52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Conférences d'Essentiel
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Candidémies en réanimation

P. Montravers*, M. Desmard, G. Dufour

Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Centre Hospitalier Universitaire Bichat-Claude Bernard, AP-HP, 46 Rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex12 ; Université Paris VII Denis Diderot, Paris, France.

*Correspondant : philippe.montravers@bch.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les candidémies sont les infections à levures les plus fréquentes en réanimation. Elles surviennent même chez des patients non neutropéniques.
- Les critères cliniques et biologiques conventionnels sont insuffisants pour établir le diagnostic et justifient la réalisation d'hémocultures et de prélèvements microbiologiques. Les sérologies et les biomarqueurs ne sont pas utilisables en routine.
- Candidas albicans reste le type le plus fréquent. Les répartitions des souches de candidas non-albicans sont sujettes à des variations locales.
- *Candida glabrata* a très souvent une sensibilité réduite ou une résistance vis à vis du fluconazole.
- L'ablation des cathéters centraux raccourcit la durée d'évolution de la candidémie.
- La précocité et l'adéquation du traitement antifongique sont les meilleurs facteurs de succès.
- La tolérance clinique très supérieure à celle des molécules classiques (amphotéricine B) et une efficacité comparable expliquent la large prescription des échinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine).
- Les recommandations sont d'utiliser une échinocandine en cas de suspicion de souche résistante au fluconazole ou chez des patients préalablement exposés aux azolés.
- Une désescalade thérapeutique est recommandée dès identification et obtention du profil de sensibilité.
- La durée de traitement recommandée est de deux semaines après négativation des hémocultures.

INTRODUCTION

Les candidémies sont des infections à levures relativement fréquentes en réanimation et qui posent des problèmes diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques. La prise en charge des candidémies est à considérer dans le cadre plus large des candidoses invasives car les problèmes posés par ces affections sont relativement proches. Du fait de l'édition de nouvelles recommandations internationales [1] et la mise à disposition de nouveaux agents, cette présentation vient en complément d'une conférence essentielle récente sur le thème [2].

DEFINITIONS

Les candidémies sont définies comme des infections à levures prouvées avec présence d'une (ou plusieurs) hémoculture positive à candidas chez des malades ayant présenté temporairement des signes cliniques ou des symptômes compatibles avec l'agent en cause (avec ou sans voie veineuse profonde) [3].

D'autres termes tels que candidoses systémiques, disséminées ou invasives sont retrouvées dans la littérature et sont source de confusion. Une candidose « invasive » correspond à la présence d'une levure dans un site stérile [3]. Une candidose disséminée se caractérise par la présence d'une levure dans au moins deux organes ou sites stériles contigus [3]. Les recommandations internationales ont classé ses infections en formes « invasives » « prouvées » en cas de candidémie ou de localisation « profonde » documentée histologiquement ou microbiologiquement (d'où le terme de candidose profonde) et en forme « probable » ou « possible » en fonction des facteurs liés au patient (degré d'immunodépression) d'arguments mycologiques directs ou indirects et de signes cliniques évocateurs (dits majeurs) ou peu spécifiques (dits mineurs) [3].

Les modalités de développement des candidémies sont la seconde raison de ces terminologies variées. Les candidoses « invasives » regroupent deux types de manifestations : les infections par voie hématogène peuvent survenir à partir de foyers d'origine digestive ou cutanée (dont les infections liées à un cathéter ou les thrombophlébites) et à partir d'atteintes « profondes » avec hémoculture positive ou non (endophtalmies, endocardites, ostéites, arthrites, méningites, métastases cutanées, pneumopathies, localisations rénales ou hépatospléniques) qualifiées de « disséminées » s'il existe au moins 2 sites non contigus. A coté de ces formes invasives par voie hématogène, les infections péritonéales sont considérées comme des candidoses localisées, mais avec un caractère invasif. Les atteintes œsophagiennes et les cystites ne sont pas considérées comme des infections invasives.

EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES

Candida est le genre le plus fréquemment retrouvé au cours des infections fongiques. Les candidas sont généralement classés en quatrième place des infections hématogènes, mais leur prévalence varie selon la population étudiée [4, 5, 6]. L'incidence des candidémies semble plus élevée en réanimation que dans les autres services hospitaliers. Dans une étude conduite en réanimation, les candidémies représentaient 10,1% des infections hématogènes contre 7,9

% dans les autres unités [4]. Dans une étude italienne, les auteurs ont rapporté une incidence de 15,8/10000 journées-patients en réanimation contre 0,15 dans les services médicaux et 0,69 dans les services chirurgicaux [7].

Les études conduites spécifiquement en réanimation sont peu nombreuses. Dans ce contexte, l'incidence des candidémies varie de 2 à 6,7/1000 admissions [8, 9, 10]. L'incidence la plus élevée serait observée dans les réanimations de brulés (38,2 candidémies/1000 admissions) suivies des unités d'hématologie (8,5), des réanimations chirurgicales (7,3) et des réanimations médicales (5,3) [10]. Quelques auteurs rapportent une incidence croissante des candidémies au fil des années [11], mais cette observation ne parait partagée par tous.

NATURE ET PROFIL DE SENSIBILITE DES SOUCHES ISOLEES

Dans les candidémies, la proportion de *Candida albicans* est de l'ordre de 50 à 60 %, *C. glabrata* 15 à 20 %, *C. parapsilosis* 10 à 15 %, *C. tropicalis* 8 à 10 % et *C. krusei* 2 à 5 %. [5, 8, 9, 12, 13]. Les études observationnelles prospectives, multicentriques françaises récentes conduites en réanimation confirment ces observations [10, 14].

Jusqu'à une période récente, *C. albicans* était de loin l'espèce la plus fréquente. Une émergence de *C. non-albicans* a été rapporté depuis une dizaine d'années principalement par les auteurs anglo-saxons [15]. Ces souches de *C. non-albicans* pourraient représenter selon les régions plus de 50% des isolats dont certaines telles que *C. glabrata* ou *C. krusei*, posent des problèmes thérapeutiques [16, 17]. Les auteurs européens même dans les travaux récents n'observent pas cette tendance [5, 10, 13, 14, 18]. Le type de patients étudiés pourrait également avoir une importance dans cette émergence de *C. non-albicans* majoritairement associée à des pathologies d'onco-hématologie. Ainsi, dans un registre incluant 2019 patients, les candidémies à *C. albicans* étaient observées parmi les patients qui avaient le moins de pathologie hématologique maligne sous-jacente et qui avaient le moins bénéficié de greffe de moelle [19]. Dans une étude multicentrique européenne portant sur 2089 candidémies, les auteurs rapportaient que la proportion de candidas isolés était très différente en hématologie : 35 % de *C. albicans*, près de 18 % de *C. glabrata* et de *C. parapsilosis* [18]. La néonatalogie est une autre population où la proportion de *C. glabrata* est rapportée jusqu'à 30 % [18].

La prescription d'antifongiques préalables à la candidémie pourrait également favoriser l'émergence des souches de *C. non-albicans* mais les résultats ne sont pas tous en accord. Dans une enquête prospective australienne analysant 179 candidémies survenues en réanimation, les facteurs indépendamment associés à une candidémie à *C. non-albicans* étaient une chirurgie gastro-intestinale récente et une exposition récente à un traitement antifongique systémique [20]. Une étude comparant des candidémies de réanimation à *C. albicans* (*n*=79) et à *C. non-albicans* (*n*=67) a retrouvé comme facteurs de risque de candidémie à *C. non-albicans* en analyse multivariée une exposition antérieure au fluconazole, la durée du cathétérisme veineux central et le nombre d'antibiotiques antérieurs [21]. A l'opposé, une autre étude analysant 189 candidémies en réanimation (56% de *C. albicans*) n'a pas trouvé de rôle du fluconazole [22].

Un autre élément important à prendre en compte est la sensibilité des levures isolées. Les travaux disponibles sont contradictoires et peu nombreux en réanimation [23]. Deux études

françaises récentes ont effectués une analyse des profils de sensibilité [10, 14]. Pour Leroy et al. [14] 17% des souches isolées étaient de sensibilité diminuée ou résistantes au fluconazole. Les souches impliquées dans cette réduction de sensibilité étaient principalement *C. glabrata* (50 et 64% des souches analysées respectivement pour Bougnoux et al. [10] et Leroy et al. [14]), *C. krusei* (99 et 83% des souches), mais *C. albicans* n'était pas totalement indemne avec 1,3 et 4% des souches résistantes au fluconazole. Un traitement préalable par azolés pourrait favoriser l'émergence de ces souches résistantes au fluconazole [24]. Parmi les autres antifongiques, une sensibilité de 100% des souches testées était rapportée vis-à-vis de l'amphotéricine B et du voriconazole, tandis que près de 70% des souches de *C. parapsilosis* étaient résistantes à la caspofongine [10].

OUTILS DU DIAGNOSTIC ET INTERET RESPECTIF

Le diagnostic de candidémie reste difficile et souvent tardif en réanimation. Les manifestations cliniques sont peu spécifiques, les hémocultures ne sont positives qu'à une phase tardive de la maladie, et les prélèvements histologiques nécessitent des gestes invasives [25].

Les hémocultures effectuées sur flacon aérobie conventionnel, et a fortiori sur milieu anaérobie, sont moins performantes que les hémocultures effectuées sur milieu de Sabouraud [26]. Pour l'isolement de certaines souches telles que *C. glabrata*, le délai de détection de la candidémie peut être multiplié par un facteur 5 [26]. Cependant, les hémocultures conventionnelles utilisées pour le diagnostic de bactériémies permettent de dépister la majorité des candidémies quand elles sont utilisées avec des automates de culture [26].

L'acheminement au laboratoire des tissus et fluides biologiques ne présente pas de particularité, mais il convient de signaler la recherche de levures [27]. Le milieu de Sabouraud est le milieu de culture préférentiel, mais les candidas poussent sur les géloses utilisées en routine en microbiologie [27]. L'isolement et le profil de sensibilité de l'agent en cause sont réalisés en routine à partir de prélèvements et permettent de guider le clinicien dans ses choix thérapeutiques [27].

Les sérologies ne sont plus du tout utilisées car la détection des anticorps est hautement dépendante du statut immunitaire du patient et d'une valeur très douteuse en réanimation [25, 28, 29].

D'autres marqueurs ont été proposés basés sur la détection d'antigènes. Aucun de ces tests n'a définitivement été validé en réanimation bien que des avancées soient observées ces dernières années [25, 28, 29]. Le 1-3-ß-D-glucane, composant de la paroi de nombreux champignons, a été proposé comme marqueur d'infection invasive. Des tests colorimétriques ou cinétiques sont commercialisés mais leur utilisation en réanimation reste à évaluer. Leur sensibilité de 67 à 100% est jugée décevante du fait de nombreux faux positifs (membranes d'hémodialyse à base de cellulose, cirrhoses, polysaccharides antitumoraux, pansements à base de gaze) et leur spécificité de 84 à 100% est considérée médiocre du fait de contamination par le ß-glucane contenu dans certains antibiotiques et les endotoxines bactériennes [25, 29].

Les mannanes sont des composants fortement immunogènes de la paroi de *C.albicans*. La détection de mannanes est limitée par leur clairance rapide du sérum. La détection combinée

des mannanes et de leurs anticorps pourrait améliorer la performance du dépistage avec une sensibilité et une spécificité de 80 et 93% respectivement rapportées dans la littérature [25, 29]. Ce test serait également efficace avec les souches de *C. non-albicans*. Un second test basé sur la détection de ß-oligomannoses associé à l'analyse d'alpha-oligomannoses a été développé qui retrouve une spécificité proche de 95% et une sensibilité de 90% [29]. L'utilisation de ces tests pourrait raccourcir les délais de diagnostic, mais reste en phase de développement.

Le D-arabinitol est un métabolite produit en grande quantité par Candida en culture. Plusieurs travaux ont montré des concentrations élevées de D-arabinitol et des ratios du D-arabinitol/créatininémie élevés au cours des infections invasives à *Candida* [30].

L'amplification génomique par les techniques de PCR n'est pas utilisée en routine pour *Candida* compte tenu des délais de réalisation. Les risques de contamination lors de l'extraction des acides nucléiques sont un problème très fréquemment évoqué. De plus, la sensibilité de ces techniques rend difficile la distinction entre colonisation et infection. Plusieurs travaux récents décrivent des techniques qui semblent montrer des spécificités proches de 100% et des sensibilités de l'ordre de 90% et pourraient être utilisées en temps réel [25, 29].

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

De nombreux guides de « bonnes » pratiques et des recommandations ont été publiés, témoignant de la confusion qui règne dans l'esprit des prescripteurs et d'un besoin de rationalisation.

Précocité du traitement

Plusieurs travaux ont montré que le pronostic dépend de la précocité d'instauration d'un traitement antifongique adéquat [12, 31, 32]. Une augmentation significative de mortalité est observé dans les candidémies si le traitement n'est mis en route qu'au moment des résultats de l'hémoculture (soit 48 heures après le prélèvement) par rapport à un traitement mis en route d'emblée [9]. Plusieurs travaux ont confirmé cette observation [12] et fixent un seuil de délai de traitement de 12 h [31, 33]. Idéalement, le traitement doit être débuté bien avant la certitude de la candidémie et donc bien avant la connaissance de l'espèce de *Candida* et de sa sensibilité.

Ablation des cathéters

Les recommandations de bonne pratique insistent également sur l'ablation des cathéters centraux en cas de candidémie. L'ablation du cathéter central diminue significativement la durée de la candidémie [34]. De plus, une augmentation significative de mortalité a été rapportée par plusieurs auteurs lorsque le cathéter était laissé en place [12, 35].

Choix thérapeutiques

Jusqu'au début des années 2000, le clinicien n'avait à sa disposition qu'un nombre restreint de molécules efficaces, mais non dénuées d'effets secondaires. De nouveaux antifongiques à

large spectre comme les échinocandines (caspofongine, et récemment micafongine et anidulafongine) et les nouveaux triazolés (voriconazole et posaconazole) sont apparus depuis. Par rapport aux agents antifongiques « traditionnels », ces nouveaux agents sont mieux tolérés que l'amphotéricine B, plus efficaces que l'itraconazole et la 5 fluoro-cytosine, et ont un spectre plus large que le fluconazole. Les caractéristiques pharmacocinétiques et de spectre et les posologies de ces agents sont présentés dans les tableaux 1, 2 et 3.

Tableau 1. Principaux éléments de pharmacocinétique des nouveaux antifongiques comparés au fluconazole. D'après [41, 42, 43].

	Fluconazole	*Voriconazole*	*Caspofungine*	*Micafungine*	*Anidulafungine*
Pic sérique (µg/ml)	6,7	2,3-5,1	12	7,1	7,5
Elimination urinaire inchangée (%)	<80	1,5	1,4	0,7%	<0,1%
Demi-vie sérique (h)	22-31	6-24	10	13	25,6
Liaison protéique (%)	11	60	97	99,8	84
Volume de distribution (L ou L/kg)	0,7 L/kg	4,6 L/kg	9,5L	14L	33,4 L
Passage SNC (% du plasma)	Faible	90	Faible	Faible	<0,1%

SNC : système nerveux central

Tableau 2. Spectre d'activité des nouveaux agents antifongiques disponibles et des molécules de référence sur les cibles les plus courantes. D'après [1].

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

S : sensible ; SDD : sensibilité dose-dépendante ; I : sensibilité intermédiaire ; R : résistant

Tableau 3. Schémas d'administration et posologies proposés pour les principaux antifongiques. Les échinocandines ne sont administrées que par voie intraveineuse. D'après [1].

	Dose de charge	*Dose d'entretien*
Fluconazole	12 mg/kg (800 mg)	6 mg/kg/ jour
Voriconazole	6 mg/kg x 2 à j1 IV	4 mg/kg x 2 / jour
Caspofungine	70 mg à j1	50-70 mg/j (jusqu'à 1 mg/kg/j)
Micafungine	-	100 à 150 mg/J
Anidulafungine	200 mg	100 mg/j
Amphotéricine B déoxycholate	-	0,5 - 1 mg/kg/j
Amphotéricine B lipidique	-	3 – 5 mg/kg/j

Le posaconazole n'est disponible que par voie orale et n'a donc pas de place dans le traitement des candidémies. L'efficacité et la tolérance de ces agents ont été comparées aux agents traditionnels dans de grandes séries de la littérature [36, 37, 38, 39, 40]. L'efficacité de ces agents est au moins équivalente à celle des molécules de référence (Figure 1). Cependant, l'activité des échinocandines vis-à-vis de *C. parapsilosis* est variable et incite à la prudence [1]. Il en est de même pour le voriconazole vis à vis de *C. glabrata*, surtout en cas de traitement préalable par azolés [1]. Il est à noter que le nombre de patients de réanimation dans les essais d'enregistrement est le plus souvent modeste ou mal établi [36-40]. Les spécificités des molécules et leur intérêt sont résumés dans le tableau 4. Les cliniciens sont légitimement tentés d'utiliser largement ces nouveaux agents. Outre leur prix élevé, un usage excessif pourrait s'avérer délétère par le biais d'une sélection de souches de moindre sensibilité. Paradoxalement, malgré l'amélioration de la tolérance de ces traitements, les progrès de survie dans les grands essais ne sont pas spectaculaires au cours de ces dix dernières années (Figure 2) [36, 37, 38, 39, 40].

Figure 1. Taux de succès exprimé en pourcentage observés en fin du traitement lors des principaux essais d'enregistrement dans le traitement des candidémies et candidoses disséminées. Les agents évalués étaient l'amphotéricine B (AmB), le fluconazole (Flu), la caspofungine (Caspo), le voriconazole (Vori), la micafungine (Mica) à 100 ou 150 mg, l'anidulafungine (Ani) et l'amphotéricine B liposomale (AmBL). D'après [36, 37, 38, 39, 40].

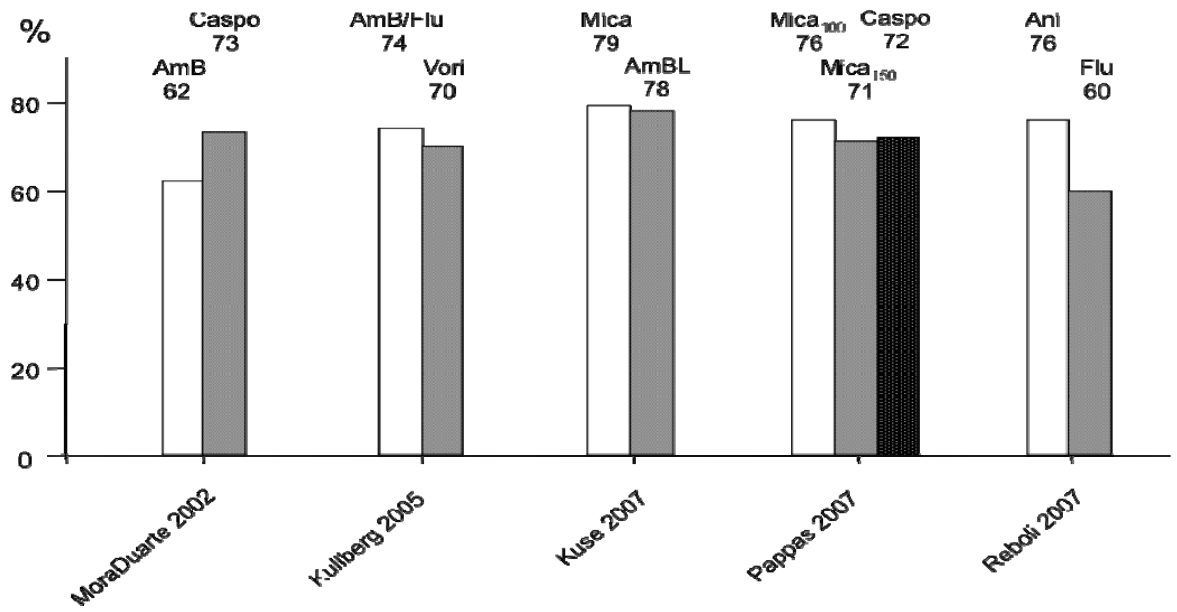
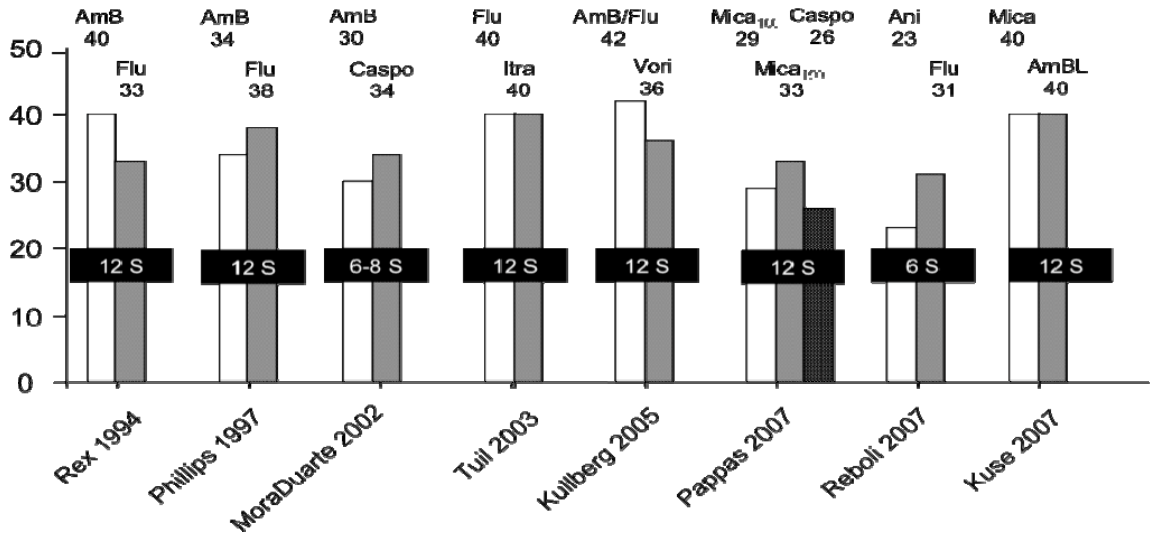


Tableau 4. Critères de choix pour la prescription de l'amphotéricine B (AmB), l'amphotéricine B en formulation lipidique (AmBL), le fluconazole (Flu), le voriconazole (Vori), la caspofungine (Caspo), la micafungine (Mica), l'anidulafungine (Ani).

	AmB	AmBL	Flu	Vori	Caspo	Mica	Ani
Spectre d'activité	Large	Large	±	Large	Large	Large	Large
Toxicité rénale	+++	++	-	-	-	-	-
Indication en cas d'insuffisance rénale	-	-	+	±	+	+	+
Indication en cas d'insuffisance hépatique	+	+	-	-	-	-	+
Voie IV/orale	IV	IV	IV/O	IV/O	IV	IV	IV
Tolérance	---	- à ±	interactions	interactions	+	+	+
Coût	faible	+++	faible	+ à ++	+++	+++	+++

Figure 2. Taux de décès exprimé en pourcentage observés à la fin de la période de surveillance lors des principaux essais dans le traitement des candidémies et candidoses disséminées. La durée de surveillance est exprimée en semaines (S). Les agents évalués étaient l'amphotéricine B (AmB), le fluconazole (Flu), la caspofungine (Caspo), l'itraconazole (Itra), le voriconazole (Vori), la micafungine (Mica) à 100 ou 150 mg, l'anidulafungine (Ani) et l'amphotéricine B liposomale (AmBL). D'après [36, 37, 38, 39, 40, 44, 45, 46].



Recommandations des sociétés savantes.

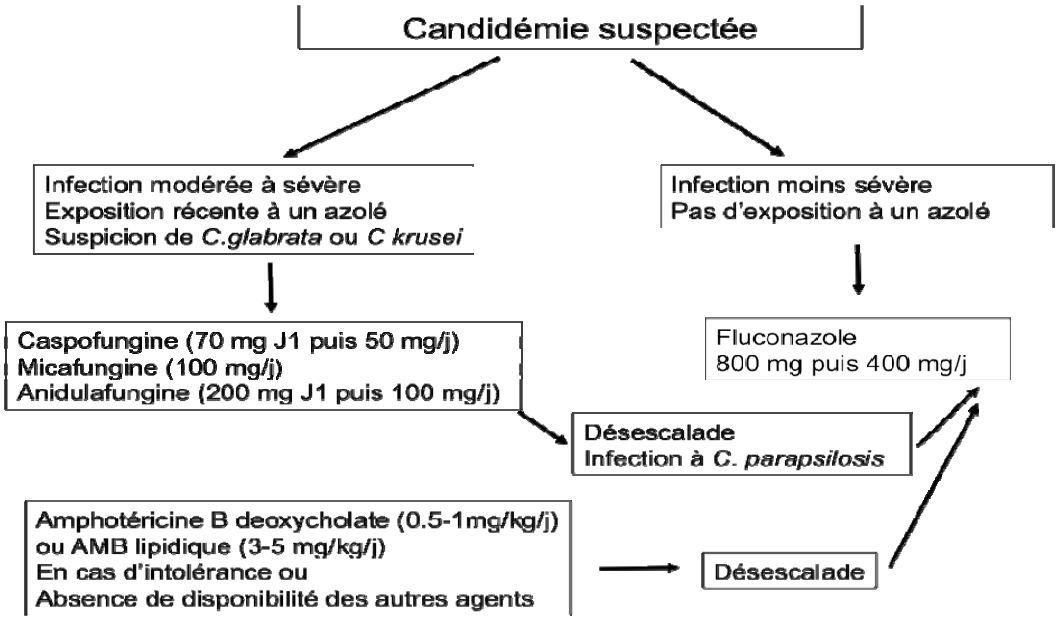
Le traitement est par principe par voie parentérale. Aucune étude n'a prouvé l'intérêt d'une association thérapeutique par rapport à une monothérapie. Les recommandations françaises de prise en charge des candidoses invasives [2] émises en 2004 avant l'arrivée des nouveaux agents ne sont plus adaptées à la réalité.

Dans l'attente d'une actualisation française, les cliniciens se sont largement inspirés dans leur pratique des recommandations nord-américaines émises en 2009 (Figure 3) [1].

- Ces recommandations proposent pour les candidémies et les candidoses invasives des patients non neutropéniques un traitement probabiliste par une échinocandine, qu'ils aient ou pas été antérieurement exposés aux azolés.
- En l'absence d'exposition aux azolés et chez les patients moins sévères, un traitement probabiliste basé sur le fluconazole est proposé.
- Une désescalade est proposée si la souche causale est sensible au fluconazole.
- En cas de suspicion d'une souche à sensibilité réduite ou résistante au fluconazole (*C. glabrata*, *C krusei*), une échinocandine est recommandée et le passage à un azolé n'est recommandé qu'après obtention du profil de sensibilité.
- Si un traitement initial par fluconazole ou voriconazole avait été initié et qu'une souche à sensibilité réduite ait été isolée, le traitement peut être poursuivi en cas d'amélioration clinique et de négativation des cultures.
- En cas d'infection à *C. parapsilosis*, le fluconazole est recommandé.
- Si un traitement initial par une échinocandine avait été initié et qu'une souche de *C. parapsilosis* soit isolée, le traitement peut être poursuivi en cas d'amélioration clinique et de négativation des cultures.
- L'amphotéricine B déoxycholate ou sous forme lipidique est proposée comme alternative en cas d'intolérance aux autres agents ou d'absence de disponibilité des autres molécules.
- Une désescalade de l'amphotéricine B vers le fluconazole est proposée en cas de souche sensible et de situation clinique stable.
- Le voriconazole offre peu de bénéfice par rapport au fluconazole et n'est proposé que comme relai oral de traitement pour des infections à *C. glabrata* sensibles au voriconazole ou *C. krusei*.
- La durée de traitement recommandée en l'absence de complication métastatique est de 2 semaines après la négativation des hémocultures et la résolution des signes cliniques attribués à la candidémie.

Chez les patients neutropéniques, les échinocandines ou une amphotéricine B lipidique sont recommandées, le fluconazole étant réservé aux formes moins sévères et en l'absence d'exposition préalable. Les mêmes précautions d'usage du fluconazole et des échinocandines vis-à-vis de *C. glabrata* et de *C. parapsilosis* sont émises chez les neutropéniques. Le voriconazole peut être proposé en cas de suspicion d'infection aspergillaire associée.

Figure 3. Schémas thérapeutiques proposés par la conférence américaine pour la prise en charge probabiliste des candidémies. D'après [1].



CONCLUSION

Les progrès de la prise en charge des candidémies et candidoses invasives sont surtout liés à l'amélioration de la tolérance des traitements. L'initiation précoce d'un traitement adapté reste à améliorer. Dans ce cadre, les aides du laboratoire ne sont pour l'instant pas encore du domaine de routine.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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: 503-35.
2. Dupont H. Levures en réanimation. In: Sfar, editeur. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007 Les essentiels. Paris: Elsevier Masson SAS; 2007p 415-32.
3. Ascioglu 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: 7-14.
4. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39: 309-17.

5. 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; 38:311–320. Clin Infect Dis 2004; 38: 311-20.
6. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 133-63.
7. Luzzati R, Allegranzi B, Antozzi L, Masala L, Pegoraro E, Azzini A, et al. Secular trends in nosocomial candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 908-13.
8. Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: Difference of outcome between medical and surgical patients. Intensive Care Med 2003; 29: 2162-9.
9. 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: 23-30.
10. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. Intensive Care Med 2008; 34: 292-9.
11. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. BMC Infect Dis 2006; 6: 21.
12. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005; 43: 1829-35.
13. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. J Crit Care 2002; 17: 168-75.
14. 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: 1612-8.
15. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species. Clin Infect Dis 1997; 24: 1122-8.
16. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis 2003; 37: 634-43.
17. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to Candida species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. J Clin Microbiol 2001; 39: 3254-9.
18. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation

of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 317-22.

19. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis 2009; 48: 1695-703.
20. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans Candida spp. Crit Care Med 2008; 36: 2034-9.
21. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans Candida species versus Candida albicans in the intensive care unit. Clin Infect Dis 2008; 46: 1206-13.
22. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C, et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. Int J Antimicrob Chemother 2009; 33: 554e1-e7.
23. Montravers P, Jabbour K. Clinical consequences of resistant Candida infections in intensive care. Int J Antimicrob Agents 2006; 27: 1-6.
24. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. J Hosp Infect 2004; 57: 8-13.
25. Montagna MT, Caggiano G, Borghi E, Morace G. The role of the laboratory in the diagnosis of invasive candidiasis. Drugs 2009; 69 Suppl: 59-63.
26. 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; 42: 115-8.
27. Sutton DA. Specimen collection, transport, and processing: mycology. In: Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology 9th ed. Washington, D.C. American Society for Microbiology Press; 2007 p 1728-36.
28. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. 2002 ; 15: 465-84.
29. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa 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; 35: 55-62.
30. Yeo SF, Huie S, Sofair AN, Campbell S, Durante A, Wong B. Measurement of serum D-arabinitol/creatinine ratios for initial diagnosis and for predicting outcome in an unselected, population-based sample of patients with Candida fungemia. J Clin Microbiol 2006; 44: 3894-9.
31. 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: 3640-5.
32. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive Candida species infections. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 613-8.

33. 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: 25-31.
34. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. Clin Infect Dis 1995; 21: 994-6.
35. Weinberger M, Leibovici L, Perez S, Samra Z, Ostfeld I, Levi I, et al. Characteristics of candidaemia with Candida-albicans compared with non-albicans Candida species and predictors of mortality. J Hosp Infect 2005; 61: 146-54.
36. 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: 2020-9.
37. 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; 366: 1435-42.
38. Kuse ER, 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; 369: 1519-27.
39. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-93.
40. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007; 356: 2472-82.
41. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. Lancet 2003; 362: 1142-51.
42. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. Med J Aust 2007; 187: 404-9.
43. Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. Pharmacology 2006; 78: 161-77.
44. 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: 1325-30.
45. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:337-45.
46. Tuil O, Cohen Y. An open comparative multicenter study of intravenous itraconazole vers IV fluconazole in the treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Critical Care 2003;7: S63-4.