

Épidémiologie des candidoses invasives en France

Invasive Candidiasis Epidemiology in France

P.-E. Charles · A. Large · J.-P. Quenot · F. Dalle

Reçu le 7 décembre 2015 ; accepté le 5 février 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé L'incidence des infections invasives liées aux levures du genre *Candida* est croissante en France, mais il s'agit toujours d'infections rares lorsque l'ensemble des patients de réanimation est considéré. Il existe néanmoins des populations à risque au sein desquelles la prévalence de l'infection est comprise entre 10 et 20 %. *Candida albicans* reste l'espèce la plus souvent isolée, dans 50 à 70 % des cas selon les études. Les critères cliniques combinés à des facteurs plus spécifiques tels que la colonisation multifocale par *Candida sp.* et l'exposition aux antibiotiques permettent de mieux identifier ces populations, avec néanmoins une valeur prédictive positive très insuffisante. Il existe de plus des profils de malades que l'on échoue à repérer par ces critères avant l'établissement du diagnostic mycologique. Il en résulte un usage souvent inapproprié des antifongiques, souvent prescrits avec retard ou de façon inopportune chez les patients de réanimation. C'est ainsi que l'on explique, du moins en partie, la persistance d'une mortalité élevée, comprise entre 40 et 60 %, malgré la mise à disposition de molécules antifongiques efficaces. De plus, le contrôle de la source de la candidémie semble être déterminant pour le devenir du patient. Le développement de nouveaux outils diagnostiques devrait permettre d'améliorer l'identification précoce des patients présentant une candidose invasive en réanimation, et permettre d'espérer une réduction de la mortalité de cette pathologie infectieuse.

Mots clés *Candida* · Candidémie · Antifongique · Épidémiologie

Abstract Invasive candidiasis is increasingly encountered in the French intensive care units (ICUs) but notably, these are still infrequent infections since the reported incidence rates are around 1%. However, some subgroups of patients with greater risk reaching 10–20% have been described. *Candida albicans* remain the most isolated species in France, accounting for 50–70% of the reported episodes. Risk factors for developing invasive *Candida* infection have been well described so far. However, we still fail to identify reliably the ICU patients with the highest risk, leading to antifungals overuse and delayed therapy as well. This latter point could account at least in part for the lack of outcome improvement of the patients with yeast invasive infection. Actually, mortality rates remain as elevated as 40–60%, despite highly active drugs. New diagnosis tools, yet available or still under development, will hopefully in the next future allow us to identify earlier and more accurately patients with ongoing *Candida* infection, leading in turn to better outcome.

Keywords *Candida* · Candidemia · Antifungals · Epidemiology

Introduction

Les infections fongiques invasives survenant chez l'adulte en réanimation sont le plus souvent dues aux levures du genre *Candida* [1]. *Aspergillus sp.* peut également être incriminé, mais en bien moindre proportion, raison pour laquelle les infections à filamenteux ne seront pas abordées dans cette revue.

On regroupe sous le terme de candidose invasive les infections sévères liées à *Candida sp.*, sachant qu'il est habituel de discerner les candidémies isolées, définies par l'isolement de levures du genre *Candida* dans au moins une hémoculture, des candidoses profondes, dont seulement environ la moitié s'accompagne de la détection de levures dans le sang [2,3]. Ces dernières sont définies par l'existence

P.-E. Charles (✉) · A. Large · J.-P. Quenot
Service de réanimation médicale, CHU François-Mitterrand, 14,
rue Gaffarel, F-21000 Dijon, France
e-mail : pierre-emmanuel.charles@chu-dijon.fr

F. Dalle
Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU François-Mitterrand, plateau technique de biologie, rue Angélique-de-Coudray, F-21000 Dijon, France

d'un ou de plusieurs foyers infectieux profonds liés à *Candida*. Il peut s'agir notamment d'abcès intra-abdominaux, plus rarement ostéoarticulaires, ou encore neuroméningés. En revanche, la présence de levures dans certains sites habituellement stériles tels que les urines et les voies respiratoires ne doit généralement pas être considérée comme le signe d'une infection. Concernant les candidémies, la diffusion systémique des levures résulte généralement de la translocation des micro-organismes à partir de la lumière digestive, ou bien d'un foyer profond résultant de l'inoculation directe par des levures d'un site habituellement stérile tel que le péritoine. La survenue d'une candidémie est à son tour susceptible de conduire à une localisation à distance de différents tissus tels que la rétine (endophtalmie), les valves cardiaques (endocardite), le foie, la rate, les reins ou encore les os. Ces complications restent néanmoins rares [4,5]. Les candidoses intra-abdominales regroupent classiquement les péritonites et les abcès intra-abdominaux à *Candida* [6]. Les péritonites à *Candida* résultent de la perforation d'un viscère creux intra-abdominal, notamment à l'étage sus-mésocolique, et il s'agit toujours d'infections polymicrobiennes, car l'ensemble de la flore digestive est incriminé. C'est la présence de levures dans les prélèvements peropératoires qui permet d'en faire le diagnostic. *Candida sp.* fait également partie des germes responsables d'infections liées aux cathéters sachant que, selon les études, il s'agit du quatrième, voire du deuxième agent causal le plus fréquemment isolé après les staphylocoques à coagulase négative [7,8]. Néanmoins, la porte d'entrée cutanée au cours des candidémies reste marginale, le rôle du tube digestif étant prépondérant [9].

Incidence et prévalence

Les données épidémiologiques recueillies ces trente dernières années dans le monde montrent une indéniable augmentation de l'incidence des candidémies et notamment chez les patients admis en réanimation [1]. En effet, parmi les patients septiques hospitalisés, la part des infections fongiques est croissante [10–12]. Ainsi, les agents fongiques, dont *Candida sp.*, étaient considérés comme responsables de 17 % des sepsis recensés à travers le monde, lors de la première enquête « EPIC » réalisée en 1994, contre 19 % lors de la seconde en 2007 [13,14]. En fait, l'incidence des candidoses prouvées par une hémoculture positive à levure était bien inférieure, se situant plutôt autour de 0,69 % lors de cette dernière enquête portant sur plus de 14 000 patients, laissant à penser qu'il existait une surestimation de la prévalence des infections fongiques par ces données déclaratives [15]. Cela pourrait être dû notamment à la mauvaise interprétation du résultat des cultures positives de sites autres que

le sang, qu'il s'agisse de prélèvements pulmonaires ou urinaires [16].

Des résultats similaires ont été observés dans différents pays, dont la France. La mise en place d'un observatoire des candidémies dans la région Île-de-France en 2002, impliquant 24 hôpitaux, a permis de mettre en évidence une augmentation significative de leur densité d'incidence [17]. Les candidémies dues à *Candida albicans* ont vu leur taux augmenter de 4,72 à 6,31 épisodes pour 10 000 jours d'hospitalisation entre 2004 et 2009, chez les patients de réanimation admis dans ces centres ($p = 0,005$). D'autres auteurs ont montré que sur la période 2003–2006, dans cinq centres de la banlieue parisienne, l'incidence des candidémies atteignait 2,2 % [18]. On peut également extrapoler à partir d'autres études, et notamment celles utilisant des bases de données, l'incidence des candidoses invasives en France. Ainsi, chez 1 735 patients ventilés mécaniquement depuis au moins cinq jours enregistrés dans la base de données OutcomeRea, 63 (3,6 %) présentaient ou allaient présenter dans les 30 jours une candidose invasive prouvée [19]. La base de données « EPISS », recensant entre 2009 et 2011 les chocs septiques survenus dans 14 centres du quart nord-est de la France, a montré que seuls 33 épisodes parmi les 1 035 documentés (3,2 %) étaient attribuables à une espèce fongique [20]. Si l'on considère l'ensemble des patients admis dans ces services de réanimation pendant la période de l'étude, la prévalence était estimée à 0,3 %. L'enquête transversale d'un jour « Fongiday » allait retrouver, parmi 2 047 patients hospitalisés dans 169 services de réanimation français, que seulement 38 (1,9 %) d'entre eux avaient un diagnostic de candidose invasive prouvée [21]. À plus petite échelle, il existe par ailleurs des données issues d'études unicentriques conduites en France. Ainsi, l'étude menée sur une période de six mois en 2010 au sein du centre hospitalorégional et universitaire de Montpellier a montré que parmi les 1 502 patients admis dans l'une des sept unités de réanimation, seuls 2,2 % d'entre eux allaient présenter une infection invasive prouvée à *Candida sp.* [22]. Dans notre expérience au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Dijon en réanimation « médicale », parmi les 2 997 patients hospitalisés entre 2008 et 2011, seuls 21 (0,7 %) ont présenté une candidémie durant leur séjour. Ainsi, à Besançon, au sein d'une population sélectionnée de 455 patients admis en réanimation, en postopératoire de chirurgie digestive, sur une période de deux ans, une candidose invasive était diagnostiquée chez 7 % [23].

Concernant les infections intra-abdominales à levures, les données sont encore plus rares. Si l'on se réfère à l'étude de Dupont et al. remontant à la fin des années 1990 et qui incluait tous les patients avec un diagnostic de péritonite sévère admis en réanimation sur une période de cinq ans, une levure du genre *Candida* était isolée chez 72 d'entre eux (32,4 %) [24]. Il semblerait que cette prévalence soit

en fait très variable selon la population de patients considérée. Ainsi, dans une série plus récente, la prévalence de *Candida sp.* passe de 10 à 15 % selon que la péritonite vient d'être diagnostiquée lors de l'admission en réanimation ou bien qu'il s'agisse d'une péritonite persistante [25]. Le risque d'infection fongique augmente par ailleurs au fil des réinterventions. En outre, sur des terrains plus complexes, comme dans les suites de chirurgie bariatrique, l'isolement de *Candida sp.* dans le liquide péritonéal pourrait atteindre 41 % des cas [26].

Dans certains cas, probablement peu nombreux, la seule porte d'entrée retrouvée pour expliquer la circulation systémique de la levure est un cathéter veineux central. L'importance de ce phénomène est difficile à quantifier. Selon les données collectées dans le cadre du réseau de surveillance national des infections nosocomiales « REA-Raisin », *Candida sp.* serait responsable de 10 % des infections liées aux cathéters, derrière les staphylocoques blancs, *Staphylococcus aureus* et les entérobactéries [27]. Des chiffres moins alarmants sont néanmoins issus de l'étude prospective randomisée française « CLEAN », à laquelle de nombreux centres ont participé, dans la mesure où seules 3 % des infections liées aux cathéters avec hémocultures positives étaient dues à des levures [28].

Écologie fongique

On distingue habituellement les infections à *C. albicans* de celles dues aux espèces non *albicans*. Ces dernières sont, par ordre de fréquence : *glabrata*, *parapsilosis*, *tropicalis* et *krusei* [17,29]. Parmi elles, les espèces *glabrata* et *krusei* se singularisent par une résistance acquise ou naturelle aux antifongiques de la famille des azolés, et notamment vis-à-vis du fluconazole, tandis que *parapsilosis* serait plutôt moins sensible aux échinocandines. Il existe également des différences en termes de pathogénicité dans la mesure où la mortalité associée aux infections liées à *C. albicans* est souvent supérieure à celle observée avec les autres espèces, notamment *Candida parapsilosis* [17]. Concernant les facteurs de risque de développer une infection liée à une espèce non *albicans*, on peut citer la neutropénie, l'exposition préalable aux antifongiques de la famille des azolés ou à celle des échinocandines, mais également aux antibiotiques, l'âge, l'existence d'une maladie sous-jacente telle qu'un cancer solide, la sévérité à l'admission en réanimation [18,30–32]. À noter le risque supérieur d'infection due à *C. parapsilosis* en cas d'exposition préalable aux échinocandines [31].

Cependant, selon les données françaises actuellement disponibles, y compris les plus récentes, et ce malgré une utilisation croissante des antifongiques dans les unités de réanimation, *C. albicans* reste l'espèce majoritaire. Ainsi, l'étude observationnelle « amaRCAND 1 », conduite entre 2005 et

2006, montrait que 57 % des levures isolées chez 300 patients dans 108 services de réanimation ayant des candidoses prouvées (dont deux tiers de candidémies) étaient de l'espèce *albicans* [29]. L'étude « amarCAND 2 » plus récente menée par les mêmes investigateurs montre que cette prépondérance de *C. albicans* ne diminue pas dans la mesure où entre 2012 et 2013, 69,9 % des 276 épisodes d'infection documentée étaient liés à cette levure [33]. Après *C. albicans*, *Candida glabrata* occupe la deuxième place (19,2 %). Entre 2003 et 2006, les candidémies enregistrées ($n = 154$) dans cinq hôpitaux de la banlieue parisienne étaient principalement dues à *C. albicans* (59,1 %) et *C. glabrata* (31,2 %) [18]. Dans notre expérience, *C. albicans* est actuellement largement majoritaire puisque impliqué dans 62 % des candidémies recensées, *C. glabrata* occupant la deuxième position (24 %) [34]. De plus, cette répartition des espèces est stable dans le temps dans la mesure où les mêmes proportions étaient observées entre 1990 et 2000, avec notamment 57 % de *C. albicans* isolés dans les hémocultures [35]. Des données quelque peu différentes ont été observées à Lille chez les patients candidémiques hospitalisés en réanimation entre 2005 et 2010, avec une moindre prévalence de *C. albicans* (40,5 %), au profit essentiellement de *C. parapsilosis* (23,8 %), plus fréquent que *C. glabrata* (16,7 %) [36].

L'observatoire des candidémies a montré que sur un échantillon plus large (1206 épisodes analysés), *C. albicans* était majoritaire pendant la période 2001–2010, mais dans une moindre proportion (57,1 %) [17]. Néanmoins, il est intéressant de noter que l'augmentation significative de l'incidence des candidémies en région Île-de-France observée sur cette période était essentiellement en rapport avec la hausse des épisodes documentés à *C. albicans*, alors que l'incidence des autres espèces est stable dans le temps. Les infections profondes non candidémiques n'étaient cependant pas comptabilisées dans ce registre.

Prises ensemble, ces données sont en faveur d'une stabilité, voire d'une augmentation de l'implication de *C. albicans* au cours des candidoses invasives dans les services de réanimation français. Néanmoins, l'influence de l'exposition aux antifongiques sur l'écologie est indiscutable et doit donc inciter à rester prudent quant à l'interprétation de ces données [31,32]. En effet, la corrélation entre l'exposition préalable à une molécule et la diminution de la concentration minimale inhibitrice de la souche responsable d'une éventuelle nouvelle infection a été démontrée, et ce pour toutes les classes d'antifongiques. De plus, la prédominance de *C. albicans* n'est pas aussi marquée dans d'autres pays tels que l'Espagne, les États-Unis ou encore le Brésil, où des données récentes montrent que les espèces non *albicans* occupent une place plus importante, et ce peut-être en lien avec une utilisation différente des antifongiques [12,37,38].

Dans les péritonites, l'implication de *C. albicans* est prépondérante, notamment dans les séries françaises où cette espèce est isolée dans 58 à 73 % des cas, tandis que *C. glabrata* représente 15 à 20 % des cultures positives [39–41]. Ces données reflètent le fait que les autres espèces telles que *parapsilosis* ne colonisent que rarement le tube digestif, leur tropisme étant plutôt cutané. C'est pourquoi on considère généralement que le risque d'infection péritonéale liée à une espèce résistante au fluconazole se situe entre 10 et 20 % [41]. À noter toutefois qu'il atteignait 27 % dans une récente série de péritonites compliquant une chirurgie bariatrique [26]. Néanmoins, au cours des péritonites compliquées et récidivantes, le risque fongique est certes accru comme discuté précédemment, mais en revanche, celui de voir émerger des espèces non *albicans* moins sensibles, notamment aux azolés, n'est pas évident si l'on en croit les séries française et suisse dans la mesure où *C. albicans* reste majoritaire autour de 80 % [25,42].

Présentation clinique, facteurs de risque et portes d'entrée

D'une manière générale, les candidoses invasives sont observées après un séjour prolongé en réanimation [2]. Dans l'étude « amaRCAND 1 », le diagnostic était porté après cinq jours de réanimation chez 63 % des patients candidémiques [29]. Néanmoins, presque un patient sur cinq développait une candidémie dans les 48 heures suivant son admission en réanimation d'après les données de l'observatoire d'Île-de-France [17]. Ces données vont quelque peu à l'encontre des résultats obtenus dans l'étude EPIC II dans la mesure où le délai médian était de 14 jours [5–25] [43].

En termes de gravité, le choc septique est présent chez plus de la moitié des patients. En effet, environ 55 % des patients inclus dans l'étude « amaRCAND 2 » étaient traités par catécholamines lors du diagnostic d'infection invasive [33]. Dans notre expérience, c'était le cas de 50 % des patients candidémiques [34].

Il apparaît globalement qu'environ 40 % des infections invasives sont de nature « médicale », les autres (c'est-à-dire, autour de 60 %) étant plutôt observées dans un contexte de chirurgie récente, essentiellement digestive, réalisée en urgence dans la plupart des cas. Le diagnostic repose alors sur un prélèvement profond, péritonéal le plus souvent (80 % des cas), plus rarement thoracique. La candidémie n'est présente chez ces patients que dans 30 à 50 % des cas. Cette distinction entre les candidémies isolées et les candidoses profondes semble avoir du sens dans la mesure où la physiopathologie est peut-être différente. En effet, il s'agirait pour les premières d'un phénomène de translocation des levures depuis la lumière digestive à travers une muqueuse altérée par différents facteurs tels que l'atrophie villositaire

(effet de la nutrition parentérale exclusive par exemple), l'ischémie, la suppression de la flore bactérienne « barrière » par l'antibiothérapie large spectre, etc. alors qu'en contexte chirurgical, la diffusion de *Candida sp.* serait plutôt secondaire à une perforation digestive, voire à un lâchage de sutures. Ces différences pourraient rendre compte du pronostic plus favorable observé chez les patients chirurgicaux dans la mesure où le contrôle de la porte d'entrée est possible [35,37,38].

Indépendamment de la chirurgie, les autres facteurs de risque de candidose invasive sont l'exposition préalable aux antibiotiques, la présence d'un cathéter veineux central, la nutrition parentérale totale ou encore les critères de sévérité tels que le recours à la ventilation mécanique et un score de gravité élevé à l'admission en réanimation [2,29,33]. Il est intéressant de noter que l'existence d'une hémopathie ou d'un cancer solide, de même que l'exposition à un traitement immunosuppresseur sont des facteurs de risque de candidose invasive moins fréquemment rapportés en réanimation (moins de 30 % des cas) que chez les patients moins sévères hospitalisés dans les services de médecine. Le poids de la colonisation fongique préalable, malgré son importance physiopathologique, est en revanche difficile à évaluer dans la mesure où elle n'était pas systématiquement évaluée dans les études les plus récentes. Cela ne doit néanmoins pas conduire à minimiser son importance.

Prise en charge et devenir des patients

Il apparaît que la mortalité observée chez les patients de réanimation présentant une candidose invasive reste élevée, et ce malgré la mise à disposition de molécules fongicides efficaces à spectre large et bien tolérées telles que les échinocandines. En effet, la mortalité dépasse les 50 % chez les patients candidémiques recensés dans l'observatoire couvrant Paris et la région parisienne entre 2002 et 2010, avec même une tendance à l'augmentation ces dernières années [17]. Ces chiffres sont proches des 42,6 % observés chez les patients inclus dans l'étude internationale EPIC II à la fin des années 2000, et des 45,9 % de la première étude « amaRCAND 1 » réalisée à la même période [29,43]. Cette mortalité élevée est également observée chez les patients inclus dans les principaux essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité des échinocandines et qui incluaient pourtant des patients « sélectionnés » recevant un traitement approprié [44,45].

La compilation de ces essais avait pourtant permis de faire apparaître que le traitement initial par les molécules de cette classe était un facteur protecteur indépendant de décès [46]. Ce résultat suggérerait la possible supériorité des échinocandines vis-à-vis des autres antifongiques, les azolés notamment. Néanmoins, ces données robustes, sur lesquelles se fondent

les recommandations européennes les plus récentes, ne sont pas confirmées par les études observationnelles françaises réalisées depuis, et notamment l'étude « amaRCAND 2 » (données non publiées), et l'observatoire d'Île-de-France [17,33,47]. Il ne s'agit cependant pas cette fois d'essais randomisés, les effectifs étant de plus inférieurs à ceux obtenus dans la méta-analyse précitée, ne permettant pas d'atteindre la même puissance statistique.

Le pronostic défavorable persistant des candidoses invasives est d'autant plus inquiétant qu'il existe par ailleurs une nette tendance à la diminution de la mortalité chez les patients septiques, qu'ils soient ou non inclus dans des essais cliniques. Deux raisons principales sont évoquées : le retard à la mise en route du traitement antifongique et le défaut de contrôle de la porte d'entrée. C'est ce qui ressort notamment de deux études multicentriques récemment publiées, italienne et espagnole, incluant respectivement 216 et 773 patients souffrant de choc septique, confirmant les données américaines rapportées par Kollef et al. [37,38,48].

Il est frappant de remarquer que les patients candidémiques sans porte d'entrée retrouvée représentent entre 34,8 et 55,4 % des patients inclus dans ces dernières études. Le passage systémique de levures par translocation digestive rendrait compte de nombreux cas de candidémies qualifiées de primaires. La notion de contrôle de la source de l'infection est alors plus difficile à concevoir et en pratique, seule l'administration d'un traitement antifongique est possible. Le retrait des cathéters est néanmoins recommandé, ceux-ci pouvant représenter des localisations secondaires de l'infection [47]. Quoi qu'il en soit, la mortalité élevée des candidémies pourrait s'expliquer également par la fréquence de ces formes primaires.

La précocité du traitement antifongique adapté serait également déterminante. On peut la mesurer en termes de délai entre le jour du prélèvement de la première hémoculture positive et le début de l'administration de la molécule anti-infectieuse. Ainsi, il apparaît qu'il existe un risque de surmortalité si ce délai excède 12 heures [49]. Néanmoins, ces observations laissent à penser que la mise en route du traitement doit être empirique, sans attendre le résultat des hémocultures dont le délai de positivité excède généralement 24 heures [50]. Cependant, il faut admettre qu'en France, d'après les données actuelles de la littérature médicale, seuls 20 à 30 % des épisodes de candidémie feraient l'objet d'un traitement antifongique avant que le résultat des hémocultures ne soit connu du clinicien. De plus, d'après les données issues de la base OutcomeRea, les patients recevant un tel traitement antifongique empirique, comparés aux non-traités, n'en tireraient aucun bénéfice, que ce soit en termes de survie (34 vs 25 %, respectivement ; $p = 0,06$) ou de risque d'infection fongique invasive subséquente (4 vs 1 %, respectivement ; $p = 0,05$) [19]. Il paraît néanmoins hasardeux d'en déduire que le traitement antifongique empirique

est inutile en réanimation. Ce sont plutôt les critères de sélection des patients les plus à risque et leurs modalités d'application qui sont à revoir. Ainsi, dans notre expérience, l'application stricte d'une règle de prescription des échinocandines nous a permis de traiter précocement (c'est-à-dire, avant la connaissance du résultat des hémocultures) 9 des 21 patients (43 %) ayant présenté une candidémie [34]. De plus, même lorsque la candidose invasive n'était finalement pas prouvée par les hémocultures, la durée du traitement antifongique apparaissait comme un facteur indépendant protecteur vis-à-vis du risque de décès, suggérant la possibilité que le diagnostic mycologique soit faussement négatif chez certains patients [3]. À l'inverse, une enquête d'évaluation des pratiques conduite dans sept services de réanimation d'un CHU avait montré qu'en l'absence de règle précise de prescription des antifongiques, la candidose invasive n'était finalement prouvée que chez quatre (5,5 %) patients parmi les 73 traités empiriquement [22]. De plus, seuls 11,8 % des patients pour lesquels le diagnostic de candidose était prouvé avaient pu bénéficier d'un traitement avant que la documentation mycologique ne soit portée à la connaissance du clinicien. De plus, le choix de la molécule administrée est également déterminant à ce titre, dans la mesure où certaines espèces non *albicans* sont de moindre sensibilité aux azolés, *C. glabrata* en particulier [51]. De fait, les échinocandines sont aujourd'hui davantage utilisées en première intention qu'il y a dix ans [29,33].

Le développement de nouveaux outils diagnostiques apparaît donc comme crucial si l'on veut espérer démarrer de manière plus pertinente les traitements antifongiques empiriques chez les patients de réanimation. En dehors des hémocultures dont le manque de sensibilité a déjà été souligné, les tests actuellement disponibles et, notamment, le dosage de certains sucres issus de la paroi de *Candida* (β -D-glucane, mannane) semblent intéressants, essentiellement en raison de la valeur prédictive négative de ces tests [3,36,42,50]. La généralisation de leur usage, aujourd'hui marginal, chez des patients sélectionnés sur la base de critères cliniques, permettrait sans doute de réduire les prescriptions inutiles de molécules coûteuses et susceptibles de modifier à terme l'écologie fongique.

Le développement de nouveaux marqueurs serait également souhaitable afin d'entrevoir la possibilité d'une véritable approche préemptive, à savoir la détection précoce des patients les plus à risque, avant que le sepsis ne devienne cliniquement évident.

Conclusion

Bien que leur incidence soit croissante en France comme ailleurs, les candidoses invasives restent des infections rares chez les patients de réanimation. Il existe néanmoins des

populations à risque qui restent encore à définir plus clairement. Les critères cliniques, notamment de sévérité, combinés à des facteurs plus spécifiques tels que la colonisation multifocale et l'exposition aux antibiotiques, permettent de sélectionner des sous-groupes où la prévalence de l'infection est comprise entre 10 et 20 %. Chez les patients « chirurgicaux », les suites opératoires compliquées d'interventions portant sur le tube digestif constituent des situations où le risque est particulièrement élevé, entre 20 et 40 %. En marge de ces cas bien décrits dans la littérature médicale, il existe manifestement des profils de malades que l'on échoue toujours à repérer avant la mise en évidence, souvent tardive, de *Candida* dans les hémocultures ou dans un prélèvement profond. L'identification précoce de tous ces groupes de patients à risque devrait être améliorée afin de permettre l'instauration de traitements plus précoces, susceptibles d'améliorer leur devenir, sachant que des molécules antifongiques efficaces et bien tolérées sont désormais à disposition des cliniciens. Cela devrait permettre également d'en réduire le mésusage qui risquerait à terme d'en compromettre l'efficacité, bien qu'actuellement il ne soit pas observé en France de diminution de la prévalence de *C. albicans* au profit d'espèces moins sensibles telles que *C. glabrata*. Enfin, le contrôle de la source de la candidémie semble être déterminant quant au devenir du patient. Cela passe notamment par l'ablation systématique des cathéters en place au moment du diagnostic.

Liens d'intérêts : Le Dr Charles déclare avoir reçu des honoraires et des fonds destinés à la recherche de la part du laboratoire Astellas. Il déclare également faire partie du board du laboratoire Merck. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Blot S, Charles PE (2013) Fungal sepsis in the ICU: are we doing better? Trends in incidence, diagnosis, and outcome. *Minerva Anesthesiol* 79:1396–405
- Kullberg BJ, Arendrup MC (2015) Invasive candidiasis. *N Eng J Med* 373:1445–56
- Clancy CJ, Nguyen MH (2013) Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 56:1284–92
- Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, et al (2011) Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 53:262–8
- Fernandez-Cruz A, Cruz Menarguez M, Munoz P, et al (2015) The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:1543–9
- Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, et al (2013) A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 39:2092–106
- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al (2008) NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:996–1011
- Nagao M, Hotta G, Yamamoto M, et al (2014) Predictors of *Candida spp.* as causative agents of catheter-related bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 80:200–3
- Nucci M, Anaissie E (2001) Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 33:1959–67
- Martin GS (2012) Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 10:701–6
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med* 348:1546–54
- Colombo AL, Guimaraes T, Sukienik T, et al (2014) Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med* 40:1489–98
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 274:639–44
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302:2323–9
- Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, et al (2011) *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 39:665–70
- Azoulay E, Cohen Y, Zahar JR, et al (2004) Practices in non-neutropenic ICU patients with *Candida*-positive airway specimens. *Intensive Care Med* 30:1384–9
- Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, et al (2014) Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med* 40:1303–12
- Cohen Y, Karoubi P, Adrie C, et al (2010) Early prediction of *Candida glabrata* fungemia in nonneutropenic critically ill patients. *Crit Care Med* 38:826–30
- Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, et al (2015) Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 191:1139–46
- Quenot JP, Binquet C, Kara F, et al (2013) The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISSE study. *Crit Care* 17:R65
- Azoulay E, Dupont H, Tabah A, et al (2012) Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med* 40:813–22
- Massanet P, Jung B, Molinari N, et al (2014) Antifungal treatment for suspected or proved candidiasis in the critically ill. *Ann Fr Anesth Reanim* 33:232–9
- Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al (2004) Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 32:2443–9
- Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et al (2003) Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 31:752–7
- Montravers P, Dufour G, Guglielminotti J, et al (2015) Dynamic changes of microbial flora and therapeutic consequences in persistent peritonitis. *Crit Care* 19:70

26. Zappella N, Desmard M, Chochillon C, et al (2015) Positive peritoneal fluid fungal cultures in postoperative peritonitis after bariatric surgery. *Clin Microbiol Infect* 21:853.e1–e3
27. Savey A, Machut A (2013) Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2012. In: *Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte*, Réseau REA-Raisin, France
28. Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, et al (2015) Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet* 386:2069–77
29. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al (2009) 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* 37:1612–8
30. Leroy O, Mira JP, Montravers P, et al (2010) Comparison of *albicans* vs. non-*albicans* candidemia in French intensive care units. *Crit Care* 14:R98
31. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al (2011) Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 55:532–8
32. Bailly S, Maubon D, Fournier P, et al (2016) Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. — Trends over 10 years. *J Infect* 72:103–11
33. Bailly S, Leroy O, Montravers P, et al (2015) Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med* 41:1931–40
34. Bruyere R, Quenot JP, Prin S, et al (2012) Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic *Candida* score-based strategy in one medical ICU. *BMC Infect Dis* 14:385
35. Charles PE, Doise JM, Quenot JP, et al (2003) Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 29:2162–9
36. Poissy J, Sendid B, Damiens S, et al (2014) Presence of *Candida* cell wall derived polysaccharides in the sera of intensive care unit patients: relation with candidaemia and *Candida* colonisation. *Crit Care* 18:R135
37. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al (2012) Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 54:1739–46
38. Puig-Asensio M, Peman J, Zaragoza R, et al (2014) Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 42:1423–32
39. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et al (2003) Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 31:752–7
40. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al (2006) *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 34:646–52
41. Montravers P, Dupont H, Eggimann P (2013) Intra-abdominal candidiasis: the guidelines-forgotten non-candidemic invasive candidiasis. *Intensive Care Med* 39:2226–30
42. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM (2013) Beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intra-abdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 188:1100–9
43. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM et al (2011) *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 39:665–70
44. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al (2002) Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 347:2020–9
45. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al (2007) Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 356:2472–82
46. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al (2012) Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 54:1110–22
47. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al (2012) ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 18:19–37
48. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al (2014) A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 40:839–45
49. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) 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* 49:3640–5
50. Paugam A, Ancelle T, Lortholary O, et al (2014) Longer incubation times for yeast fungemia: importance for presumptive treatment. *Diagn Microbiol and Infect Dis* 80:119–121
51. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, et al (2007) Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* 60:613–8