

LE TRAITEMENT DES INFECTIONS INVASIVES À CANDIDA A-T-IL CHANGÉ?

David Schnell (1), Elie Azoulay (2)

(1) Réanimation médicale, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex, France. E-mail: elie.azoulay@sls.aphp.fr

(2) Réanimation médicale, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France; Université Paris-7 Paris-Diderot, UFR de Médecine, 75010 Paris, France.

INTRODUCTION

Ces dernières décennies ont été le témoin d'une augmentation de l'incidence des infections invasives à *Candida* et parallèlement de l'émergence des espèces de *Candida* non *albicans* [1]. Malgré les progrès de la réanimation, ces infections gardent un pronostic sombre [2]. Cela est probablement dû au retard diagnostique fréquent et à la survenue de ces infections sévères chez des patients fragiles [2]. Ce constat a conduit au développement de stratégies thérapeutiques précoces prophylactiques ou probabilistes. Par ailleurs, de nouvelles méthodes diagnostiques sont en développement et de nouvelles molécules antifongiques sont maintenant disponibles pour la pratique clinique. Dans ce contexte, cette mise au point abordera successivement l'épidémiologie, la physiopathologie et le diagnostic des infections invasives à *Candida* en réanimation avant de voir dans quelles mesures ces évolutions en ont modifié le traitement au cours de ces dernières années.

1. EPIDÉMIOLOGIE

1.2. INCIDENCE DES INFECTIONS INVASIVES À CANDIDA EN RÉANIMATION

Les infections invasives à *Candida* ont connu une considérable augmentation au cours de ces dernières décennies [3]. Cette évolution est probablement expliquée par les progrès dans la prise en charge de patients soumis de manière croissante à des thérapeutiques immunosuppressives et invasives, ainsi qu'à une pression de sélection antibiotique et antifongique accrue [4, 5]. Les patients de réanimation sont les plus exposés, probablement car ils cumulent la plupart de ces facteurs de risque [6]. Cette évolution croissante a été particulièrement marquée aux Etats-Unis où *Candida* est maintenant devenu le quatrième micro-organisme isolé au cours des bactériémies [3]. L'épidémiologie est sensiblement différente en Europe où l'incidence des infections invasives à *Candida* en réanimation semble se stabiliser aux alentours de 2 à 3 pour 1000 admissions, avec une

différence selon le type de recrutement (médical, chirurgical, brûlés) [6]. *Candida* se situe en Europe parmi les dix premiers micro-organismes isolés au cours des bactériémies [6]. Cependant, si les infections invasives à *Candida* restent un événement rare, la colonisation à *Candida* est fréquemment observée chez les patients de réanimation [7, 8]. Ainsi, l'étude internationale de prévalence des infections en réanimation EPIC II (Extended Prevalence of Infection in intensive Care II) retrouvait une prévalence des infections invasives à *Candida* de l'ordre de 7 pour 1000 admissions alors que la colonisation touchait près de 20 % des patients [1].

1.2. MORTALITÉ ASSOCIÉE AUX INFECTIONS INVASIVES À CANDIDA

Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des patients de réanimation, la mortalité associée aux candidémies reste élevée, variant de 40 à 60 % [1]. Il faut cependant noter que la mortalité et la durée d'hospitalisation en réanimation n'étaient pas significativement différentes entre les patients ayant une septicémie à *Candida* et ceux ayant une septicémie bactérienne dans l'étude EPIC 2 [1]. Les septicémies mixtes bactérienne et fongique ne sont pas rares et doivent être connues pour l'adaptation du traitement probabiliste chez des patients à risque d'infections invasives à *Candida* et présentant une bactériémie [1]. Le délai avant la mise en route d'un traitement antifongique efficace semble jouer un rôle déterminant dans le pronostic de ces patients [9-12].

1.3. EMERGENCE DES ESPÈCES DE CANDIDA NON ALBICANS

La seconde modification épidémiologique d'importance est l'émergence progressive d'espèces de *Candida* non *albicans* plus à même d'avoir une sensibilité diminuée aux dérivés triazolés (en particulier *C. glabrata* et *krusei*) [1]. Cette dernière reste néanmoins la première espèce identifiée en Europe en réanimation, documentée dans environ 60 % des cas [1, 6, 13]. Le Tableau I rapporte l'incidence observée des principales espèces de *Candida* dans les études épidémiologiques récentes [1, 2, 6, 13, 14].

Il faut noter une variabilité géographique importante dans la répartition des espèces de *Candida* [1]. De plus, le service d'origine des patients a une importance et il faut noter que les patients d'hématologie sont les plus à risque de présenter une infection à *Candida* non *albicans*, et notamment à *C. krusei* [15]. Les espèces de *Candida* non *albicans* prédominantes varient selon le type de service : les patients de réanimation médicale et d'oncologie ont un risque accru de *C. glabrata*, alors que les soins intensifs chez les brûlés et les réanimations néonatales voient une prédominance de *C. parapsilosis* [16, 16]. Les raisons exactes de l'émergence des *Candida* non *albicans* restent incomplètement comprises, mais le rôle de la pression de sélection antifongique est avancé [4, 5, 13]. Quoi qu'il en soit, l'émergence d'espèces de *Candida* de sensibilité diminuée voire résistante au fluconazole, telles que *C. glabrata* et surtout *C. krusei*, est un point préoccupant.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

2.1. HABITAT NATUREL ET SOURCE DE L'INFECTION

Les champignons du genre *Candida* sont des levures ubiquitaires, vivant dans l'environnement et au niveau des flores commensales de l'homme et de certains mammifères. La flore commensale digestive est considérée comme le principal réservoir de *Candida* (17). Hors conditions pathologiques, *C. albicans*

n'est habituellement pas retrouvé au niveau cutané. En revanche, plusieurs espèces telles que *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* et *C. krusei* sont aussi saprophytes de la peau et des muqueuses. La principale source de contamination au cours des infections invasives à *Candida* est endogène. Les portes d'entrées potentielles de ces infections sont d'une part le tube digestif et d'autre part la peau ou les muqueuses fragilisées par un dispositif invasif [17]. Si la transmission interhumaine de souches de *Candida* est possible, le rôle de cette voie de contamination en tant que déterminant direct de l'infection reste controversé en dehors des candidoses génitales [17].

Tableau I

Répartition des espèces de *Candida* isolées au cours des candidémies dans les études épidémiologiques

Caractéristiques	Marchetti O. Clin Infect Dis 2004 [6]	Etude AmarCand [13]	Etude EPIC II [1]	Etude Fongiday \$ [14]	Etude EUROBACT [2]
Année(s) de réalisation de l'étude	1991-2000	2005-2006	2007 *	2008 £	2009
Nombre d'épisodes	1137	197	99	99	95
Services	17 hôpitaux	108 réanimations	1265 réanimations	169 réanimations	162 réanimations
Origine géographique	Suisse	France	76 pays	France et Belgique	24 pays
Espèces incriminées					
<i>Candida albicans</i>	66 %	57 %	71 %	48 %	59 %
<i>Candida glabrata</i>	15 %	16,7 %	/	7 %	/
<i>Candida tropicalis</i>	9 %	4,9 %	/	5 %	/
<i>Candida parapsilosis</i>	1 %	7,5 %	/	3 %	/
<i>Candida krusei</i>	2 %	5,2 %	/	1 %	/

NOTES

\$ Les résultats concernent les souches colonisantes isolées chez des patients sans candidémie prouvée.

* Enquête internationale de prévalence un jour donné, réalisée le 8 mai 2007.

£ Enquête internationale de prévalence un jour donné, réalisée le 8 décembre 2008.

EPIC II : Extended Prevalence of Infection in intensive Care II (1).

AmarCand : Analyse du Management en Anesthésie et Réanimation des Candidoses invasives [13].

2.2. DE LA COLONISATION À L'INFECTION

L'infection invasive à *Candida* est un processus progressif évoluant en plusieurs stades de la colonisation vers l'infection invasive. Chez un patient immunocompétent, la peau et les muqueuses saines se défendent efficacement contre l'infection à *Candida* [17]. L'expansion progressive de la colonisation secondaire à la pression de sélection antibiotique et antifongique, l'immunodépression liée à un processus pathologique ou aux thérapeutiques, et la rupture des barrières cutanéo-muqueuses secondaires aux thérapeutiques invasives ou à tout autre processus pathologique font le lit des infections invasives à *Candida*, véritables infections opportunistes [17]. Les facteurs de virulence spécifiques de *Candida* ont probablement un rôle dans la survenue et la sévérité d'infections invasives déterminées par un micro-organisme habituellement commensal. Ils sont encore incomplètement connus et leur discussion dépasse le cadre de cette mise au point.

2.3. FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION INVASIVE À CANDIDA

Les facteurs de risque d'infection invasive à *Candida* ont été largement étudiés et sont présentés dans le Tableau II [18, 19]. Ces facteurs sont présents chez un grand nombre de patients de réanimation et ne permettent pas de discriminer les patients véritablement à risque d'infection. Si beaucoup de ces facteurs traduisent la sévérité de l'état des patients de réanimation et semblent peu accessibles à une intervention préventive, le recours à la ventilation mécanique invasive, au cathétérisme veineux central, à l'antibiothérapie à large spectre et à la nutrition parentérale doivent être limités aux seules situations sans alternative thérapeutique. Parmi ces facteurs de risque, la durée d'hospitalisation en réanimation et la colonisation extra-digestive à *Candida* revêtent une importance toute particulière. La plupart des études ont montré que les infections invasives à *Candida* surviennent au-delà du huitième jour, voire après la seconde semaine de réanimation [20, 21]. Il existe un véritable continuum de la colonisation à *Candida* à l'infection invasive. Surtout, Pittet et al. ont démontré que les souches colonisantes et les souches infectantes sont identiques [8]. Divers outils de prédiction du risque basés sur la colonisation ont été développés [18, 22, 23]. L'index de colonisation est calculé en divisant le nombre de sites colonisés par le nombre de site cultivés. Dans l'étude princeps [18], l'index de colonisation était significativement plus élevé chez les patients développant une infection invasive à *Candida* ($0,7 \pm 0,17$ versus $0,47 \pm 0,17$, $p < 0,01$). L'index de colonisation corrigé (calculé comme l'index de colonisation multiplié par le nombre de site fortement colonisés parmi les sites positifs) en améliore les performances diagnostiques. Le « *Candida score* » de Leon et al. a été développé à partir d'un modèle de régression logistique établi dans une cohorte prospective multicentrique en Espagne [22]. Il se calcule en additionnant les points associés aux facteurs de risque suivants :

- 1 point pour la chirurgie récente, la colonisation multifocale et la nutrition parentérale exclusive.
- 2 points pour le sepsis sévère.

Tableau II

Facteurs de risques d'infection invasive à *Candida* chez les patients de réanimation [18, 19]

Facteurs liés au patient	Facteurs liés aux thérapeutiques
Sévérité élevée (IGS II, APACHE II)	Antibiothérapie à large spectre F
Durée de séjour prolongé en réanimation	Cathéter veineux central F
Diabète	Nutrition parentérale F
Colonisation à <i>Candida</i> *	Ventilation mécanique invasive F
Insuffisance rénale	hémodialyse
Cancer / hémopathie	Chimiothérapie
Pancréatite aiguë	Chirurgie / transplantation
	Immunosuppresseur

NOTES.

F Facteurs de risque accessibles à une intervention.

* « Index de colonisation » et « *Candida score* » : se rapporter au chapitre Physiopathologie.

IGS II : Indice de gravité simplifiée II ; APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

Un score supérieur à 2,5 a une sensibilité de 81 % et une spécificité de 74 % pour la survenue d'une infection invasive à *Candida*. Il a été validé dans une cohorte prospective récente [23]. S'ils possèdent une excellente valeur prédictive négative, ces deux scores ont une valeur prédictive positive faible compte tenu de la faible incidence de la pathologie [23]. Il n'en reste pas moins que la colonisation multifocale à *Candida* constitue un marqueur intermédiaire d'infection invasive. La question non complètement résolue est celle de savoir si un malade non colonisé peut présenter une candidémie.

3. DIAGNOSTIC

3.1. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les infections invasives à *Candida* revêtent plusieurs aspects. La forme la plus fréquente en réanimation est la candidémie [13]. Son expression clinique, totalement aspécifique, se traduit par un sepsis d'intensité variable mais souvent sévère [24]. La survenue de papules cutanées érythémateuses devenant secondairement pustuleuses est un bon signe de dissémination hématogène. Ce signe est cependant rare et non spécifique des infections à *Candida*. Il est important de souligner que les candidémies peuvent se compliquer de localisations secondaires ostéo-articulaires, endocarditiques et oculaires. Leur apparition parfois retardée (jusqu'à 3 mois) justifie un suivi médical prolongé de ces patients, même après la guérison clinique apparente [25]. Ces localisations doivent être systématiquement recherchées. La réalisation d'une échographie cardiaque doit être systématique pour éliminer une greffe valvulaire [26, 27]. Une endophtalmie complique l'évolution des candidémies dans 10 à 20 % des cas et peut apparaître de manière retardée [25-27]. Un examen ophtalmologique incluant un examen du fond d'œil doit être systématique et il peut être rentable de le répéter à quelques jours d'intervalle. Les autres manifestations possibles sont les candidoses hépato-spléniques, les endocardites, les ostéomyélites et ostéoarthrites, les endophtalmies, les péritonites, les infections du tractus urinaire et les pneumonies à *Candida*. Là encore, ces manifestations ne sont pas spécifiques, si ce n'est pas leur évolution souvent sévère du fait de leur survenue chez des patients fragiles et d'un retard diagnostique et thérapeutique fréquent. Ces manifestations ont été largement décrites et elles ne seront pas abordées ici [24, 28].

3.2. DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

Toute la difficulté réside donc dans le diagnostic positif d'une affection rare et aux manifestations cliniques aspécifiques, déterminée par un micro-organisme commensal banal. Un diagnostic précoce est pourtant crucial vu l'importance pronostique d'un court délai d'administration d'un traitement antifongique adapté [9-12, 29]. Le gold-standard pour le diagnostic des infections invasives à *Candida* est l'obtention d'un prélèvement positif à partir d'un site stérile ou d'une preuve histopathologique par biopsie tissulaire [30]. Ces critères de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer ont été établis chez des patients immunodéprimés et leur transposition au contexte de la réanimation est difficile. Malheureusement, le diagnostic des infections invasives à *Candida*

chez les patients de réanimation est difficile et souvent retardé. En effet, les hémocultures manquent de sensibilité (environ 50 %) et se positivent souvent tardivement [31]. L'amélioration des techniques d'hémoculture (technique de lyse-centrifugation et milieu spécifique) n'a permis qu'un faible gain de sensibilité (au mieux 70 %) et de délai diagnostique (gain de 9 heures pour *C. albicans*) et ses techniques ne sont pas disponibles dans tous les centres du fait de leur lourdeur et de leur coût [28]. Il est important de répéter les hémocultures et d'optimiser le volume de sang prélevé afin d'en améliorer la sensibilité. De plus, des techniques d'hybridation in situ ont été développées pour permettre de raccourcir le délai d'identification d'espèce de *Candida albicans* et *glabrata* de 2 jours à quelques heures [32]. L'intérêt d'un diagnostic d'espèce rapide pour guider le choix du traitement antifongique est évident, d'autant plus qu'aucun critère clinique fiable ne permet de suspecter avec certitude l'espèce de *Candida* en cause [33]. Enfin, les signes radiologiques apparaissent tardivement au cours de l'évolution des infections invasives à *Candida* et les biopsies tissulaires sont en général problématiques chez les patients de réanimation.

3.3. NOUVELLES MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Le besoin d'outils diagnostiques sensibles et spécifiques, en réanimation comme dans d'autres contextes, a conduit au développement de nouvelles méthodes diagnostiques. Le 1,3-β-D-glucane est un composant de la paroi cellulaire de nombreux champignon que l'on peut détecter dans le sang. Chez les patients d'hématologie en particulier, cet outil diagnostique présente une valeur prédictive négative intéressante pour éliminer le diagnostic d'infection invasive à *Candida* [34]. Cependant, il a été peu évalué en réanimation où la faible prévalence de la maladie pourrait en limiter l'intérêt. Les mannanes sont d'autres composants de la paroi qui se distinguent par leur forte immunogénicité. La détection combinée dans le sang des antigènes mannanes et anticorps anti-mannanes permet de raccourcir le délai diagnostique en comparaison aux hémocultures [35]. Ces marqueurs ont aussi été peu étudiés en réanimation. Comme le 1,3-β-D-glucane, ils semblent surtout intéressants par leur cinétique d'évolution. Ainsi une séroconversion ou une ascension du titre serait fortement évocatrice d'infection invasive à *Candida*. L'intérêt d'un dosage unique chez des patients de réanimation restera probablement limité. Enfin, une étude préliminaire menée chez des patients de réanimation a montré que la détection moléculaire de *Candida* par PCR pourrait permettre un diagnostic de candidémie avec d'excellentes sensibilités et spécificités et des valeurs prédictives proches de 100 % [36]. L'apport de la PCR pour favoriser un diagnostic précoce ou en cas d'hémocultures négatives reste à évaluer. A ce jour, il n'existe pas de test commercialisé et le manque de données ne permet pas de recommander l'utilisation du diagnostic moléculaire.

4. TRAITEMENT

4.1. TRAITEMENT CURATIF

Le traitement curatif des infections invasives à *Candida* se définit comme un traitement débuté chez un patient ayant une infection prouvée. En première ligne, il repose sur trois principales molécules : le fluconazole, l'amphotéricine B déoxycholate ou liposomale et la caspofungine. Elles ont fait la preuve de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi dans de grandes études randomisées

contrôlées [26, 27]. Plus récemment, de nouvelles molécules antifongiques, triazolées (voriconazole) et échinocandines (anidulafungine et micafungine), sont venues renforcer l'arsenal thérapeutique et potentiellement modifier les options thérapeutiques. En particulier, le voriconazole est maintenant reconnu comme une alternative potentielle aux traitements de première ligne ou en relais d'un traitement d'attaque au cours des invasions invasives en *Candida* dans les dernières recommandations de l'Infectious Diseases Society of America [28]. Si les autres molécules ont fait la preuve de leur efficacité, leur place exacte dans le traitement des infections invasives à *Candida* reste à déterminer [28]. Avant l'identification de l'espèce de *Candida* en cause, le choix de la molécule repose sur plusieurs critères : le statut immunitaire, la présence de défaillances (notamment hémodynamique), l'exposition antérieure aux triazolés et l'épidémiologie locale. Chez l'immunocompétent, le fluconazole peut-être raisonnablement envisagé chez un malade stable, non antérieurement exposé aux azolés. Dans le cas contraire, un traitement par caspofungine ou amphotéricine B doit être envisagé. Si la durée de traitement est très courte, l'amphotéricine B déoxycholate peut être envisagée avec prudence compte tenu du risque de tubulopathie [37]. Il faut cependant noter que l'épidémiologie locale (le risque de souche de sensibilité diminuée ou résistante au fluconazole) joue un rôle majeur dans ce choix et que le fluconazole peut toutefois rester un choix raisonnable. Le statut immunodéprimé doit faire envisager le risque de mycose endémique et préférer un traitement initial par les polyènes. L'identification secondaire de *Candida* permet d'adapter le traitement comme chez l'immunocompétent. L'existence d'une atteinte rénale ou hépatique oriente aussi le choix de l'antifongique du fait d'un risque accru de mauvaise tolérance, respectivement de l'amphotéricine B ou des azolés et des échinocandines. La question de l'intérêt de l'utilisation de molécules fungicides (échinocandines et amphotéricine B) peut se poser, mais n'a jamais été démontré dans une étude clinique. Le biofilm joue un rôle important dans la persistance des infections à *Candida*. L'intérêt potentiel de molécules (échinocandines et amphotéricine B) ayant de bonnes diffusion et activité à ce niveau reste à démontrer. A ce jour, aucune étude clinique ne soutient l'utilisation d'une association d'antifongiques [38], en dehors des situations d'endocardite, d'ostéomyélite, d'atteinte du système nerveux central et d'endophthalmie où une association d'amphotéricine B et de 5-fluorocytosine semble intéressante [28].

Après l'identification, le choix de la molécule dépend de la sensibilité de l'espèce causale. Cette sensibilité est habituellement facilement prédictible pour chaque espèce (Tableau III). L'utilisation de l'antifongigramme n'est donc pas recommandée en routine pour guider la thérapeutique, d'autant plus qu'aucune corrélation claire avec l'évolution clinique n'est établie. Elle doit être envisagée en cas d'échec clinique et pour évaluer la sensibilité au fluconazole de *C. glabrata* [28]. Il faut noter que *C. parapsilosis* présente de manière habituelle des concentrations minimales inhibitrices aux échinocandines plus élevées que celles des autres espèces de *Candida* [39]. Bien qu'aucun parallélisme strict n'existe entre les concentrations minimales inhibitrices et l'évolution clinique sous traitement, des échecs thérapeutiques ont été décrits pour des infections à *C. parapsilosis* sur corps étrangers [40]. Ainsi, il apparaît raisonnable de préférer le fluconazole pour le traitement des infections à *C. parapsilosis* [28]. La durée du traitement d'une candidémie est de 14 jours après la dernière hémoculture positive. La durée de traitement doit être prolongée en cas d'endocardite

(6 semaines après la chirurgie), d'endophtalmie (6 à 12 semaines), d'atteinte ostéo-articulaire (6 mois) et d'atteinte du système nerveux central (au moins

Tableau III

Sensibilité aux différents antifongiques des espèces de *Candida* selon les recommandations du Clinical and Laboratory Standards Institute [28]

Espèce	fluconazole	itraconazole	voriconazole	Am-B	5-FC	Caspofungine
<i>C. albicans</i>	+	+	+	(+)	±	(+)
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	(+)	+	(+)
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	(+)	+	(+) *
<i>C. glabrata</i>	±	±	±	(+)	+	(+)
<i>C. krusei</i>	0	±	(+)	(+)	±	(+)
<i>C. lusitaniae</i>	+	±	+	0	+	(+)

NOTES.

(+): sensibilité avec effet fungicide ; + : sensibilité avec effet fungistatique ; ± : sensibilité dose-dépendante ; 0 : résistance.

Sensibilité dose-dépendante : sensibilité diminué au fluconazole mais réponse clinique possible avec l'augmentation des doses [28].

* Des échecs ont été décrits avec des CMI élevées dans le contexte d'infection sur corps étrangers [28, 40].

Am-B : amphotéricine B ; 5-FC : 5 fluoro-cytosine.

4 semaines après la correction des signes cliniques) [28]. Parmi les mesures associées au traitement antifongique, le retrait de tout cathéter veineux est recommandé [28].

4.2. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES PROPHYLACTIQUES ET PROBABILISTES

L'efficacité du traitement curatif des infections invasives à *Candida* est limitée par le retard diagnostique fréquent, la sévérité de la pathologie et sa survenue chez des patients fragiles. Ce constat inquiétant a conduit au développement de stratégies thérapeutiques alternatives [19]. Leur rationnel est de démarrer un traitement antifongique efficace sans délai de manière à améliorer le pronostic de ces patients [9-12, 29]. On distingue ainsi trois types de situations : le traitement prophylactique d'une part, et les traitements probabilistes d'autre part, soit pré-emptif soit empirique. Le traitement prophylactique a pour but de diminuer l'incidence de la maladie dans une population de patient à risque mais sans aucun signe clinique ou marqueur intermédiaire d'infection invasive à *Candida*, c'est-à-dire avant le développement de la maladie. En réanimation, trois études menées chez des patients chirurgicaux à haut risque ont montré que la prophylaxie par fluconazole diminue l'incidence des infections invasives à *Candida* sans modifier la mortalité [20, 21, 41]. Seule une de ces trois études incluait quelques patients non chirurgicaux et les résultats sont difficilement transposables hors contexte chirurgical [21]. Plusieurs méta-analyses ont confirmé le bénéfice sur la survenue d'infections invasives avec un bénéfice inconstant sur la mortalité [42-45]. Il faut surtout noter que le bénéfice attendu de cette prophylaxie est étroitement dépendant de l'incidence des infections invasives à *Candida* dans l'unité et de la capacité à identifier les patients les plus à risque pour bénéficier de la prophylaxie [43]. Les stratégies probabilistes visent à traiter les patients sans retard, avant la documentation de l'infection invasive à *Candida*, en se guidant sur des marqueurs intermédiaires d'infection et les signes cliniques de sepsis.

La stratégie pré-emptive consiste à traiter un patient à haut risque n'ayant pas de signe clinique de sepsis ni d'infection documentée mais qui en présente des marqueurs intermédiaires, en pratique une colonisation à *Candida*. La stratégie empirique vise à traiter un patient à haut risque présentant un sepsis sans autre cause évidente qu'une infection à *Candida*. Seules deux études ont évalué ces stratégies probabilistes en réanimation, toutes utilisant le fluconazole, et les résultats sont plutôt décevants. Une première étude a montré une diminution des infections invasives à *Candida* dans une cohorte de patients chirurgicaux traités par fluconazole en pré-emptif, en comparaison à une cohorte historique non traitée [46]. Cependant, le seul essai randomisé contrôlé mené chez des patients de réanimation ne retrouvait pas de bénéfice du traitement pré-emptif par fluconazole [47]. Il faut néanmoins noter que seuls 20 % de ces patients présentaient une colonisation marquée à *Candida*. Le bénéfice attendu de ces stratégies dépend bien évidemment fortement de la sélection des patients les plus à risque de développer une infection invasive à *Candida* [48]. Ainsi, il n'existe aujourd'hui pas de preuve univoque qui soutienne l'utilisation de ces stratégies probabilistes. Pourtant, elles se sont largement répandues dans la pratique clinique, preuve d'un besoin réel en la matière, et le fluconazole est le médicament le plus utilisé dans cette indication devant la caspofungine [13, 14]. Pour répondre à cette question, un essai clinique multicentrique français randomisé contrôlé est en cours et évalue l'intérêt du traitement empirique par micafungine, comparé à un placebo, chez des patients à haut risque de réanimation médicale présentant une colonisation extra-digestive à *Candida* (Etude EMPIRICUS. ID RCB/EudraCT :2011-005451-14).

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Malgré les modifications épidémiologiques et en particulier l'émergence des espèces de *Candida* non *albicans*, le traitement curatif des infections invasives à *Candida* n'a que peu changé ces dernières années. Il repose toujours sur les trois molécules essentielles que sont le fluconazole, la caspofungine et l'amphotéricine B. Conditionné par le statut immunitaire, la sévérité du tableau clinique et l'exposition antérieure aux azolés, le choix parmi ces trois molécules repose aussi beaucoup sur la connaissance de l'épidémiologie locale.

Les difficultés diagnostiques et les mauvais résultats du traitement curatif ont conduit à la mise au point de stratégies thérapeutiques alternatives, prophylactiques ou probabilistes. Ces stratégies ont largement diffusé dans la pratique quotidienne, changeant de fait le traitement des infections invasives à *Candida*. Cependant, peu de données soutiennent l'utilisation des stratégies probabilistes, pré-emptive ou empirique. Le principal écueil repose probablement dans la sélection des malades les plus à risque pour pouvoir effectivement en bénéficier. Ainsi, l'évaluation des stratégies thérapeutiques alternatives et l'identification des patients les plus à même d'en bénéficier doivent être considérées comme des priorités de la recherche dans le domaine. L'étude EMPIRICUS est actuellement en cours et amènera certainement des éléments de réponse quant à l'intérêt de cette stratégie probabiliste.

Remerciement et conflits d'intérêts

E Azoulay fait partie du board de Gilead et a reçu des honoraires de lecture de MSD Gilead ainsi qu'un prix de recherche de Pfizer en 2012.

D Schnell a reçu un financement de Gilead pour la participation à un congrès international.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011;39(4):665-70
- [2] Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2012;38(12):1930-45
- [3] Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1103-10
- [4] Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):532-8
- [5] Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, Lebeau B, Foroni L, et al. Antifungal use influences Candida species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(12):2880-6
- [6] Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):311-20
- [7] Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar JR, et al. Candida colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006;129(1):110-7
- [8] 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;31(3):393-400
- [9] Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):25-31
- [10] Marriott DJ, Playford EG, Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Ellis D, et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care.* 2009;13(4):R115
- [11] Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(9):3640-5
- [12] Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia 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;23(1):23-30
- [13] Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, 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;37(5):1612-8
- [14] Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl JP, Francais A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*. *Crit Care Med.* 2012;40(3):813-22
- [15] Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27(5):359-66
- [16] 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;38(3):826-30
- [17] Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):1959-67

- [18] Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994 Dec;220(6):751-8
- [19] Sobel JD, Rex JH. Invasive candidiasis: turning risk into a practical prevention policy? *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):187-90
- [20] Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 2001;233(4):542-8
- [21] Garbino J, Lew DP, Romand JA, 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;28(12):1708-17
- [22] Leon 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;34(3):730-7
- [23] Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan 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;37(5):1624-33
- [24] Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennett J, Kullberg BJ. Deeply invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16(4):821-35
- [25] Rodriguez-Adrian LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, Miller JW, Garcia CA, Rex JH. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(3):187-202
- [26] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347(25):2020-9
- [27] 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. *Candidemia Study Group and the National Institute.* *N Engl J Med.* 1994;331(20):1325-30
- [28] 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;48(5):503-35
- [29] Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2001;32(8):1191-200
- [30] Asciooglu 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;34(1):7-14
- [31] Morris AJ, Byrne TC, Madden JF, Reller LB. Duration of incubation of fungal cultures. *J Clin Microbiol.* 1996;34(6):1583-5
- [32] Gherna M, Merz WG. Identification of *Candida albicans* and *Candida glabrata* within 1.5 hours directly from positive blood culture bottles with a shortened peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization protocol. *J Clin Microbiol.* 2009;47(1):247-8
- [33] Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, Jackson WL, Morrel M, Fraser VJ, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1077-83
- [34] Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1->3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections—a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1864-70
- [35] Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, et al. Combined detection of mannanemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol.* 2002;51(5):433-42
- [36] 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;46(6):890-6
- [37] Dreyfuss D, Ricard JD, Gaudry S. Amphotericin B deoxycholate for candidiasis in intensive care unit patients revisited: medical, ethical, and financial implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):661-3

- [38] Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):693-715
- [39] Park S, Kelly R, Kahn JN, Robles J, Hsu MJ, Register E, et al. Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3264-73
- [40] Moudgal V, Little T, Boikov D, Vazquez JA. Multiechinocandin- and multiazole-resistant *Candida* parapsilosis isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):767-9
- [41] 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;27(6):1066-72
- [42] Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2005;31(11):1479-87
- [43] Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD004920
- [44] 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;57(4):628-38
- [45] Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1928-35; quiz 36
- [46] Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 2004;32(12):2443-9
- [47] Schuster MG, Edwards JE, Jr., Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(2):83-90
- [48] 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;26(4):271-6