

## **Indication des traitements antifongiques (hors hématologie). Que montrent les données ?**

Pierre Huette, Hervé Dupont

*Réanimation polyvalente, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens Cedex, France*

Auteur correspondant : Pr Hervé Dupont  
Email : [dupont.herve@chu-amiens.fr](mailto:dupont.herve@chu-amiens.fr)

Aucun conflit d'intérêts.

## Points Essentiels

- Les infections à levures sont de plus en plus fréquentes en réanimation. Par ailleurs, elles sont clairement associées à une augmentation de la morbidité.
- L'espèce *Candida albicans* est la plus fréquente dans les candidoses invasives en réanimation et en Europe.
- De nombreux facteurs de risques sont identifiés et un certain nombre de scores prédictifs de candidémies ont été développés mais ils ne sont pas très performants.
- Le retard de mise en route du traitement est un facteur indépendant de mortalité.
- Quatre classes d'antifongiques sont disponibles : les polyènes, les triazolés, les échinocandines et la flucytosine. Leurs mécanismes d'action cellulaire et spectres d'activité sont différents et doivent être connus.
- Au cours des candidémies chez les patients graves, le traitement de première intention doit comprendre une échinocandine pour une durée de 14 jours après négativation des hémocultures.
- Un bilan d'extension doit systématiquement être réalisé en cas de candidémie (fond d'œil et échographie cardiaque trans-oesophagienne).
- Au cours des infections intra abdominales, il faut probablement introduire un traitement antifongique avec une échinocandine si présence de 3 critères prédictifs (défaillance hémodynamique, sexe féminin, chirurgie sus-mésocolique, antibiothérapie depuis plus de 48 heures) ou en, cas d'examen direct positif à levure.
- Toutes les recommandations sur le traitement antifongique préventif sont des recommandations de très bas niveau de preuve et ne permettent pas de définir une stratégie thérapeutique.
- La désescalade thérapeutique doit être la plus précoce possible et semble sans impact sur la morbidité.

Les infections à levures sont de plus en plus fréquentes en réanimation. On ne sait pas bien si cette augmentation est réelle ou liée à la fois à une meilleure sensibilisation de recherche d'infections par les médecins et une amélioration des techniques de diagnostic. Par contre, il est clairement montré que les candidoses systémiques sont responsables d'une augmentation de la morbimortalité, plus particulièrement en réanimation. Leur présentation clinique peut aller d'une simple atteinte cutanéomuqueuse à une forme invasive avec un pronostic vital engagé. Les infections les plus fréquentes sont les infections intra-abdominales, suivies par les candidémies. Les autres formes (candidoses hépatospléniques, endocardites, neuroméningées, néonatales) sont plus rares.

### A. Épidémiologie, définition et facteurs de risques

Le genre *Candida*, le plus représenté en pathologie humaine, compte plus de 150 espèces. Le tableau 1 représente la distribution des différentes espèces du genre *Candida* isolés des candidémies dans les réanimations françaises. Un certain nombre de données, essentiellement nord-américaines, laissent supposer qu'il existe une augmentation du nombre d'infections à *Candida non albicans* par rapport aux souches *albicans* [1]. Les données disponibles en Europe ne vont pas dans ce sens. Une première étude multicentrique dans le sepsis sévère et le choc septique retrouve une proportion de *C. albicans* à 70% [2], une seconde multicentrique dans les réanimations italiennes à 60% [3] et enfin dans les réanimations françaises à 57% [4]. *C. albicans* reste donc largement en première position dans l'épidémiologie des candidoses systémiques en Europe. Cependant, depuis 10 ans, une augmentation constante de l'incidence des candidémies est notée en France avec jusqu'à 3,5 cas/100000 habitants / an [5].

Lorsqu'on parle de candidose, il faut bien différencier la candidose invasive et la colonisation. La colonisation des patients par les levures est très fréquente en réanimation et en hospitalisation conventionnelle. Elle est définie par la présence de *Candida spp.* dans au moins 2 sites prélevés concomitamment, sans retentissement clinique associé. La candidose invasive correspond à la présence d'une levure dans un site normalement stérile. Parmi celles-ci, la candidémie est définie comme une infection prouvée par la présence d'une ou plusieurs hémocultures positives à *Candida*. La définition des infections intra-abdominales à levure n'est pas consensuelle car il est très difficile de faire la différence entre une infection réelle et une colonisation.

## **B. Facteurs de risque de candidose invasive**

De nombreux facteurs de risque de candidose invasive ont été identifiés et sont bien connus [6]. L'hospitalisation en réanimation est le plus important des facteurs de risque. La durée de séjour en réanimation est également connue pour être un facteur de risque de candidose invasive. La neutropénie, l'insuffisance rénale, la durée de l'antibiothérapie, la corticothérapie, un traitement antihistaminique par anti-H2 et la gravité de la maladie sont également des facteurs de risques bien identifiés. La colonisation préalable à levure est aussi un facteur de risque bien décrit [7]. En effet, presque tous les patients infectés sont colonisés au préalable. Par contre, peu de patients colonisés vont réellement développer une infection.

Un certain nombre de scores composites prédictifs de candidémie associant plusieurs facteurs de risque dont la colonisation ont été proposés. Le plus célèbre est le « *Candida* score » [8]. Il prend en compte l'existence d'une chirurgie (notamment abdominale lourde), d'une nutrition parentérale totale, d'un sepsis sévère et d'une colonisation multiple à l'admission. Mais ce score a surtout une bonne valeur prédictive négative permettant plutôt d'éliminer une infection. Concernant les infections intra-abdominales, deux scores prédictifs de présence de levures ont été proposés. Le premier s'intéresse plutôt à une population de patients défaillants en réanimation [9]. Il prend en compte la localisation sus-mésocolique de la perforation, l'existence d'une antibiothérapie de plus de 48h en cours, d'un état de choc lors de la chirurgie et le sexe féminin. Le second s'intéresse plutôt à une population de patients moins graves avec essentiellement des infections communautaires dans un bloc d'urgence [10]. Comme le premier score, la localisation sus-mésocolique et l'état de choc lors de la chirurgie sont retrouvés comme facteurs de risque indépendants. En plus, la durée d'hospitalisation de plus de 48h et la notion d'infection généralisée ressortent. Les différents scores prédictifs sont présentés dans le tableau 2. Enfin, la présence d'un examen direct positif à levure dans le liquide péritonéal, témoignant indirectement de l'intensité de l'inoculum, est indépendamment associé à la mortalité dans une série de péritonites graves à levures [11]. Récemment, il a été mis en avant le rôle de l'exposition préalable aux antibiotiques et le rôle de la transfusion [12]. L'identification d'une population à risque à l'aide de biomarqueurs comme le  $\beta$ -D Glucane en plus des facteurs de risque classique est en cours d'évaluation.

### C. Facteurs pronostiques et mortalité

La mortalité associée aux candidémies en réanimation est élevée et peut atteindre 60% [13]. En dehors de la sévérité de la pathologie et de son impact en termes de défaillances d'organes, le délai de mise en route d'un traitement antifongique est un facteur indépendant de mortalité dans les candidoses systémiques [14]. Ceci est encore plus marqué pour les patients en choc septique [15]. Par ailleurs, il a été montré qu'un traitement antifongique probabiliste inadapté était un facteur de risque indépendant de mortalité sur une série de 199 candidémies [16]. Le contrôle de la source de l'infection et l'utilisation d'un traitement antifongique adapté sont aussi associés à une diminution de mortalité [17]. Il faut enlever tout cathéter central lors d'une candidémie chez le patient de réanimation. En effet, l'ablation du cathéter central améliore le taux de succès du traitement [18] et diminue la mortalité [19]. Par ailleurs, il semble exister une différence de pronostic entre les différentes souches de *Candida* : *C. parapsilosis* étant associé au meilleur pronostic et *C. krusei* au moins bon, sans différences entre les autres souches [18, 20].

Il ne faut pas oublier de vérifier systématiquement les valves cardiaques à la recherche d'une endocardite [21]. Enfin, il faut aussi faire un fond d'œil (18). En effet, les localisations oculaires dans les candidémies varient de 8% à 25% en fonction des études publiées [22, 23, 24, 25]. La durée de traitement antifongique est impactée si l'examen est positif.

### D. Traitement antifongique

Quatre classes d'antifongique sont disponibles : i) les polyènes (amphotéricine B et amphotéricine B liposomale) ; ii) les triazolés (fluconazole, voriconazole et isavuconazole) ; iii) les échinocandines (caspofungine, micafungine et anidulafungine) ; iv) la flucytosine. Les mécanismes d'action cellulaire de ces différents antifongiques sont exposés dans la figure 1. Ces antifongiques sont fongicides (polyènes, échinocandines) ou fongistatiques (azolés). Les profils de sensibilité des souches les plus courantes de *Candida* sont exposés dans le tableau 3.

## 1. Candidémies

### a) *Que montrent les données ?*

Sept études prospectives randomisées ont validé l'indication des différentes molécules dans cette indication. Elles sont présentées dans le tableau 4. L'amphotéricine B a été considérée longtemps comme le traitement de référence. Aucune nouvelle molécule n'a d'ailleurs jamais démontré de supériorité par rapport à l'amphotéricine B. Par contre, toutes les études retrouvent une toxicité rénale significativement supérieure [26, 27, 28], et ce même pour l'amphotéricine B liposomale [29]. La grande majorité des études validant l'efficacité du fluconazole [26] de la caspofongine [27], de la micafungine [29, 30] et du voriconazole [28] sont des études de non infériorité par rapport à un traitement de référence. Une seule étude montre une supériorité de l'anidulafongine par rapport au fluconazole [31]. Dans le sous-groupe des patients avec une infection à *C. albicans* sensible aux deux bras de traitement, il a été montré que l'anidulafongine (fongicide) avait une efficacité supérieure au fluconazole (fongistatique) sans qu'il ne soit retrouvé de différence sur la mortalité à J30.

### b) *Recommandations*

Dans le cadre des candidoses documentées, les recommandations américaines (IDSA) [32] préconisent l'introduction d'une échinocandine en première intention pour les patients de réanimation et de rétrocéder au fluconazole après 1 semaine de traitement si la souche est sensible. Le voriconazole est uniquement recommandé en cas de désescalade et par voie orale chez un patient infecté à *Candida krusei*. L'amphotéricine B n'est plus recommandée. Il est recommandé de répéter les hémocultures tous les jours ou tous les deux jours pour objectiver la négativation de celles-ci. Il faut retirer tout dispositif pouvant être le siège de l'infection (type cathéter central, voies veineuses périphériques, cathéter artériel, chambres implantables, pacemakers etc.). Tous les patients avec une candidémie doivent avoir un examen ophtalmologique avec réalisation d'un fond d'œil au cours de la première semaine après le diagnostic de candidémie. On recherche une rétinopathie avec ou sans atteinte du corps vitré qui signe le diagnostic de candidémie et conditionne la durée de traitement (4-6 semaines) avec vitrectomie si le corps vitré est atteint.

Les recommandations européennes en 2012 de l'ESCMID [21] proposent de traiter toute candidémie non compliquée pendant 14 jours après la dernière hémoculture négative. Le traitement initial doit comprendre une échinocandine. L'amphotéricine B a une efficacité équivalente aux échinocandines mais est associée à un risque de toxicité rénale accrue. La désescalade par fluconazole peut être proposée après 10 jours de traitement intra veineux si l'espèce est sensible, ou par voie orale si elle bien est tolérée, chez un patient stable. Un bilan d'extension doit systématiquement être réalisé avec fond d'œil, échographie cardiaque ainsi que la recherche de thrombus vasculaire en présence de cathéter veineux central. Le retrait du dispositif vasculaire doit être précoce.

Un algorithme de prise en charge probabiliste des candidoses systémique est proposée dans la figure 2. Afin de pouvoir appliquer cet algorithme, il est important de bien connaître les facteurs de risque de souches de *Candida* résistantes au fluconazole, ou de *Candida non albicans*. Ces facteurs de risques sont les suivants : exposition antérieure au fluconazole, patient d'hématologie ou de réanimation néonatale, insuffisance rénale chronique sous-jacente, neutropénie ou VIH, tumeur solide [33, 34, 35, 36].

## 2. Infections intra-abdominales

### a) *Que montrent les données ?*

La plupart des essais prospectifs randomisés sur le traitement des candidoses ont inclus seulement un très petit nombre de patients présentant une infection intra-abdominale (moins de 5%). Aucun essai randomisé prospectif n'a jamais évalué l'impact d'un traitement antifongique sur la mortalité dans le groupe de patients présentant une infection intra-abdominale sévère. Dans l'étude AMARCAND2, seul essai observationnel prospectif centré sur les infections intra-abdominales, la mortalité est indépendante du traitement antifongique [37]. Par ailleurs, toutes les études rétrospectives ont rapporté un impact variable du traitement antifongique sur la mortalité. La mortalité est augmentée dans le groupe de patients traités dans 3 études [38, 39, 40]; diminuée dans deux études [41, 42]; et deux études n'ont montré aucun impact du traitement [43, 44]. Plusieurs explications peuvent être proposées pour ces écarts entre les études. La gravité de la maladie est une source majeure de résultats discordants, car certaines études incluait seulement des patients sélectionnés. Une deuxième

explication pourrait être liée au diagnostic de l'infection intra-abdominale, car certaines études incluait des patients présentant une infection primaire d'ascite. La distinction entre infection et colonisation est une autre source de biais dans les études rétrospectives.

#### *b) Recommandations*

Les recommandations 2015 de la SFAR [45] préconisent de ne pas introduire un traitement antifongique probabiliste dans les péritonites communautaires en l'absence de signe de gravité. Dans les péritonites graves, il faut probablement instaurer un traitement antifongique si au moins 3 critères parmi les suivants sont retrouvés : défaillance hémodynamique, sexe féminin, chirurgie sus-mésocolique, antibiothérapie depuis plus de 48 heures. En cas d'instauration d'un traitement antifongique, il faut probablement instaurer une échinocandine.

### 3. Particularités du traitement préventif

#### *a) Définitions*

Les traitements prophylactique, préemptif, probabiliste et documenté doivent bien être différenciés. On parle de traitement antifongique prophylactique en cas de traitement antifongique chez un malade présentant des facteurs de risque de candidose invasive, sans documentation microbiologique et sans symptomatologie clinique. Le traitement préemptif concerne les patients colonisés à levure, avec des facteurs de risque et de candidose invasive mais sans symptôme ni documentation. On parle de traitement probabiliste chez les patients présentant une symptomatologie clinique associée à des facteurs de risque sans documentation microbiologique. Le traitement antifongique documenté concerne les patients avec une documentation microbiologique (prélèvement profond positif).

#### *b) Que montrent les données ?*

De nombreuses études observationnelles et cliniques se sont intéressés à l'intérêt d'un traitement préventif au cours des candidoses invasives en réanimation. Selon des études observationnelles, même si la candidose invasive est associée à mauvais pronostic [38] il n'existe a priori aucun bénéfice à un traitement préventif sur la mortalité [46]. Au cours d'un



essai contrôlé, randomisé, Luis Ostrosky-Zeichner et al. [47] ne retrouvaient aucune différence en termes d'incidence de candidose invasive ou de mortalité entre le groupe caspofongine et le groupe placebo. L'étude américaine de Shuster et al. [48] ne retrouvait aucun bénéfice à traitement empirique en réanimation. De même, l'étude Empiricus [49], multicentrique, contrôlée, randomisée, retrouvait une diminution de l'incidence des infections fongiques invasive dans le groupe caspofongine comparativement au placebo, sans aucune modification du pronostic.

Récemment, une méta-analyse ne retrouve pas de bénéfice sur la mortalité d'un traitement préventif chez les patients non immunodéprimés [50]. Dix-neuf études ont été prises en compte incluant 2792 patients. Concernant la mortalité, c'est la première méta-analyse qui parvient à conclure sans biais de publication. Par contre, les biais de publication sont très nombreux concernant la diminution des infections fongiques et ne permettent donc pas de conclure à l'intérêt ou non d'un traitement.

### *c) Recommandations*

Toutes les recommandations sur le traitement antifongique préventif sont des recommandations de très bas niveau de preuve ou des avis d'experts. Elles ne permettent pas de trancher quant aux stratégies thérapeutiques. En effet, les recommandations européennes [21] proposent de ne pas traiter préventivement la plupart du temps. Avec un faible niveau de preuve et en se basant sur une littérature peu abondante, celles-ci suggèrent de traiter les patients avec une fièvre persistante, sans documentation microbiologique par fluconazole ou échinocandine (C II). Par ailleurs, il pourrait être intéressant d'introduire un traitement antifongique chez les patients avec un bêta-D-glucane positif (C II).

Les recommandations américaines [32] ont mis en avant l'intérêt du traitement préventif en réanimation. En effet, selon ces recommandations, le traitement préventif en réanimation devrait être proposé chez un patient présentant une fièvre sans cause évidente et associant des facteurs de risque de candidoses invasive avec des marqueurs biologique de candidose invasive (beta-D-glucane positif). Cette stratégie permettrait un traitement précoce des malades à risque mais la seule étude disponible sur cette stratégie (Empiricus) est négative [49].

#### 4. Désescalade thérapeutique

Les recommandations sont également en désaccord sur ce point précis. En effet, l'IDSA [32] préconise une désescalade après 7 jours de traitement dans les candidoses prouvées chez les malades stables alors que l'ESCMID [21] propose un traitement de 10 jours pour l'ensemble des patients traités (pas de désescalade). En effet, toutes les études prospectives multicentriques publiées n'ont soit pas permis la désescalade dans leur protocole, soit permis mais pas avant 10 jours, d'où la recommandation de l'ESCMID. L'étude AMARCAND2 [51] a évalué l'effet d'une désescalade sur le pronostic des patients en cas de candidose documentée. Cette étude est la première à montrer que la désescalade n'a aucun impact sur la mortalité ou la morbidité pour les patients. Une seconde étude rétrospective plus récente montre, avec une méthodologie moins robuste, que la désescalade du traitement antifongique peut se faire en toute sécurité pour les patients [52].

#### 5. Durée de traitement

Aucune étude prospective randomisée n'a évalué différentes durées de traitement pour les candidoses invasives. L'IDSA [32] propose une durée de traitement de 2 semaines. Mais cette proposition est empirique. En cas d'absence de réponse clinique satisfaisante et en cas de prélèvements profonds négatifs, un arrêt du traitement à J5 de l'initiation est proposé.

Autant les biomarqueurs comme le bêta-D-glucane ne semblent pas adaptés pour décider de l'initiation d'un traitement antifongique sauf peut-être en cas de valeurs très élevées ( $>$  à 500 pg/ml), autant un taux de bêta-D-glucane normal ( $<$ 80 pg/ml) exclut avec un bon degré de certitude toute infection fongique compte tenu de sa forte valeur prédictive négative. La prescription excessive d'antifongique est dangereuse puisqu'elle entraîne une pression de sélection, une augmentation du risque de souches résistantes et / ou de diminution de la CMI [53]. Ceci est valable pour les candine ou les azolés. Une seule étude s'est intéressée à l'intérêt de l'utilisation des biomarqueurs (bêta-D-glucane et mannanes) dans la désescalade thérapeutique [54]. L'utilisation des biomarqueurs permettait d'arrêter plus précocement un traitement antifongique probabiliste. Cette stratégie n'avait aucun impact en termes de morbimortalité mais était associée à une diminution significative des consommations d'antifongiques.

## E. CONCLUSION

Les candidoses invasives chez le patient non neutropénique représentent une pathologie fréquente en réanimation et sont associées à une augmentation de la morbidité. Quatre classes d'antifongiques sont disponibles et utilisables, les triazolés, les polyènes, les échinocandines et la flucytosine. Au cours des candidémies, il est recommandé d'utiliser une échinocandine en première intention, l'amphotéricine B n'est plus recommandée.

L'instauration d'un traitement antifongique au cours des péritonites est motivée par un prélèvement profond positif ou l'association de facteurs de risque (3 critères parmi défaillance hémodynamique, sexe féminin, utilisation préalable d'antibiotiques > 48h, chirurgie sus-mésocolique). Les récents travaux sur la durée de traitement et la désescalade thérapeutique sont discordants mais il semble raisonnable de rétrograder rapidement, après 1 à 2 semaines de traitement par du fluconazole si l'espèce est sensible. Il semble également raisonnable d'arrêter le traitement 2 semaines après négativation des hémocultures en cas de candidémie et après 2 semaines pour les péritonites. L'utilisation des biomarqueurs pourrait jouer un rôle dans la désescalade précoce des antifongiques. Les données récentes sur les traitements antifongiques ne permettent pas de statuer sur le traitement préemptif des candidémies en réanimation.

Tableau 1. Distribution des espèces de *Candida* au cours des candidoses invasives en réanimation (37).

	<b>Espèces</b>	<b>Répartition (%)</b>
<b><i>Candida albicans</i></b>	<i>C.albicans</i>	65
<b><i>Candida non albicans</i></b>	<i>C.glabrata</i>	16
	<i>C.parapsilosis</i>	5
	<i>C.tropicalis</i>	4
	<i>C.krusei</i>	3
	Autres espèces	7

Tableau 2. Principaux scores prédictifs de candidose systémique

Score	Type d'infection	Facteurs de risque (points)	Seuil	Se / Sp	VPP / VPN	Référence
<i>Candida</i> Score	Candidémies	- Nutrition parentérale (1pt) - Sepsis sévère (2pts) - Chirurgie admission (1pt) - Colonisation <i>Candida</i> (1pt)	≥ 3	78% / 66%	14% / 98%	Leon et al (8)
Peritonitis Score I	Péritonites graves de réanimation	- Choc septique (1pt) - Localisation sus-mésocolique (1pt) - Sexe féminin (1pt) - ATB ≥ 48h (1pt)	≥ 3	84% / 50%	67% / 72%	Dupont et al (9)
Peritonitis Score II	Péritonites communautaires	- Choc septique (1pt) - Localisation sus-mésocolique (1pt) - Hospitalisation ≥ 48h (1pt) - Infection généralisée (2 pt)	≥ 3	60% / 84%	49% / 89%	Dupont et al (10)

Se= sensibilité ; Sp= spécificité ; VPP= valeur prédictive positive ; VPN= valeur prédictive négative ; ATB= antibiothérapie

Tableau 3. Sensibilité aux antifongiques des principales espèces de *Candida*

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

S= sensible ; SDD= sensible dose dépendant ; I= intermédiaire ; R= résistant

*Tableau 4. Principales études randomisées dans le traitement des candidémies*

<b>Référence</b>	<b>Type étude</b>	<b>Molécules</b>	<b>N</b>	<b>Résultats</b>
Rex et al (26)	prospective, randomisée, ouverte	amphotéricine B vs fluconazole	206	Non infériorité
Mora-Duarte et al (27)	Prospective, randomisée, en double aveugle	amphotéricine B vs caspofongine	224	Non infériorité
Betts et al (55)	prospective, randomisée, en double aveugle	caspofongine 50mg vs 150mg	197	Non infériorité
Kullberg et al (28)	prospective, randomisée, ouverte	amphotéricine B vs voriconazole	370	Non infériorité
Reboli et al (31)	prospective, randomisée, en double aveugle	fluconazole vs anidulafongine	245	Supériorité
Pappas et al (30)	prospective, randomisée, en double aveugle	micalfongine vs caspofongine	379	Non infériorité
Kuse et al (29)	prospective, randomisée, en double aveugle	micalfongine vs amphotéricine B liposomale	392	Non infériorité

Figure 1. Cibles cellulaires des antifongiques

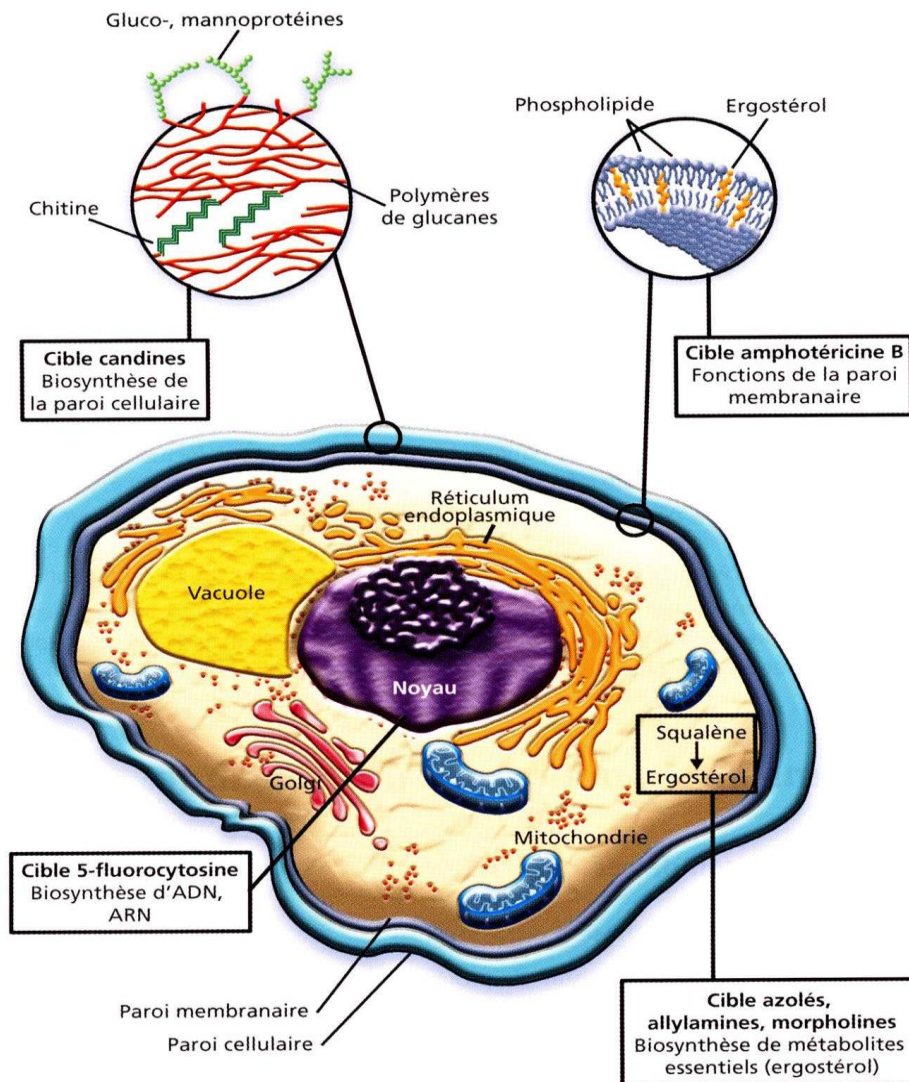
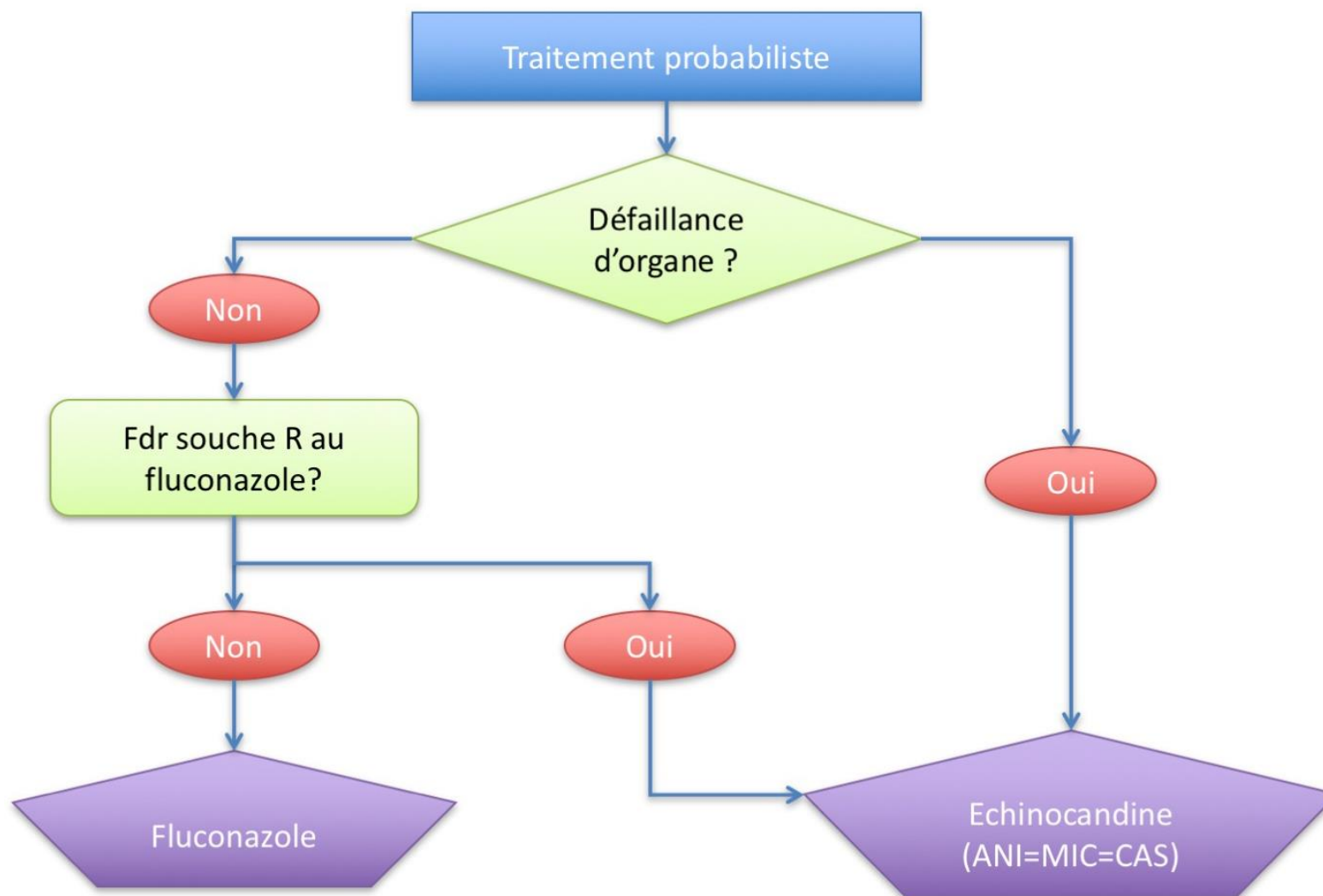




Figure 2. Algorithme de prise en charge des candidoses invasives



## REFERENCES

- [1] Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(1):45- 8.
- [2] Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344- 53.
- [3] Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, Breda G, Grancini A, Emmi V, et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). *Mycoses* 2012;55(1):73- 9.
- [4] Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009;37(5):1612- 8.
- [5] Bitar D, Lortholary O, Dromer F, Coignard B, Che D. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances. *Bull Epidemiol Hebdo* 2013;12:109-114.
- [6] Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3(12):772- 85.
- [7] Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220(6):751- 8.
- [8] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (« *Candida* score ») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;34(3):730- 7.
- [9] Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots J-M. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003;31(3):752- 7.
- [10] Dupont H, Guilbart M, Ntomba A, Perquin M, Petiot S, Regimbeau J-M, et al. Can yeast isolation be predicted in complicated secondary non-postoperative intra-abdominal infections? *Crit Care* 2015;19:60.
- [11] Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002;137(12):1341- 6.
- [12] Playford EG, Lipman J, Jones M, Lau AF, Kabir M, Chen SC-A, et al. Problematic Dichotomization of Risk for Intensive Care Unit (ICU)-Acquired Invasive Candidiasis: Results Using a Risk-Predictive Model to Categorize 3 Levels of Risk From a Multicenter Prospective Cohort of Australian ICU Patients. *Clin Infect Dis* 2016;63(11):1463- 9.
- [13] Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med* 2014;40(9):1303- 12.
- [14] 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.
- [15] Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock

- attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1739- 46.
- [16] 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(3):613- 8.
- [17] Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, Cecilia T, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014;40(6):839- 45.
- [18] Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. 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* 2012;54(8):1110- 22.
- [19] Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(1):206- 13.
- [20] 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(12):1695- 703.
- [21] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:19- 37.
- [22] Rodríguez-Adrián 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* 2003;82(3):187- 202.
- [23] Oude Lashof AML, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 2011;53(3):262- 8.
- [24] Nagao M, Saito T, Doi S, Hotta G, Yamamoto M, Matsumura Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of ocular candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(2):149- 52.
- [25] Vena A, Muñoz P, Padilla B, Valerio M, Sanchez MI, Puig-Asensio M, et al. Is routine ophthalmoscopy really necessary in candidemic patients? *PloS One* 2017;12(10):e0183485.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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(9495):1435- 42.
- [29] Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C,

- Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369(9572):1519- 27.
- [30] Pappas PG, Rotstein CMF, 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(7):883- 93.
- [31] 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(24):2472- 82.
- [32] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):409- 17.
- [33] 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(8):1206- 13.
- [34] Rodríguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, et al. Predictors of candidaemia caused by non-*albicans* *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol* 2010;16(11):1676- 82.
- [35] Cohen NH. The real reasons not to rely on severity scores. *Crit Care Med* 2010;38(1):334- 5.
- [36] Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Aznar-Martín J, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(8):3149- 54.
- [37] Leroy O, Bailly S, Gangneux J-P, Mira J-P, Devos P, Dupont H, et al. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Ann Intensive Care* 2016;6(1):2.
- [38] Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006;34(3):646- 52.
- [39] Lichtenstern C, Herold C, Mieth M, Brenner T, Decker S, Busch CJ, et al. Relevance of *Candida* and other mycoses for morbidity and mortality in severe sepsis and septic shock due to peritonitis. *Mycoses* 2015;58(7):399- 407.
- [40] Dubler S, Laun M, Koch C, Hecker A, Weiterer S, Siegler BH, et al. The impact of real life treatment strategies for *Candida* peritonitis-A retrospective analysis. *Mycoses* 2017;60(7):440- 6.
- [41] Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, et al. Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PloS One* 2016;11(4):e0153247.
- [42] Lagunes L, Rello J. Invasive candidiasis: from mycobiome to infection, therapy, and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(8):1221- 6.
- [43] Bassetti M, Leon C, Timsit JF. Are prophylactic antifungals in highly colonized patients safe and effective? *Intensive Care Med* 2015;41(7):1336- 9.
- [44] Wei-Sin Li, Chen-Hsiang Lee, Jien-Wei Liu. Is antifungal therapy a predictive factor of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in patients with community-acquired perforated peptic ulcer? *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48(2):S165- 6.

- [45] Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin J-M, Mertes P-M, Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015;34(2):117- 30.
- [46] Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, Orgeas MG, Adrie C, Souweine B, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1139- 46.
- [47] Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* 2014;58(9):1219- 26.
- [48] Schuster MG, Edwards JE, 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.
- [49] Timsit J-F, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316(15):1555- 64.
- [50] Dupont H, Mahjoub Y, Chouaki T, Lorne E, Zogheib E. Antifungal Prevention of Systemic Candidiasis in Immunocompetent ICU Adults: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Crit Care Med* 2017;45(11):1937- 45.
- [51] Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin J-M, Dupont H, Guillemot D, et al. 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* 2015;41(11):1931- 40.
- [52] Jaffal K, Poissy J, Rouze A, Preau S, Sendid B, Cornu M, et al. De-escalation of antifungal treatment in critically ill patients with suspected invasive *Candida* infection: incidence, associated factors, and safety. *Ann Intensive Care*. 19 avr 2018;8(1):49.
- [53] Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(2):532- 8.
- [54] Rouzé A, Loridant S, Poissy J, Dervaux B, Sendid B, Cornu M, et al. Biomarker-based strategy for early discontinuation of empirical antifungal treatment in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017;43(11):1668- 77.
- [55] Betts RF, Nucci M, Talwar D, Gareca M, Queiroz-Telles F, Bedimo RJ, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1676- 84.