (d'après [59]).

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

**Tableau 7.-**Sensibilités des espèces de *Candida* aux traitements antifongiques. D'après [60] et [61]. I : intermédiaire, S : sensible, SDD : sensibilité dose-dépendante, R : résistant. Les cases grisées correspondent aux indications à haut risque d'inefficacité thérapeutique.

## 7.2. Prise en charge des candidémies invasives

La précocité du traitement antifongique est un facteur pronostic majeur des candidémies [62,63]. Les sociétés savantes nord-américaine et européenne recommandent l'utilisation d'une échinocandine en première intention chez les patients présentant une infection fongique invasive grave (avec ou sans fongémie) [54,59]. Après identification d'une souche sensible aux azolés, et si l'état clinique du patient s'améliore, le traitement antifongique peut être rétrocedé par du fluconazole. En cas d'exposition récente à un antifongique azolé, le traitement par échinocandine est poursuivi sans rétrocession. L'amphotéricine B (ou une de ses formes lipidique) est une alternative en cas de mauvaise tolérance des traitements de première intention, mais présente plus d'effets indésirables que les échinocandines [64]. Enfin, le voriconazole est efficace dans le traitement des candidémies mais n'est proposé que dans des situations très particulières (relai per os des candidémies à *C. glabrata* ou *C. krusei* fluconazole-résistants, mais voriconazole-sensibles) [54,59,65].

Le patient traité pour une candidose invasive doit bénéficier d'au moins une hémoculture quotidienne à la recherche d'une candidémie. Le traitement antifongique est poursuivi 14 jours à partir du jour de négativation des hémocultures avec un relai oral possible à partir de j10 en cas d'évolution clinique favorable et de souches sensibles aux azolés [54]. Le dosage du 1,3 $\beta$ DG pourrait offrir un suivi de l'efficacité thérapeutique. Ainsi, des travaux récents ont montré qu'une diminution du 1,3 $\beta$ DG au cours du traitement était associée à une efficacité de celui-ci alors qu'une croissance de ce taux était fortement corrélée à un échec [66,67]. En présence d'un cathéter central lors du diagnostic de candidémie, l'ablation (ou le changement) du dispositif est systématique [54]. Enfin, devant toute candidémie, un bilan de dissémination doit être réalisé. En effet, chez les patients ayant présenté une candidémie, les taux d'endocardite infectieuse et d'infections oculaires fongiques sont respectivement de 8,3% et de 8 à 20% [54,68,69]. Ainsi, une échographie cardiaque transœsophagienne et un fond d'œil doivent être proposés, une échographie-doppler vasculaire pourra également être réalisée en cas de suspicion clinique de thrombus septique.

Aucune recommandation concernant l'utilisation des antifongiques dans les états septiques graves sans porte d'entrée retrouvée n'existe actuellement. Ainsi, leur utilisation dans ce contexte se discute au cas par cas en fonction de nombreux facteurs : colonisation connue, immunodépression, gravité, pathologie abdominale chirurgicale et/ou perforation digestive haute... L'étude EMPIRICUS, s'intéressant à l'intérêt d'une échinocandine (micafungine) dans le traitement probabiliste d'un sepsis sans porte d'entrée chez les patients en défaillance multiviscérale avec une colonisation fongique extradiigestive, est en cours [70]. Ce travail permettra peut-être de préciser la place de ces traitements dans la prise en charge des états septiques non documentés.

## 7.3. Spécificités d'organes

### 7.3.1. Péritonites

Les *Candida spp.* sont isolés dans environ 3 à 4% des péritonites communautaires et nosocomiales [22]. Les candidoses invasives qui surviennent après une chirurgie digestive sont grevées d'une mortalité proche de 50% et la seule présence de levures dans le liquide

péritonéal augmente la mortalité de manière significative [71]. Chez les patients admis en réanimation pour un tableau septique sévère avec un prélèvement péritonéal positif à levures, le traitement antifongique doit être systématique quel que soit le contexte. Les principes d'administration suivent ceux des candidoses invasives exposées précédemment (cf. paragraphe précédent).

### 7.3.2. Infections urinaires

La candidurie asymptomatique est fréquente chez le patient de réanimation porteur d'une sonde urinaire avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 30% [72]. La mortalité est plus liée aux comorbidités du patient qu'à la gravité intrinsèque [73]. Le retrait de la sonde urinaire est une mesure thérapeutique suffisante et l'intérêt d'un traitement systématique des candiduries asymptomatiques n'a pas été démontré sauf dans quelques cas particuliers : nouveau-nés, chirurgie urologique programmée, patient immunodéprimé [74]. Il semble également logique de traiter les patients ayant bénéficié de la mise en place de matériel au niveau des voies urinaires : sondes JJ, néphrostomie percutanée. En cas d'infection localisée (cystite, pyélonéphrite), symptomatique, sans candidémie, le fluconazole (200-400 mg/j) est le traitement de référence si la souche identifiée est sensible [54,59]. En effet, le taux urinaire des échinocandines sous forme non métabolisées est faible [75,76]. L'amphotéricine B est une alternative possible, mais, au vu de ses effets indésirables, doit être utilisé en deuxième ligne (souche résistante au fluconazole, mauvaise tolérance) [59]. La durée totale de traitement est de 14 jours. En cas d'abcès mycotique, un geste chirurgical sera nécessaire.

### 7.3.3. Pneumopathies

Chez le patient immunocompétent hospitalisé en réanimation, la présence de levures dans les prélèvements est une colonisation [77,78]. Chez le sujet adulte immunocompétent, la pneumopathie à levures est décrite, mais reste très exceptionnelle [79]. Ainsi, il n'y a pas d'indication à introduire un traitement antifongique chez le patient immunocompétent en cas de prélèvement respiratoire positif à *Candida* [59]. En cas de forte suspicion de pneumopathie à *Candida*, une biopsie pulmonaire avec analyse anatomo-pathologique est nécessaire pour confirmer le diagnostic [59].

### 7.3.4. Infections du système nerveux central

Les méningites ou abcès cérébraux à *Candida* sont rares, grevés d'un pronostic sévère et peuvent survenir après une candidémie ou une procédure neurochirurgicale [80,81]. Les niveaux de preuve des recommandations concernant les traitements antifongiques sont faibles. Le traitement repose sur l'amphotéricine B liposomale éventuellement combinée à la fluocytosine pour une durée d'au moins 10 semaines [54,59]. En cas de souche sensible et d'évolution favorable, un relai par fluconazole (400-800 mg/j) pourra être envisagé. Il est important de noter que les échinocandines n'ont pas d'indications dans ce contexte. Enfin, en cas de dérivation ventriculaire interne, l'ablation du matériel (avec mise en place d'une dérivation ventriculaire externe si nécessaire) est recommandée [59].

### 7.3.5. Endocardite infectieuse

Dans les situations d'endocardite à *Candida*, sur valve native ou prothétique, le traitement associe chirurgie et traitement antifongique. Ainsi, en l'absence de choc

cardiogénique ou septique qui impose une chirurgie en urgence, le remplacement valvulaire doit être effectué dans les 7 jours suivant le diagnostic [54,59]. Le traitement antifongique associe l'amphotéricine B liposomale éventuellement combinée à la fluocytosine (25-35 mg/kg x 4/j) pour une durée de 6 à 8 semaines, voire au-delà en cas d'abcès myocardique associé. Le traitement pourra éventuellement être rétrocedé pour du fluconazole (400-800 mg/j) en cas de souche sensible chez un patient cliniquement stable et après disparition de la bactériémie. Il n'y a pas de documentation suffisante dans la littérature pour proposer les échinocandines en première intention dans cette indication.

## 8. Prévention des infections fongiques en réanimation

### 8.1. Traitement antifongique prophylactique

Certains travaux rapportent l'efficacité d'une prophylaxie quotidienne par fluconazole ou caspofungine dans la prévention de la survenue d'une candidose invasive chez le patient non neutropénique [82-84]. De plus, deux méta-analyses ont retrouvé une réduction de la mortalité globale de l'ordre de 20% chez les patients bénéficiant d'une prophylaxie par un antifongique azolé [85,86]. Cependant, d'autres travaux n'ont pas montré d'efficacité de la prophylaxie par fluconazole sur la mortalité globale [87]. De plus, un travail prospectif récent comparant une prophylaxie par caspofungine vs placebo dans une cohorte de 222 patients de réanimation à risque de candidose invasive ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes, concernant le taux de candidoses ou la mortalité [88]. Ainsi, la prophylaxie par fluconazole à la dose de 400 mg/j n'est actuellement recommandée qu'au sein d'une population de réanimation à « haut-risque » : patients de chirurgie digestive avec récurrences de perforation digestive ou de lâchage de sutures [54]. La stratification des facteurs de risque de candidose invasive est difficile en pratique quotidienne, un dépistage régulier des patients à risque par un dosage de 1,3-βDG pourrait également présenter un intérêt pour identifier précocement les candidoses invasives [67]. Bien que la plupart des études étudiant l'impact écologique d'une prophylaxie par fluconazole en réanimation n'aient pas retrouvé d'effets sur le taux de résistance ou le type de souches impliquées, la prescription d'antifongiques expose au risque de sélection de souches de levures résistantes [89-91]. Ainsi, il convient probablement de limiter strictement l'utilisation de cette prophylaxie et de ne pas utiliser d'échinocandines dans cette indication.

### 8.2. Décontamination digestive

La décontamination digestive ciblée vise à limiter le risque de translocation fongique intestinale et à diminuer le portage digestif qui représente la source essentielle de contamination. Plusieurs études ont démontré l'effet bénéfique d'une stratégie de décontamination fongique sur le taux de colonisation fongique chez les patients de réanimation [92,93]. Une méta-analyse a également montré une réduction du taux de candidose invasive (avec ou sans candidémie) et de la mortalité globale, en particulier chez le patient chirurgical [86]. Ainsi, une décontamination digestive quotidienne par un antifongique ne passant par la barrière intestinale (amphotéricine B, 500 mg x 4/j par voie entérale)

pourrait représenter une stratégie prophylactique intéressante chez les patients avec un *Candida* score élevé.

## CONCLUSION

Le diagnostic d'infection invasive à levures reste difficile en réanimation. Dans les situations de risque élevé, il doit s'appuyer sur la combinaison de plusieurs tests biologiques et éventuellement sur leur cinétique. Le traitement spécifique est maintenant consensuel et repose sur l'utilisation en 1<sup>re</sup> intention d'une échinocandine. La pression de sélection liée à une utilisation inadaptée des antifongiques expose au risque de diversification des souches, majorant ainsi les phénomènes de résistance aux antifongiques et justifiant une prescription raisonnée et adaptée.

## RÉFÉRENCES

1. Develoux M, Bretagne S. *Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses* 2005; 120-122
2. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 1: 7–14.
3. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 11: 685–702.
4. Stéphan F, Bah MS, Desterke C, Rézaiguia-Delclaux S, Foulet F, Duvaldestin P, et al. Molecular diversity and routes of colonization of *Candida albicans* in a surgical intensive care unit, as studied using microsatellite markers. *Clin Infect Dis* 2002; 12: 1477–83.
5. Soll DR. *Candida* commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity. *Acta Trop.*2002; 2: 101–10.
6. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol* 2001; 7: 327–35.
7. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003; 1: 30–6.
8. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. *Candida* biofilms: an update. *Eukaryot Cell* 2005; 4: 633–8.
9. Caggiano G, Puntillo F, Coretti C, Giglio M, Alicino I, Manca F, et al. *Candida* colonization index in patients admitted to an ICU. *Int J Mol Sci* 2011; 10: 7038–47.
10. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, et al. *Candida* spp. Colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005; 3: 393–400.
11. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (“*Candida* score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 3: 730–7.

12. Ausiello JC, Bruce JN, Freda PU. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary* 2008; 4: 391–401.
13. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L, Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011; 4: 665–70.
14. Quenot J-P, Biquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 2013; 2: R65.
15. Bougnoux M-E, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon J-Y, CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008; 2: 292–9.
16. 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* 2005; 9: 1232–9.
17. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection* 2013; 3: 645–53.
18. 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* 2013; 12: 4167–72.
19. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 4: 323–31.
20. Montagna MT, Lovero G, Borghi E, Amato G, Andreoni S, Campion L, et al. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 5: 661–74.
21. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, Martínez-González J, León-Regidor MA, Ibáñez-Lucía P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 1997; 1: 23–30.
22. 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* 2009; 5: 1612–8.
23. Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, Gauzit R, Marsepoil T, Zarka D, et al. Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in nonneutropenic critically ill patients. *Crit Care Med* 2010; 3: 826–30.
24. Leroy O, Mira J-P, Montravers P, Gangneux J-P, Lortholary O, AmarCand Study Group. Comparison of *albicans* vs. non-*albicans* candidemia in French intensive care units. *Crit Care* 2010; 3: R98.
25. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 6: 751–8.

26. Massou S, Ahid S, Azendour H, Bensghir M, Mounir K, Iken M, et al. Systemic candidiasis in medical intensive care unit: analysis of risk factors and the contribution of colonization index. *Pathol Biol* 2013; 3: 108–12.
27. Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B, et al. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 3: 325–31.
28. 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* 2003; 3: 752–7.
29. Dupont H. Levures en réanimation. In: Sfar editor. Conférence d'actualisation. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007; 415-32.
30. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the “Candida score” for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 5: 1624–33.
31. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al. Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 50.
32. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 4: 271–6.
33. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005; 3: 235–43.
34. Hermsen ED, Zapapas MK, Maiefski M, Rupp ME, Freifeld AG, Kalil AC. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care* 2011; 4: 198.
35. Horvath LL, George BJ, Murray CK, Harrison LS, Hospenthal DR. Direct comparison of the BACTEC 9240 and BacT/ALERT 3D automated blood culture systems for candida growth detection. *J Clin Microbiol* 2004; 1: 115–8.
36. Hall L, Le Febre KM, Deml SM, Wohlfiel SL, Wengenack NL. Evaluation of the Yeast Traffic Light PNA FISH probes for identification of Candida species from positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2012; 4: 1446–8.
37. Spanu T, Posteraro B, Fiori B, D’Inzeo T, Campoli S, Ruggeri A, et al. Direct maldi-tof mass spectrometry assay of blood culture broths for rapid identification of Candida species causing bloodstream infections: an observational study in two large microbiology laboratories. *J Clin Microbiol* 2012; 1: 176–9.
38. Jamal W, Saleem R, Rotimi VO. Rapid identification of pathogens directly from blood culture bottles by Bruker matrix-assisted laser desorption laser ionization-time of flight mass spectrometry versus routine methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013 ; 4: 404–8.
39. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of Candida CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011; 8: 2879–83.
40. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013; 9: 1284–92.



41. Montagna MT, Caggiano G, Borghi E, Morace G. The role of the laboratory in the diagnosis of invasive candidiasis. *Drugs* 2009; 1: 59–63.
42. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 1: 55–62.
43. Weiner MH, Coats-Stephen M. Immunodiagnosis of systemic candidiasis: mannan antigenemia detected by radioimmunoassay in experimental and human infections. *J Infect Dis* 1979; 6: 989–93.
44. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; 3: 465–84.
45. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010; 6: 222.
46. Rimek D, Singh J, Kappe R. Cross-reactivity of the PLATELIA CANDIDA antigen detection enzyme immunoassay with fungal antigen extracts. *J Clin Microbiol* 2003; 7: 3395–8.
47. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, et al. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002; 5: 433–42.
48. Held J, Kohlberger I, Rappold E, Busse Grawitz A, Häcker G. Comparison of (1-3)- $\beta$ -D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec *Candida* antigen as serum biomarkers for candidemia. *J Clin Microbiol* 2013; 4: 1158–64.
49. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 103.
50. Schuetz AN. Invasive fungal infections: biomarkers and molecular approaches to diagnosis. *Clin Lab Med* 2013; 3: 505–25.
51. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arkan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 7: 9–18.
52. Pickering JW, Sant HW, Bowles CAP, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1-3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005; 12: 5957–62.
53. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME.  $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect* 2011; 6: 750–70.
54. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 7: 19–37.
55. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 2: 665–70.
56. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, Hedderwick S, McCloskey B, O'Neill HJ, et al. A prospective clinical trial of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008; 6: 890–6.

57. Wallet F, Nseir S, Baumann L, Herwegh S, Sendid B, Boulo M, et al. Preliminary clinical study using a multiplex real-time PCR test for the detection of bacterial and fungal DNA directly in blood. *Clin Microbiol Infect* 2010; 6: 774–9.
58. Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, Pizzorno B, Putignani L, Bernaschi P, et al. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol* 2011; 6: 2252–8.
59. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 5: 503–35.
60. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 3: 857–63.
61. SFAR, SPILF, SRLF, Société Française d'Hématologie, Société Française de Mycologie Médicale, Société Française de Greffe de Moelle. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. *Rev Pneumol Clin*. 2004; 5: 289–93.
62. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2012; 3: 707–14.
63. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 12: 1739–46.
64. Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 9572: 1519–27.
65. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 9495:1435–42.
66. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)- $\beta$ -D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 4: 521–6.
67. Tissot F, Lamothe F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, et al.  $\beta$ -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 9: 1100–9.
68. Oude Lashof AML, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 2011; 3: 262–8.
69. Blennow O, Tallstedt L, Hedquist B, Gårdlund B. Duration of treatment for candidemia and risk for late-onset ocular candidiasis. *Infection* 2013; 1: 129–34.
70. Timsit J-F, Azoulay E, Cornet M, Gangneux J-P, Jullien V, Vésin A, et al. EMPIRICUS micafungin versus placebo during nosocomial sepsis in *Candida* multi-colonized ICU patients with multiple organ failures: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 399.
71. 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* 2006; 3: 646–52.

72. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, León C, Palomar M, Jordá R, Carrasco N, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 2003; 7: 1069–76.
73. Revankar SG, Hasan MS, Revankar VS, Sobel JD. Long-term follow-up of patients with candiduria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 2: 137–40.
74. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 1: 19–24.
75. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, Sterrett A, Schwartz M, Bonfiglio C, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 3: 739–45.
76. Chen SC-A, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011; 1: 11–41.
77. Delisle M-S, Williamson DR, Perreault MM, Albert M, Jiang X, Heyland DK. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care* 2008; 1: 11–7.
78. el-Ebiary M, Torres A, Fàbregas N, de la Bellacasa JP, González J, Ramirez J, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 1: 583–90.
79. Tamai K, Tachikawa R, Tomii K, Imai Y. Fatal community-acquired primary *Candida* pneumonia in an alcoholic patient. *Intern Med* 2012; 22: 3159–61.
80. Chen T-L, Chen H-P, Fung C-P, Lin M-Y, Yu K-W, Liu C-Y. Clinical characteristics, treatment and prognostic factors of candidal meningitis in a teaching hospital in Taiwan. *Scand J Infect Dis* 2004; 2: 124–30.
81. Burgert SJ, Classen DC, Burke JP, Blatter DD. Candidal brain abscess associated with vascular invasion: a devastating complication of vascular catheter-related candidemia. *Clin Infect Dis* 1995; 1: 202–5.
82. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 6: 1066–72.
83. Senn L, Eggimann P, Ksontini R, Pascual A, Demartines N, Bille J, et al. Caspofungin for prevention of intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 2009; 5: 903–8.
84. Garbino J, Lew DP, Romand J-A, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002; 12: 1708–17.
85. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 4: 628–38.
86. Van Till JO, van Ruler O, Lamme B, Weber RJP, Reitsma JB, Boermeester MA. Single-drug therapy or selective decontamination of the digestive tract as antifungal prophylaxis in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2007; 6: 126.
87. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 9: 1928–1935.

88. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, et al. MSG-01: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Caspofungin Prophylaxis Followed by Preemptive Therapy for Invasive Candidiasis in High-Risk Adults in the Critical Care 2014; 9: 1219–26.
89. 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* 2011; 2: 532–8.
90. Holzkecht BJ, Thorup J, Arendrup MC, Andersen SE, Steensen M, Hesselfeldt P, et al. Decreasing candidaemia rate in abdominal surgery patients after introduction of fluconazole prophylaxis\*. *Clin Microbiol Infect* 2011; 9: 1372–80.
91. Magill SS, Swoboda SM, Shields CE, Colantuoni EA, Fothergill AW, Merz WG, et al. The epidemiology of *Candida* colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2009; 4: 657–65.
92. Giglio M, Caggiano G, Dalfino L, Brienza N, Alicino I, Sgobio A, et al. Oral nystatin prophylaxis in surgical/trauma ICU patients: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2012; 2: 57.
93. Normand S, François B, Dardé M-L, Bouteille B, Bonnivard M, Preux P-M, et al. Oral nystatin prophylaxis of *Candida* spp. colonization in ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 11: 1508–13.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.