



Faut-il avoir peur de *Candida auris* ?

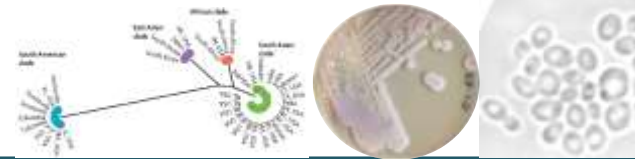
Epidémiologie, caractéristiques et données cliniques de *Candida auris*

28/11/2019

Frédéric GABRIEL

Praticien Hospitalier, Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Bordeaux

Revue de presse : le buzz fongique !



Invasive Infections with Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*, Colombia
Soraya E. Morales-López,
Emerging Infectious Diseases • January 2017

Emergence of *Candida auris*: An International Call to Arms
Clancy and Nguyen, Clin Infect Dis 2017

The New York Times
A Mysterious Infection, Spanning the Globe in a Climate of Secrecy
The rise of *Candida auris* embodies a serious public health threat: drug-resistant

8 avril 2016

Au-delà du complot et de l'émotionnel, qu'en est-il vraiment ?



Courrier international

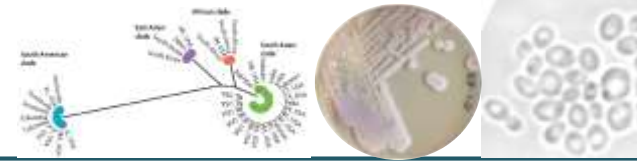
Une mystérieuse infection due à un champignon résistant aux traitements se développe dans le monde, et ce dans un climat de secret, dénonce le *New York Times*.

Le *Candida auris*, ce germe très résistant qui menace la santé mondiale

Le Parisien

Candida auris : un champignon résistant menace la santé mondiale
Franceinfo

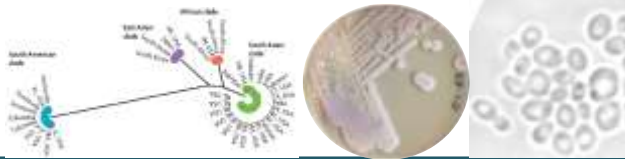
Les cas d'infections causées par ce champignon se multiplient depuis 5 ans. Elles peuvent être mortelles pour les plus fragiles, comme les nourrissons ou les personnes âgées.



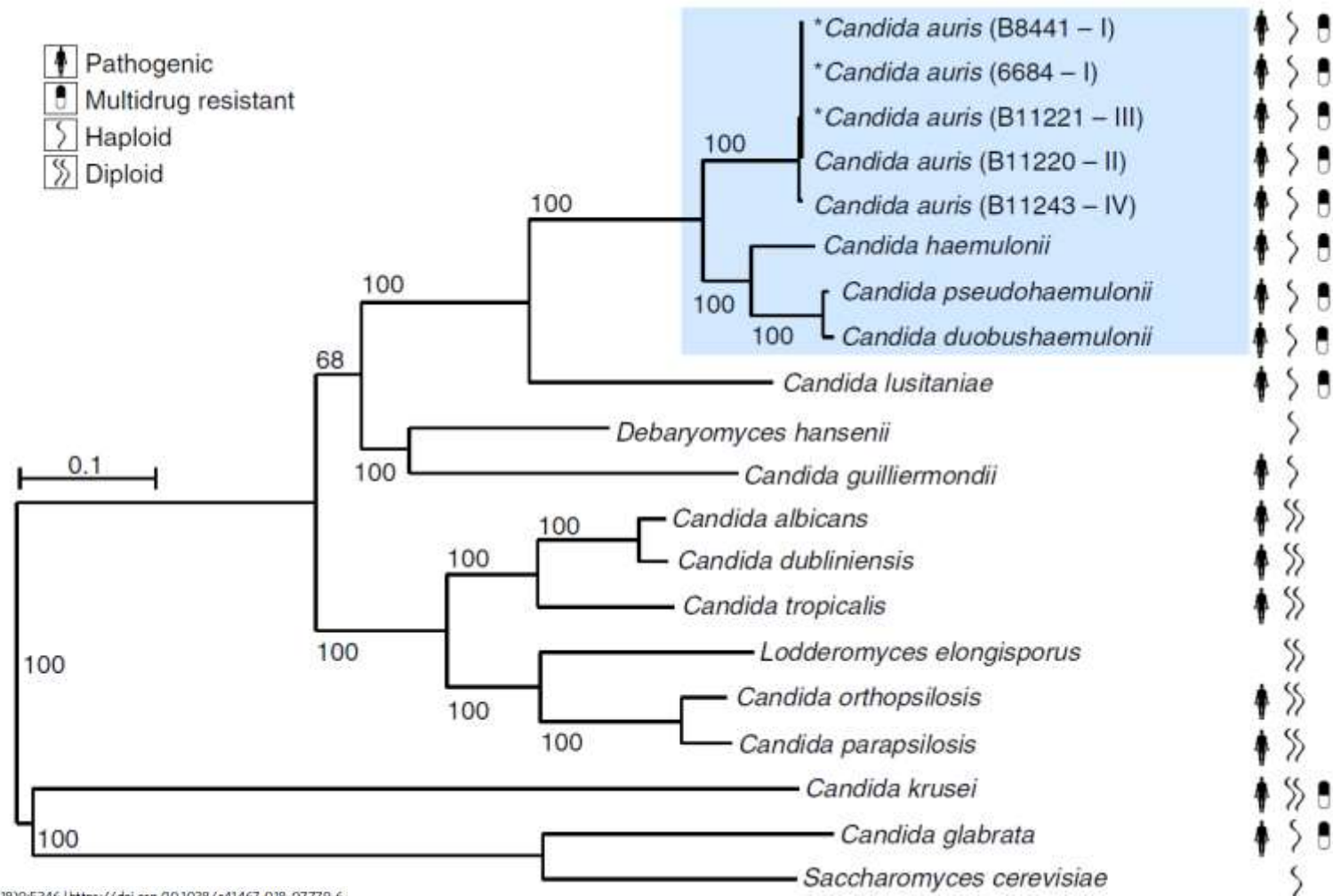
- Première description : 2009
 - ✓ Isolé en 2006 au Japon du conduit **auditif** externe d'un patient de gériatrie (étude épidémiologique)
 - Génotypage : proche de *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, *Candida ruelliae*, and *Candida heveicola*

- 2011 : autre étude épidémiologique, Corée du Sud
 - ✓ Egaleme^{nt} isolement en 2006 de 15 patients sur des écouvillonnages du CAE, identification confirmée par un séquençage rétrospectif une fois la première séquence publiée

Candida auris



- Levure ascomycète, haploïde, 5000 gènes
- Proche de *Candida lusitaniae* / *Candida haemulonii*



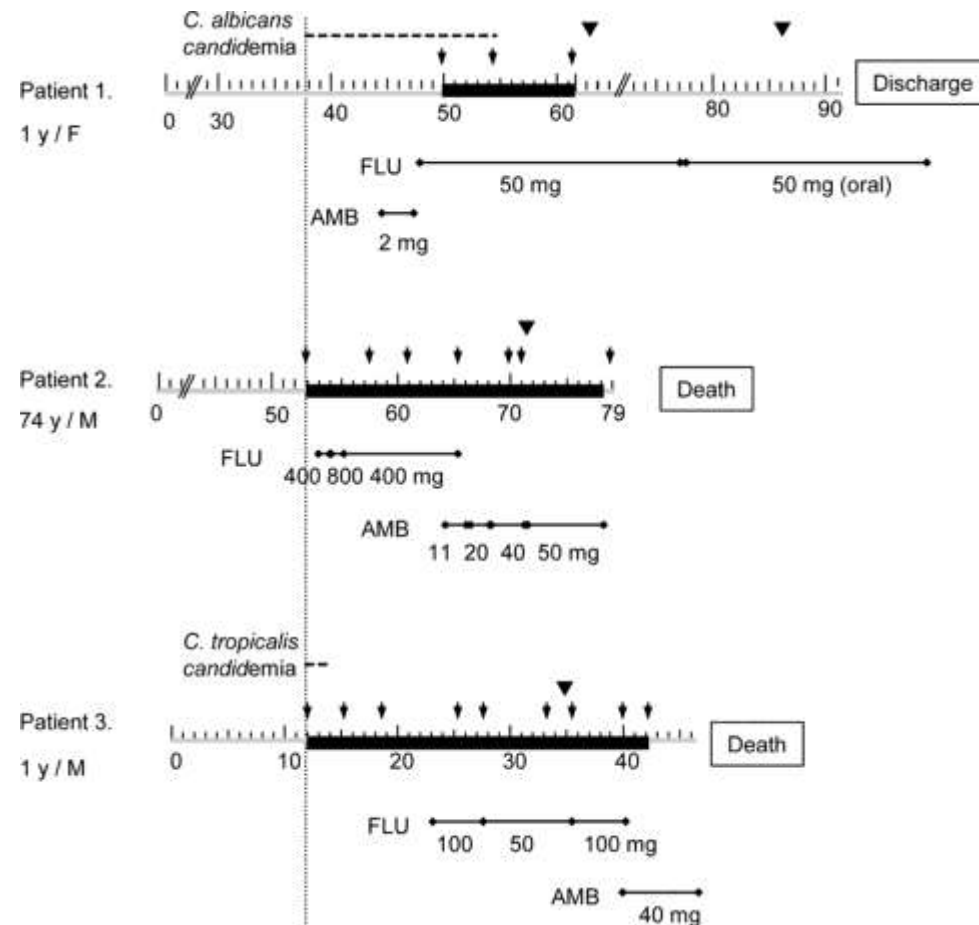
Les premières infections invasives



J Clin Microbiol. 2011 Sep;49(9):3139-42. doi: 10.1128/JCM.00319-11. Epub 2011 Jun 29.

First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*.

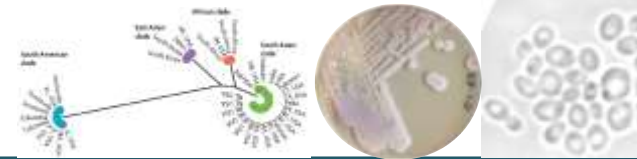
Lee WG¹, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, Jang HC.



➤ Premières candidémies décrites dans la foulée :

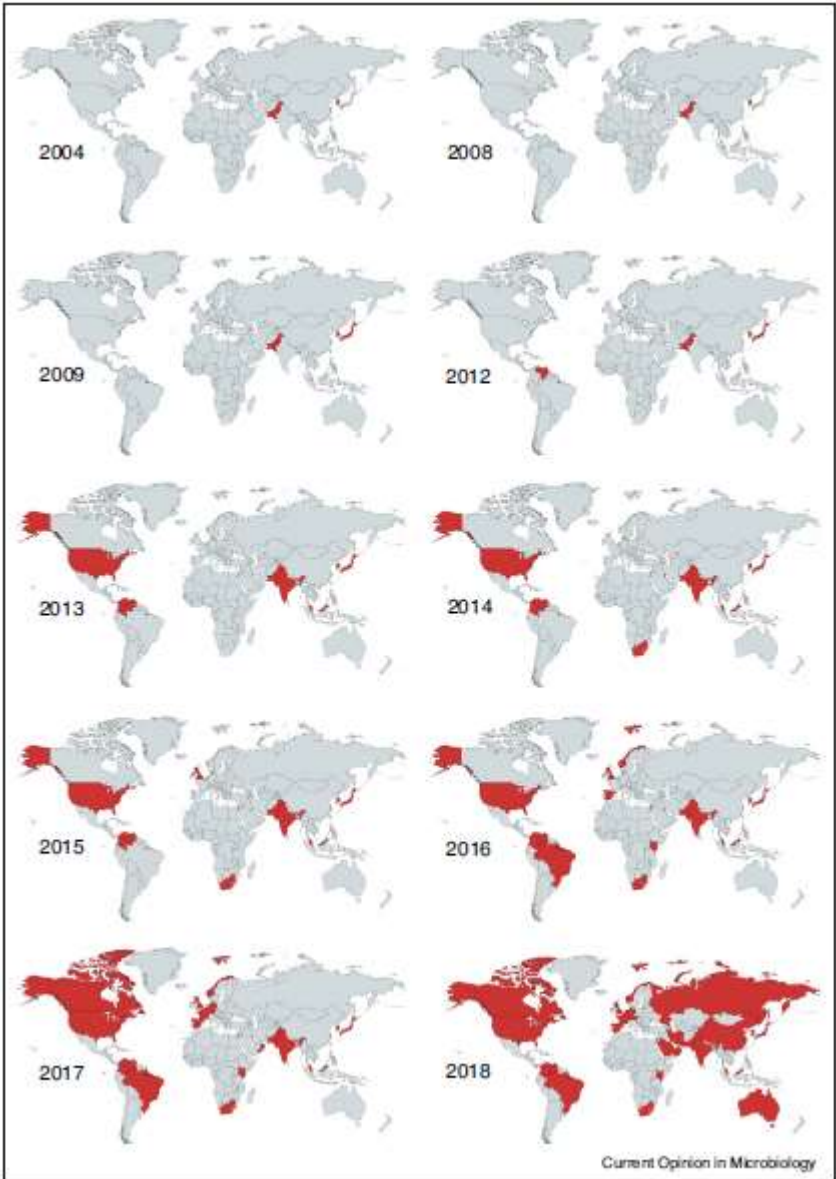
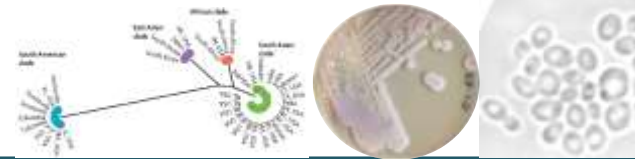
- ✓ 3 cas en Corée du Sud : 2009x2... et 1996 !
- ✓ Histoires cliniques « classiques » d'une candidémie survenue \geq J12 hospitalisation :
 - 1 patient de réa chir,
 - 1 enfant en rea ped,
 - 1 enfant en oncohemato

La mondialisation des descriptions



- 2013 : candidémies en Inde (1^{er} cas en 2009), sur 4 centres hospitaliers différents
- 2014 : Kenya, Afrique du Sud
- 2015 : Koweït
- ...
- Réanalyse rétrospective de la base de donnée SENTRY
 - ✓ >15000 souches de *Candida* collectées de 2004 à 2015 en Asie, Europe, Amérique latine et Amérique du Nord
 - ✓ 4 isolats faussement identifiés *C haemulonii* étaient des *C auris*
- Réanalyse des données du CDC (non publiées) : *C auris* « relativement rare » avant 2009

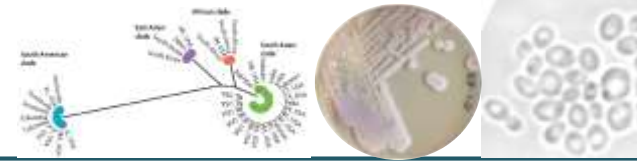
La mondialisation des descriptions



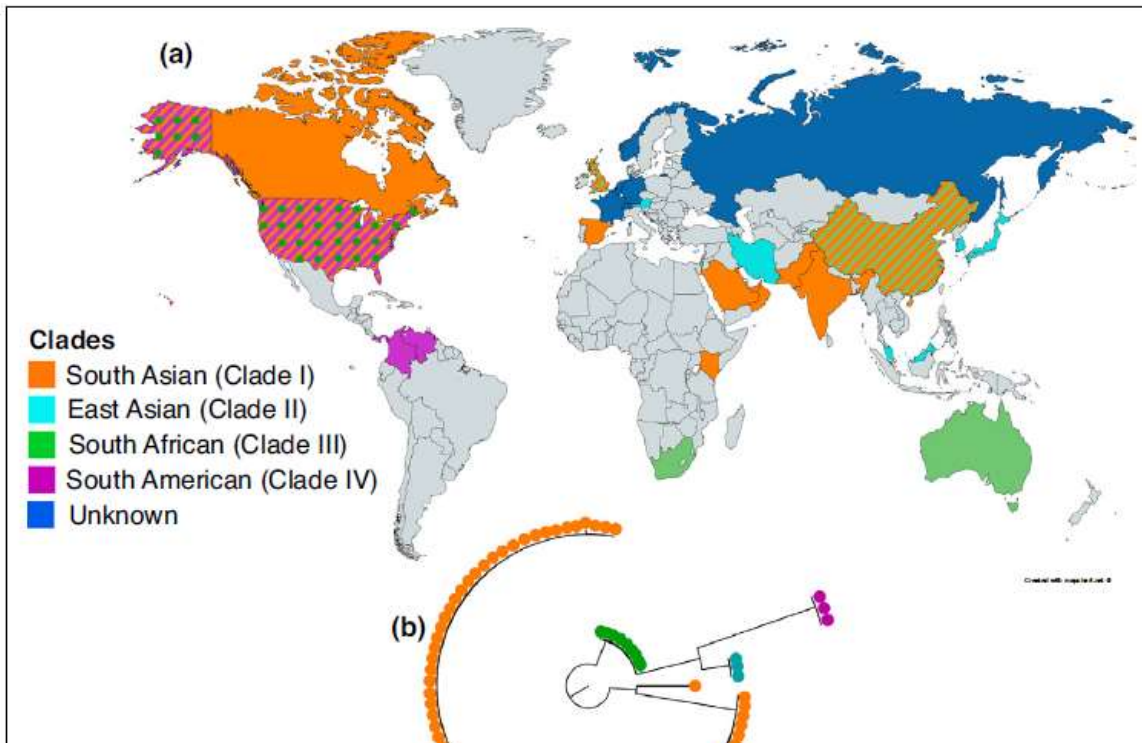
Current Opinion in Microbiology 2019, 52:84–89

Country	Year of first report	Year of earliest isolate reported	Single case or multiple cases reported
Japan ^{†2,89}	2009	1997	Multiple cases
South Korea ⁵	2011	1996	Multiple cases
India ^{6,7}	2013	2009	Multiple cases
Kenya [‡]	2014	2010	Multiple cases
South Africa ⁹	2014	2012	Multiple cases
Kuwait ¹⁰	2015	2014	Single case
Germany ^{16,90}	2016	2015	Multiple cases
Norway ⁹⁰	2016	NR	Single case
Pakistan ^{§1}	2016	2008	Multiple cases
United Kingdom ³⁹	2016	2013	Multiple cases
United States ^{20,91}	2016	2013	Multiple cases
Venezuela ¹⁵	2016	2012	Multiple cases
Canada ^{28,29}	2017	2017	Multiple cases
Colombia ^{47,48}	2017	2013	Multiple cases
Israel ³⁷	2017	2014	Multiple cases
Oman ⁶¹	2017	2016	Multiple cases
Panama ¹²	2017	2016	Multiple cases
Spain ^{50,90}	2017	2016	Multiple cases
Austria ¹⁶	2018	2018	Single case
Belgium ¹⁶	2018	NR	Single case
France ^{16,31}	2018	2017	Multiple cases
Malaysia ⁷¹	2018	NR	Single case
United Arab Emirates ⁹²	2018	2017	Single case

Epidémiologie génomique



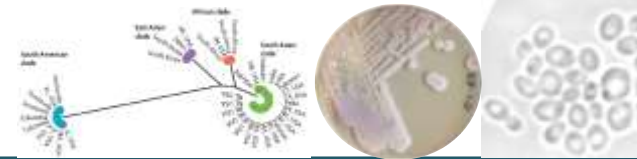
- Analyse par séquençage du génome entier
 - ✓ Divergences profondes intra-espèce
 - ✓ Grandes variations suivant **4 clades géographiques**, séparés par des centaines de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*)



- Clade II : Asie orientale, contenant l'espèce type
=> *infecte uniquement l'oreille*
- Les 3 autres clades sont responsables d'*infections invasives*, transmission *nosocomiale*, «*épidémies*»

➤ La distribution globale de *C. auris* est probablement plutôt expliquée par une **émergence relativement rapide** à partir d'un faible nombre de site

Et chez nous ?



C. auris en France au 5 juin 2019



- **3 cas prouvés (identification confirmée)**
 - 1 cas de fongémie à La Réunion (2015)
 - 2 cas de colonisations
 - 1 à Tours (2017)
 - 1 à La Réunion (2019)
- **2 cas probables**
 - 2 cas de colonisation à la Réunion (2015 et 2016)
- Possible transmission nosocomiale entre les deux cas de 2015 à la Réunion

Et chez nous ?



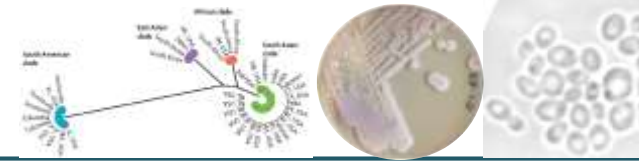
■ 09/10/2019

- ✓ Isolement d'un *Candida auris* bien identifié au MALDI-TOF
 - Écouvillonnage anal prélevé 48h plus tôt

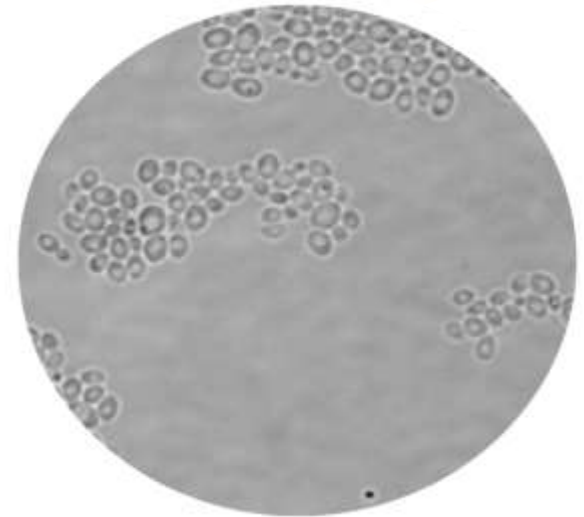
- ✓ Patient MER J, 68 ans, diabétique
 - AVC hémorragique en Inde, rapatriement sanitaire après 1 mois d'hospitalisation
 - En réamed 1A2, apyrétique sans point d'appel infectieux
 - En protection BHRe (patient porteur d'une Kp Oxa48 et d'un ERV)
 - Décès du patient le 16/10
 - Pas d'autre isolement de *Candida auris* chez ce patient

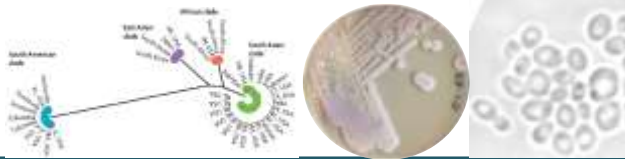
- ✓ 4 patients contacts dans la chambre
 - 1 décédé
 - Prélèvements de dépistage réalisés pour les 3 autres les 11, 18 et 24/10 (écouvillonnage cutané, buccal et rectal) => Pas de *Candida auris*

Diagnostic mycologique



- Croissance en 24-48h à 35°C
- Croissance jusqu'à **42°C**
- Aspect macroscopique :
 - ✓ Sur Sabouraud : blanc-crème
 - ✓ Sur milieu chromogénique comme BD CHROMagar *Candida* : rose pâle
- Aspect microscopique :
 - ✓ Levures bourgeonnantes ovoïdes voire allongées
 - ✓ Pas de pseudomycelium





■ Identification

- ✓ Auxanogrammes: Erreur d'identification essentiellement liée au non-référencement des caractéristiques dans la BDD....

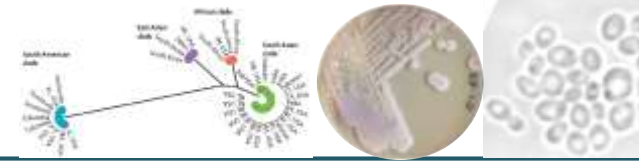
TABLE 2 Misidentification of *C. auris* by different diagnostic methods

Diagnostic method (manufacturer)	Misidentification example(s) (reference[s])
Biochemical	
API 20CAUX	<i>Rhodotorula glutinis</i> (5, 31, 33) <i>C. sake</i> (3, 15, 34) Unidentified (35)
API Candida	<i>C. famata</i> (12)
Phoenix (BD Diagnostics)	<i>C. haemulonii</i> , <i>C. catenulate</i> (31)
Vitek	<i>C. haemulonii</i> (3–5, 7, 12, 14, 15, 26, 27, 33–36) <i>C. lusitaniae</i> (15) <i>C. famata</i> (3, 27)
MicroScan (Beckman Coulter)	<i>C. famata</i> , <i>C. lusitaniae</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> (12, 31)

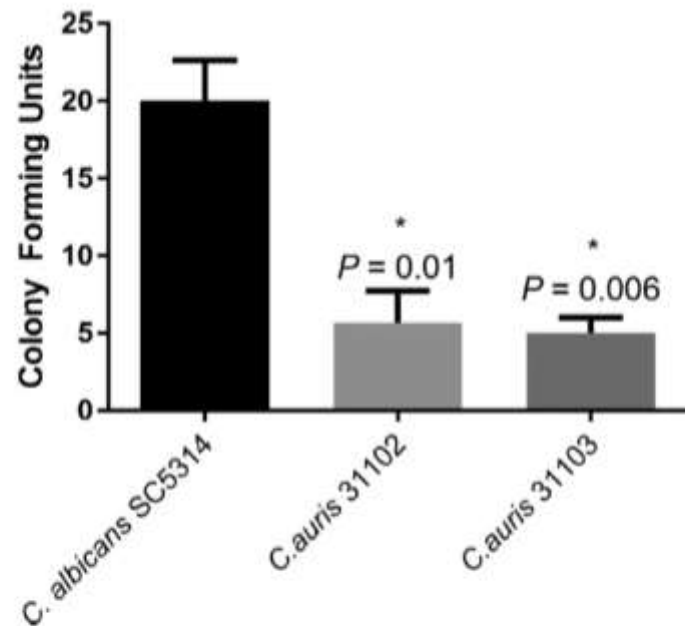
Environ ¼ des labos de l'UE
ne peuvent pas identifier
Candida auris
!

- ✓ **MALDI-TOF** : Les dernières versions des BDD Bruker, bioMérieux et MSI permettent une identification rapide et fiable
- ✓ Biologie moléculaire :
 - qPCR publiées avec sondes spécifiques, kits commerciaux récemment sortis à évaluer
 - PCR sur colonies puis séquençage D1/ D2 ou ITS de l'ADN ribosomal

Facteurs de virulence ?!



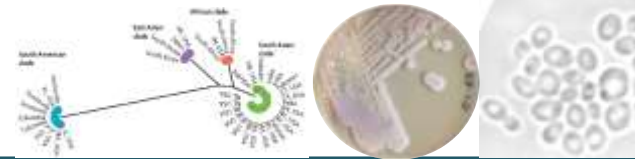
✓ Adhérence aux surfaces ?



=> Capacité plus faible que *C. albicans*

FIG 1 Comparison of adherence of *C. auris* strains. The ability of *Candida* species to adhere to a silicon elastomer catheter as a representative substrate was assessed. Cells were allowed to adhere to silicone elastomer discs, washed, and overlaid with Sabouraud dextrose agar, and the number of CFU adhering to the substrate was counted after incubation at 37°C for 18 to 24 h. The number of adherent *C. auris* cells was significantly less than that for *C. albicans* (positive control) ($P \leq 0.01$). *, P value compared to the value for *C. albicans*.

Facteurs de virulence ?!



✓ Activité phospholipase ?

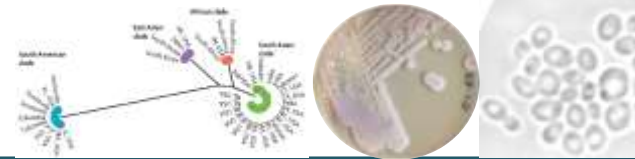
TABLE 1 Phospholipase and proteinase activities of *C. auris* isolates

Strain	Species	Phospholipase activity		Proteinase activity (ng/ml)
		Class	P_z value ^a	
SC5314	<i>C. albicans</i>	Control (++)	0.66	
MRL 31102	<i>C. auris</i>	—	1.00	
MRL 31103	<i>C. auris</i>	—	1.00	
CBS 10913	<i>C. auris</i>	—	1.00	0.0
CBS 12372	<i>C. auris</i>	+	0.90	0.0
CBS 12373	<i>C. auris</i>	—	1.00	1.4
CBS 12766	<i>C. auris</i>	+	0.90	0.0
CBS 12767	<i>C. auris</i>	—	1.00	0.0
CBS 12768	<i>C. auris</i>	+	0.90	2.3
CBS 12770	<i>C. auris</i>	++	0.78	1.8
CBS 12771	<i>C. auris</i>	—	1.00	4.7
CBS 12772	<i>C. auris</i>	—	1.00	0.0
CBS 12773	<i>C. auris</i>	+	0.91	1.2
CBS 12774	<i>C. auris</i>	—	1.00	2.8
CBS 12775	<i>C. auris</i>	+	0.91	1.6
CBS 12776	<i>C. auris</i>	—	1.00	5.3
CBS 12777	<i>C. auris</i>	—	1.00	3.2

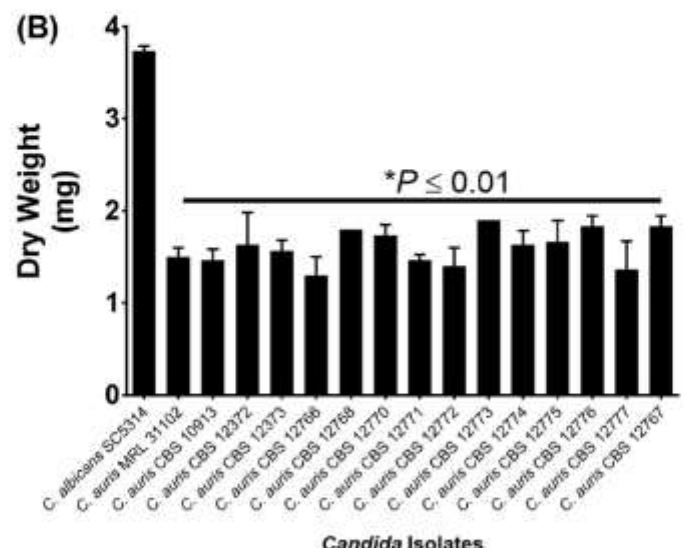
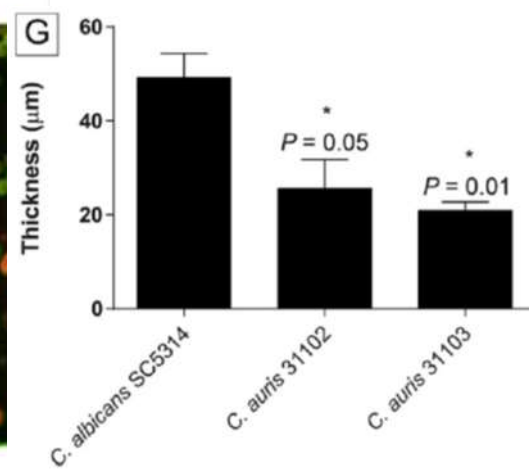
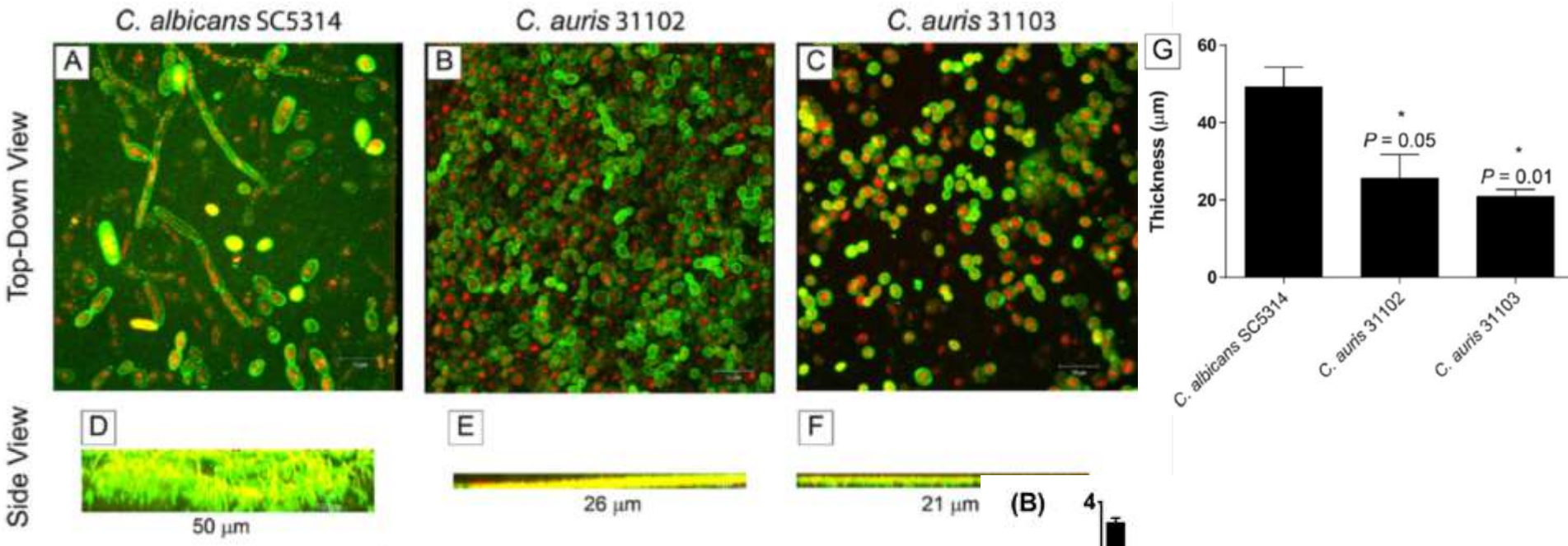
^a ++, $P_z = <0.89$ (strong phospholipase activity); +, $P_z = 0.90$ to 0.99 (weak phospholipase activity); —, $P_z = 1$ (no phospholipase activity).

Activité souche dépendante, globalement moins importante que *C. albicans*

Facteurs de virulence ?!

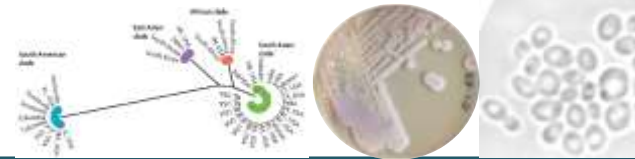


✓ Formation de biofilms



- Biofilm plus fin que *C. albicans*
- Moins de matrice extracellulaire
- Biomasse + faible que *C. albicans*

Facteurs de virulence ?!



✓ Résistance aux détergents : Hypochlorite de sodium

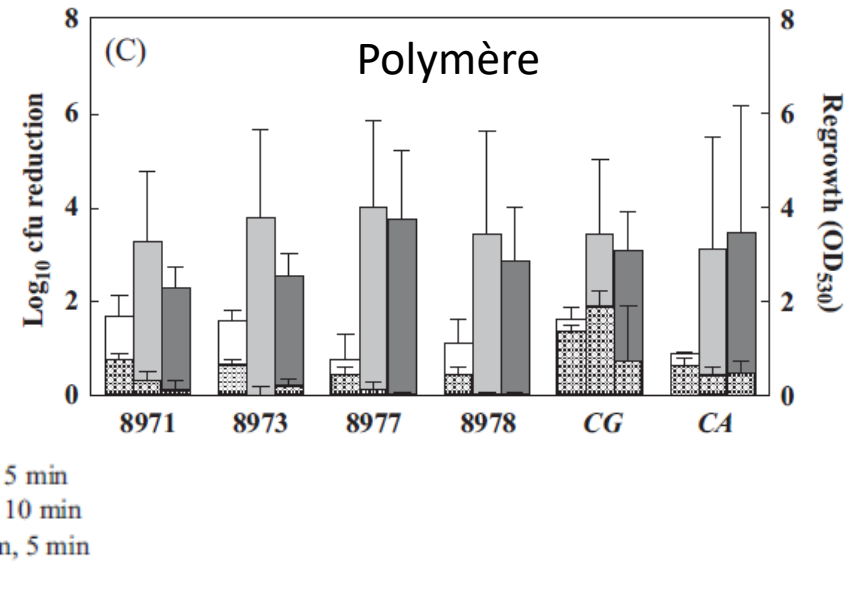
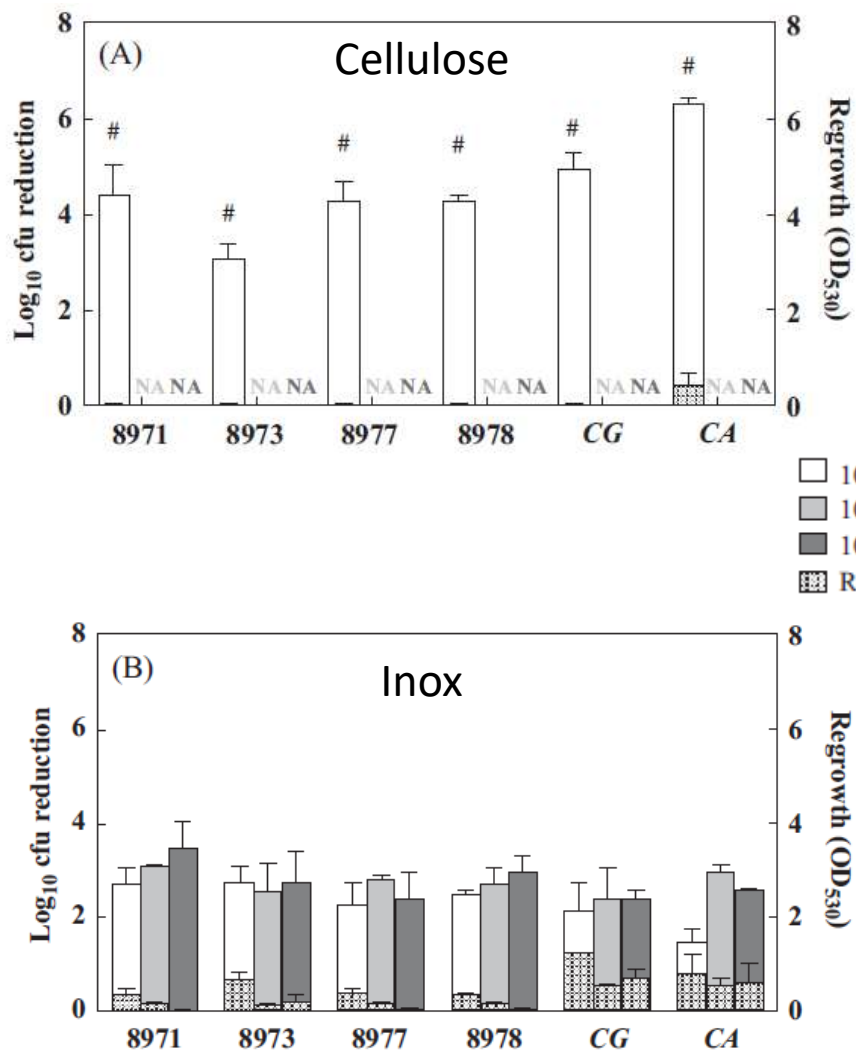
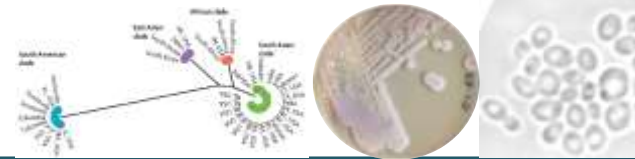


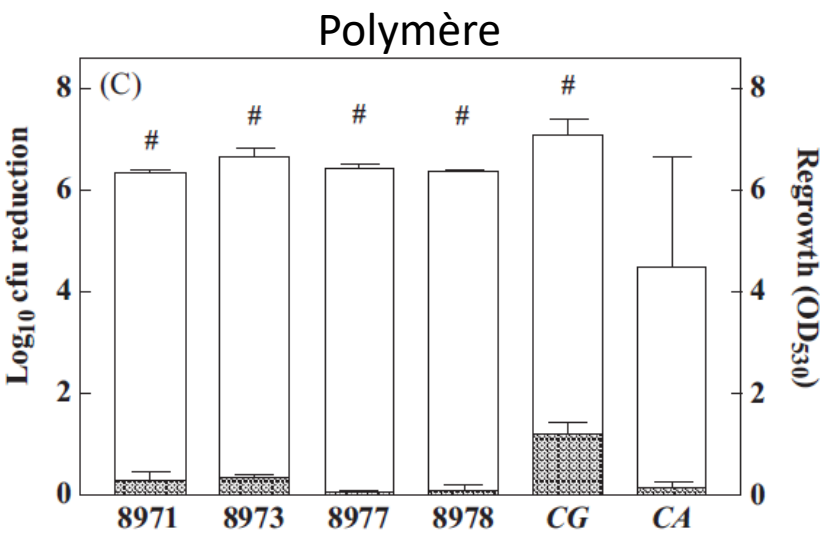
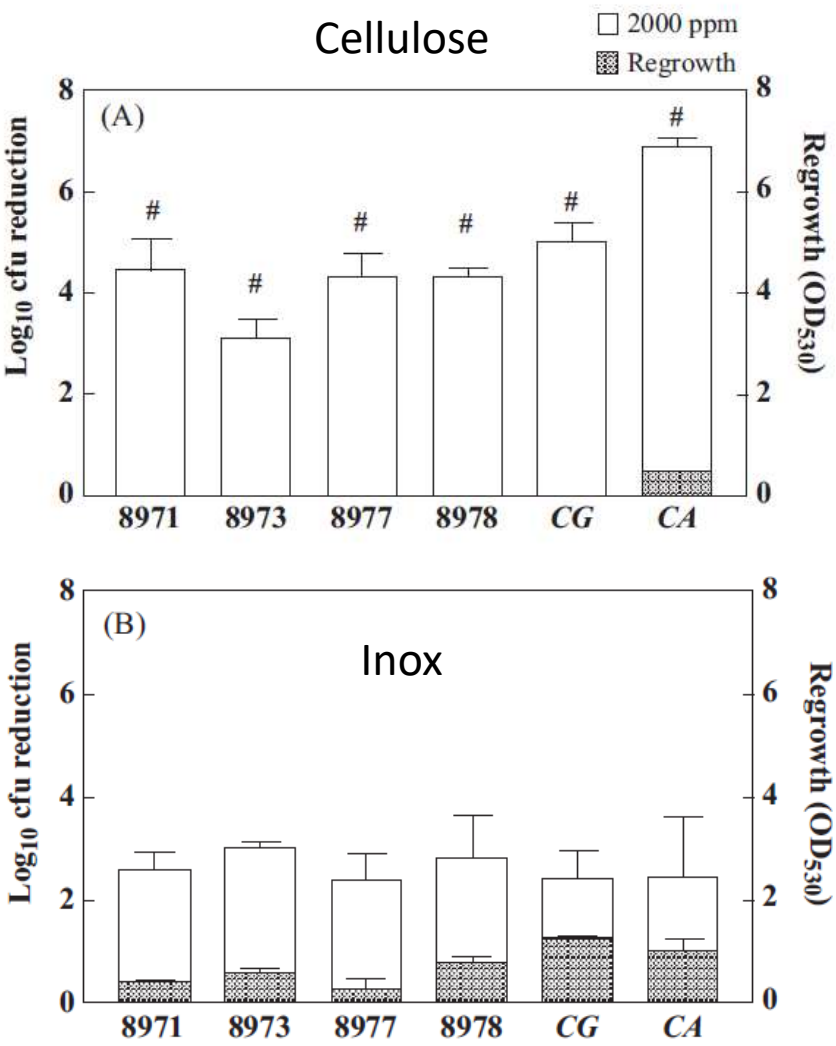
Figure 1. Efficacy of sodium hypochlorite on *Candida auris*, *Candida glabrata*, and *Candida albicans* on three different substrates. (A) Cellulose matrix, (B) stainless steel, and (C) polymer were inoculated with 1×10^7 cells/mL of *C. auris* (Public Health

→ Pas si différent que ça de *C. albicans* ou *C glabrata*...

Facteurs de virulence ?!

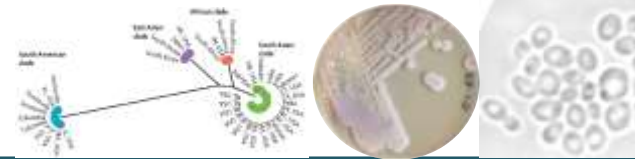


✓ Résistance aux détergents : acide peroxyacétique

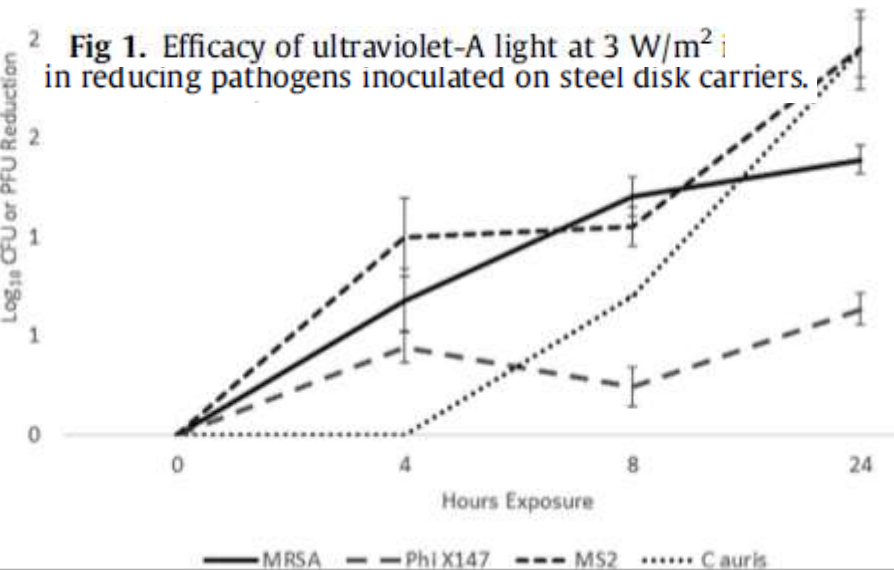


→ Pas si différent que ça de *C. albicans* ou *C glabrata*...

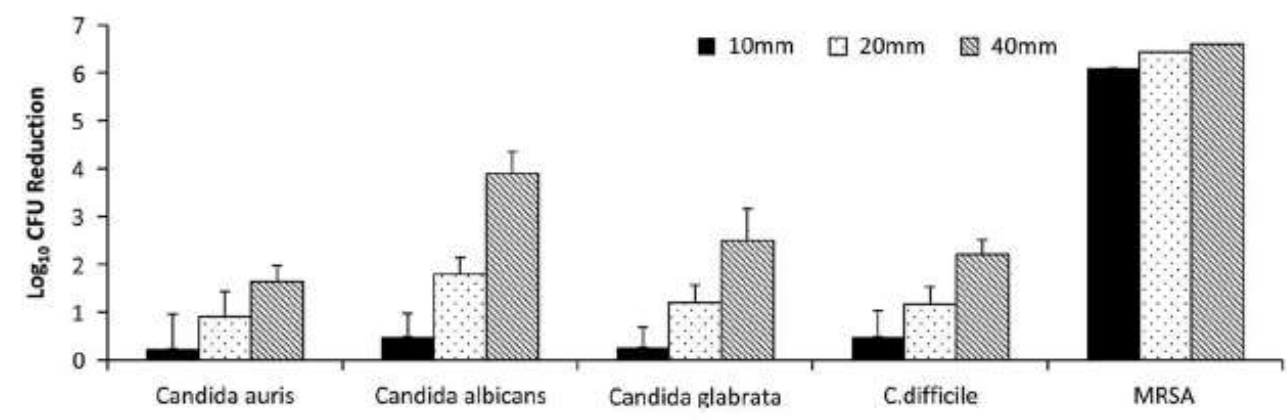
Facteurs de virulence ?!



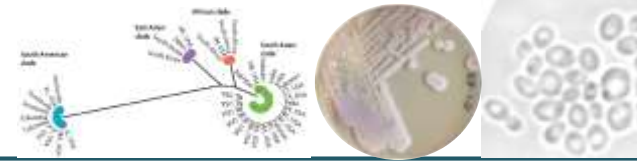
✓ Résistance aux UV



→ Bonne résistance aux UV ?



Facteurs de virulence ?!



- Expression d'un certain nombre de facteurs de virulence ?
 - ⬇ Adhérence aux surfaces
 - ⬇ Activité phospholipase
 - ⬇ Formation de biofilms
 - ➡ Résistance aux détergents, aux UV

Certaines familles de gènes liées à la virulence et à la résistance seraient prépondérantes : transporteurs, lipases

Facteurs de virulence ?!

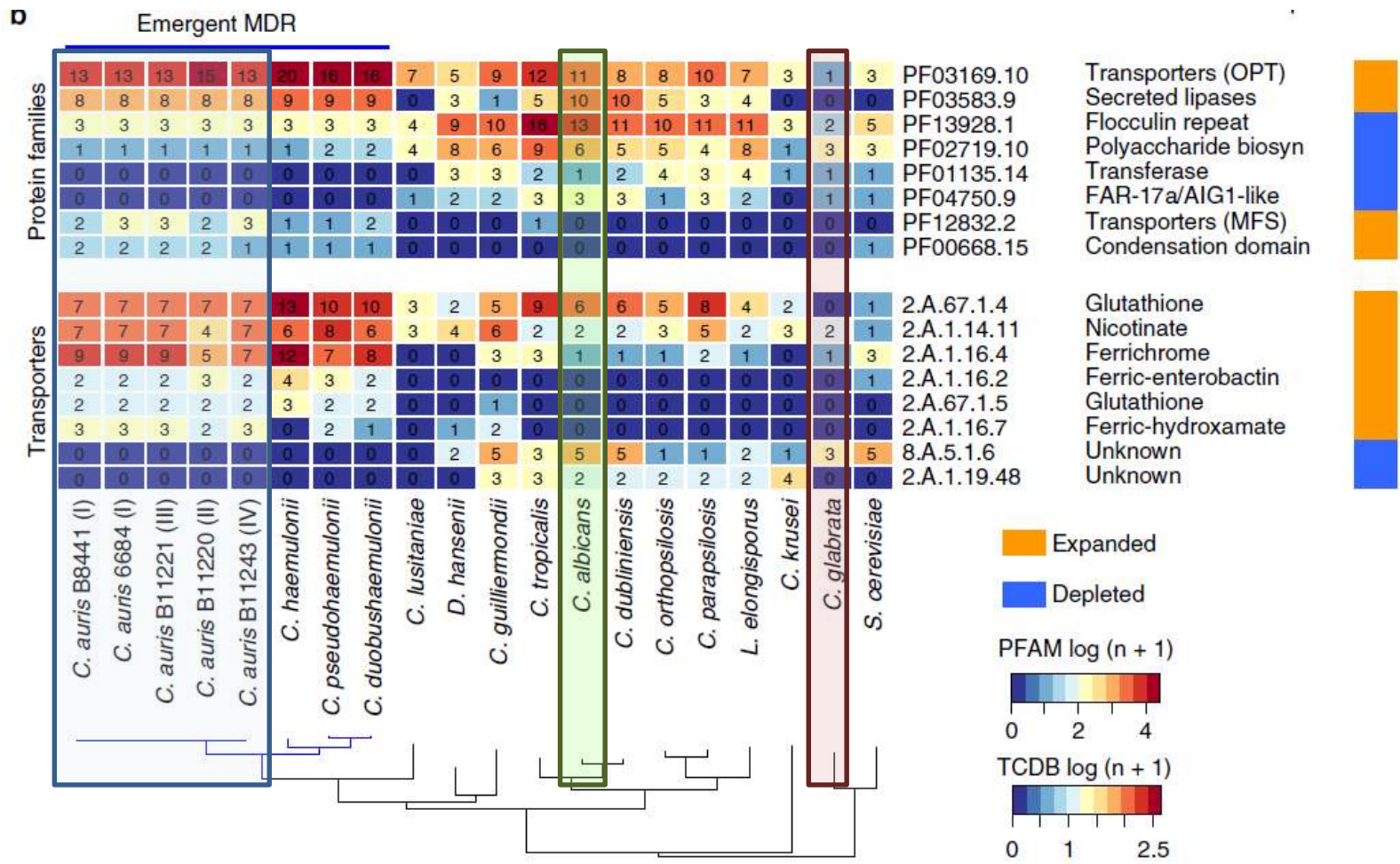
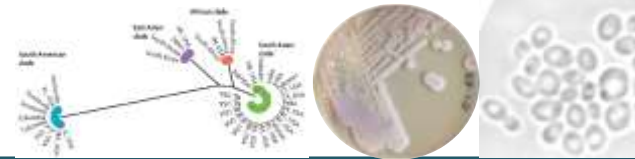
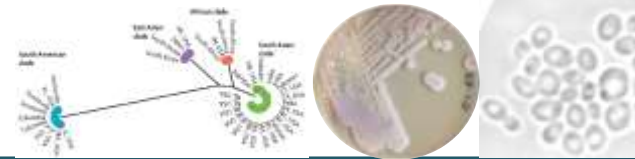


Fig. 3 Phylogenomic and gene family changes in *Candida auris* and related species. **a** Maximum likelihood phylogeny using 1570 core genes based on 1000 replicates, among 20 annotated genome assemblies, including *Candida auris*, *C. haemulonii* (B11899), *C. duobushaemulonii* (B09383), and *C. pseudohaemulonii* (B12108), and closely related species. Branch lengths indicate the mean number of changes per site. **b** Heatmap depicting results of protein family enrichment analysis (PFAM domains; corrected *p*-value < 0.05) comparing the gene content of *C. auris* strains representing each clade, *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii*, and *C. pseudohaemulonii*, and other closely related species, including *C. lusitanae*, *C. albicans*, *C. krusei*, and *C. glabrata*. Values are colored along a blue (low counts) to red (high counts) color scale, with color scaling relative to the low and high values of each row. Each protein family domain has a color code (right) indicating whether expanded or depleted

Mortalité élevée ?



- Décrite comme hautement virulente (mortalité globale 33-72%),
 - ✓ MAIS peu de données lisibles sur les pathologies sous-jacentes.
 - ✓ L'épidémie du Royal Brompton Hospital à Londres n'a pas retrouvé d'association entre infection à *C. auris* et mortalité attribuable...

Table 1 Clinical manifestations of *C. auris* in patients

Clinical manifestation of <i>C. auris</i> cases	Percent (total number)
Colonization only	56 % (<i>n</i> = 28/50)
Candidaemia episodes (one patient had two episodes)	18 % (<i>n</i> = 9/50)
Possible sternal wound infection (culture positive and clinical signs of infection)	6.3 % (<i>n</i> = 3/50)
Possible urinary catheter infection (culture positive before and after catheter change and response to antifungal treatment)	2 % (<i>n</i> = 1/50)
Possible vascular line tip infection (positive line tip culture treated empirically with antifungal agent)	14 % (<i>n</i> = 7/50)
Presumed invasive candidiasis of unknown focus of infection	4 % (<i>n</i> = 2*/50)

*one patient had a raised BDG of 303 pg/mL (normal range <60 pg/mL)

Schelenz et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2016) 5:35
DOI 10.1186/s13756-016-0132-5

Antimicrobial Resistance
and Infection Control

RESEARCH

Open Access



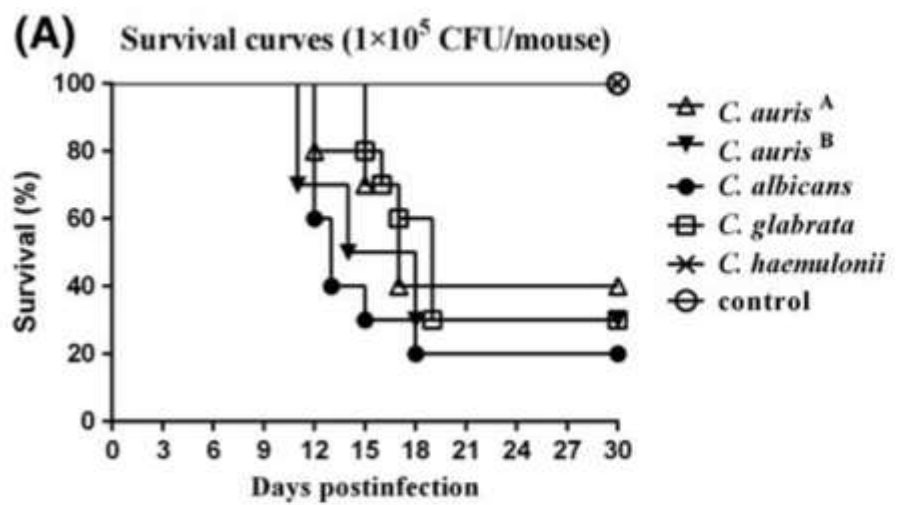
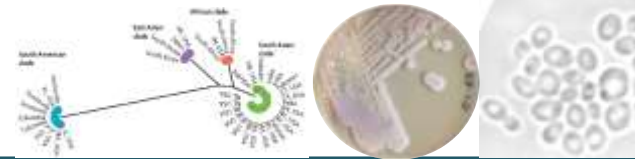
First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital

Silke Schelenz^{1,2*}, Ferry Hagen², Johanna L. Rhodes³, Alireza Abdolrasouli³, Anuradha Chowdhary⁴, Anne Hall¹, Lisa Ryan¹, Joanne Shackleton¹, Richard Trimlett⁵, Jacques F. Meis^{2,6}, Darius Armstrong-James^{1,3} and Matthew C. Fisher¹

In order to establish whether patients already carrying *C. auris* on admission to the hospital have contributed to the positive case load we analysed a random set of *C. auris* admission screens obtained between July 2015 and July 2016. The prevalence of *C. auris* in our admitted patient population was 0.04 % (*n* = 1/2246 screened patients).

Schelenz et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2016) 5:35

Modèles murins



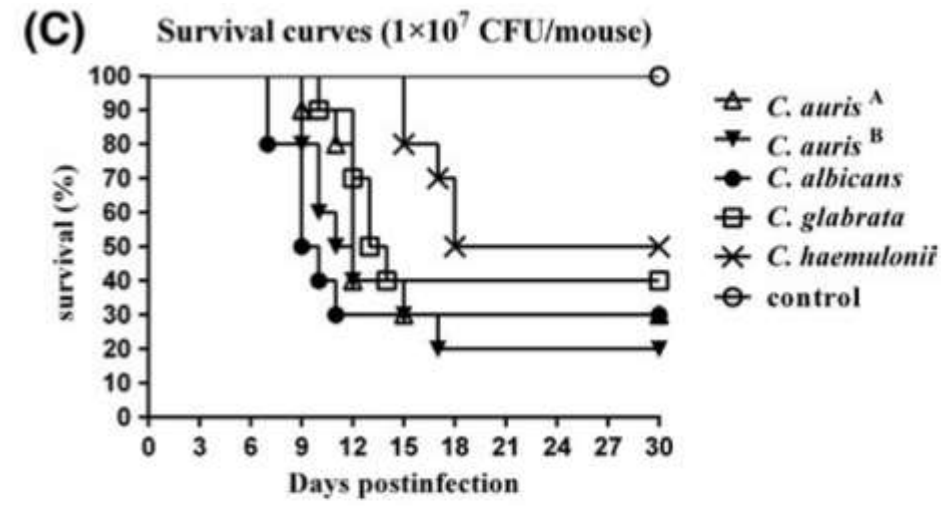
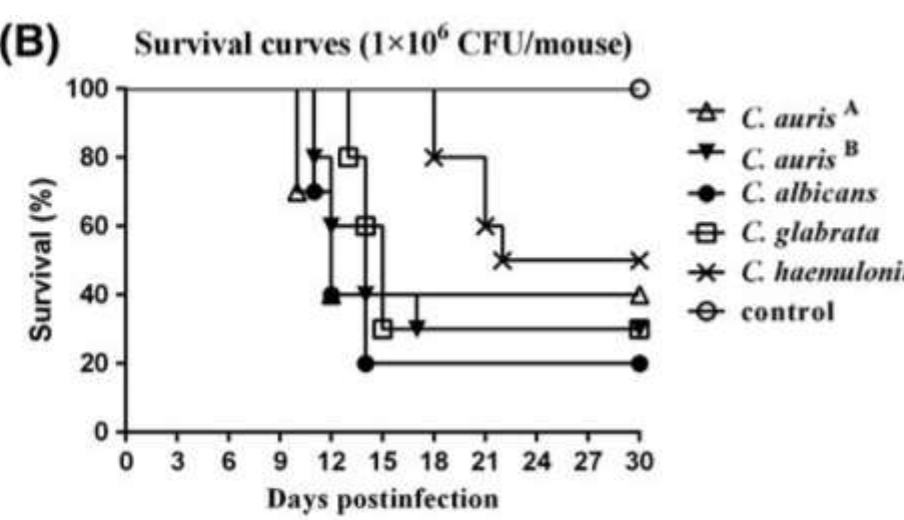
ORIGINAL ARTICLE

Mycoses. 2018;61:377-382. WILEY | MYCOSES

Comparative virulence of *Candida auris* with *Candida haemulonii*, *Candida glabrata* and *Candida albicans* in a murine model

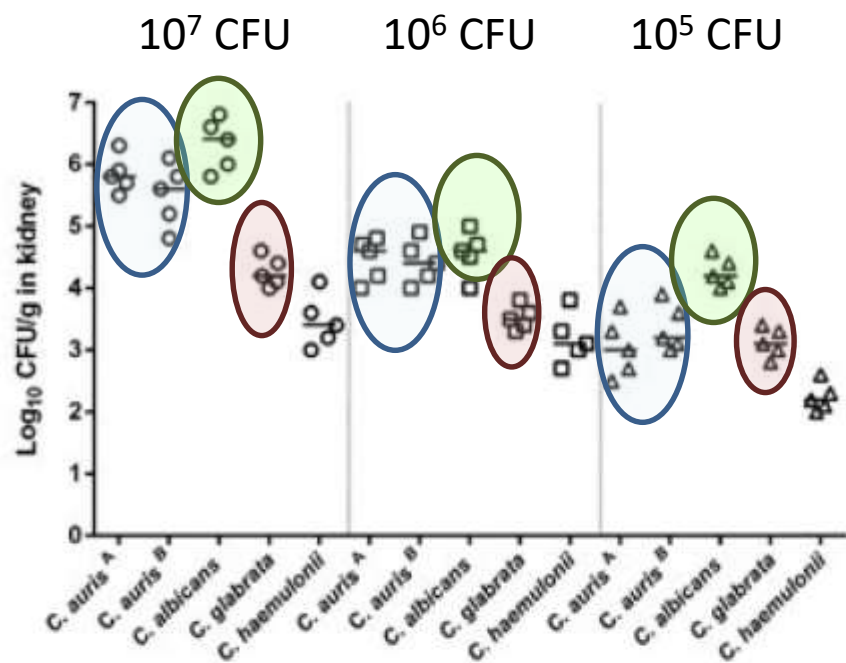
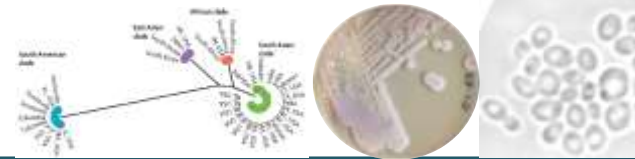
Hamed Fakhim^{1,2} | Afsane Vaezi^{3,4} | Eric Dannaoui⁵ | Anuradha Chowdhary⁶ | Davood Nasiry⁷ | Leila Faelli^{3,4} | Jacques F. Meis^{8,9} | Hamid Badali⁴

Souris immunocompétente
CD-1, infection IV

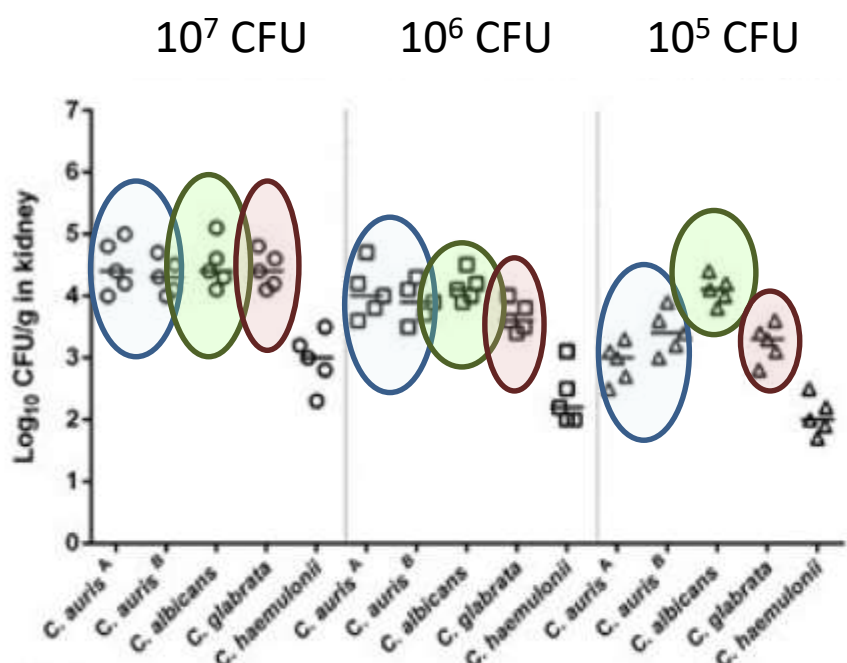


→ Pas de différence significative en terme de mortalité avec *C albicans*, *C glabrata*, mais avec *C haemulonii*

Modèles murins



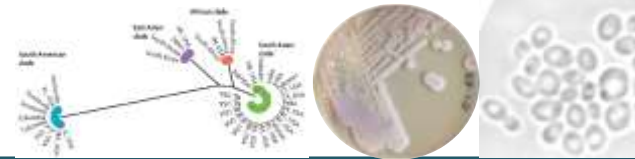
(A) Tissue burden at 5 days



(B) Tissue burden at 10 days

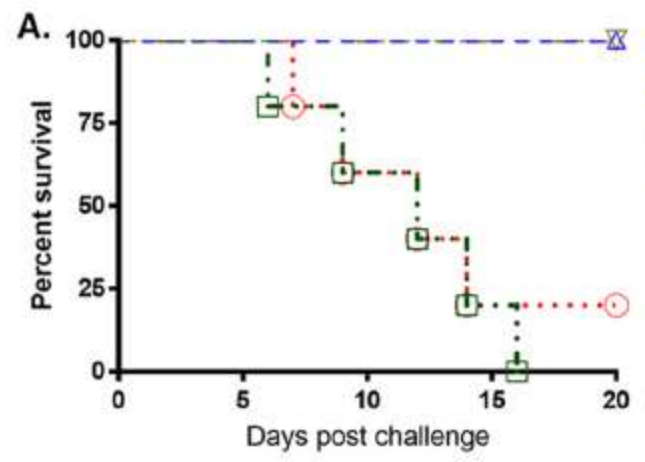
→ Pas de différence significative en terme de mortalité avec *C albicans*, *C glabrata*, mais avec *C haemulonii*

Modèles murins



Experimental Mouse Models of Disseminated *Candida auris* Infection

Hong Xin,^a Farhan Mohiuddin,^b Jensen Tran,^b Abby Adams,^a Karen Eberle^a
 September/October 2019 Volume 4 Issue 5 e00339-19



Souris C57BL6 ou NE-/- (dysfonction PNN),
 infection IV

→ Survie des souris non déficientes à
 l'injection de $2 \cdot 10^8$ *C. auris*
 (vs $5 \cdot 10^5$ *C. albicans*)

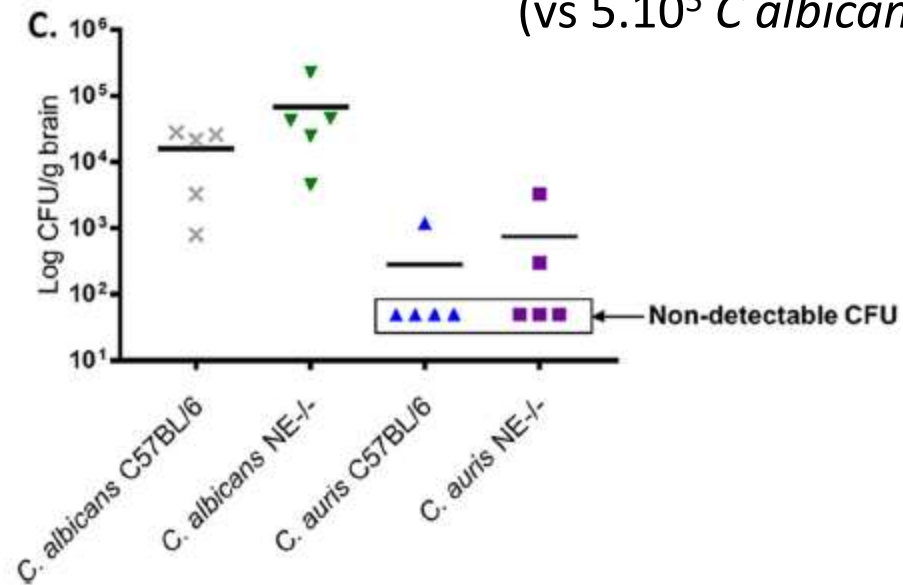
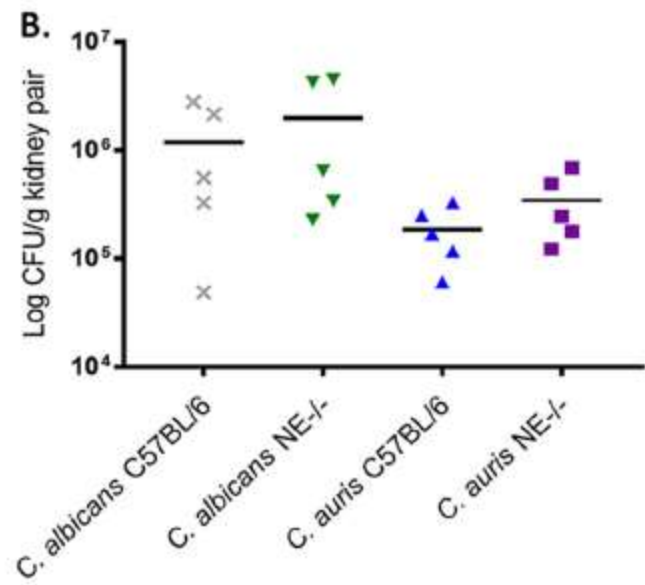
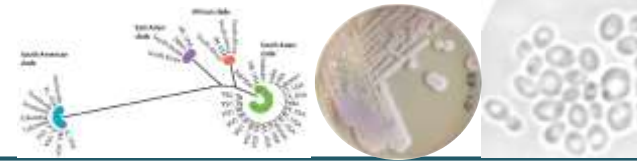


FIG 1 Comparison of virulence of *C. albicans* and *C. auris* in neutrophil elastase-deficient (NE^{-/-}) mice and WT C57BL/6 mice. (A) NE^{-/-} and C57BL/6J female 8-week-old mice were infected i.v. with 5×10^5 *C. albicans* SC5314 cells or 2×10^8 *C. auris* 0386 yeast cells. Mice were observed twice daily for 20 days for clinical signs of illness or mortality. The results are representative of five mice

Facteurs de virulence ?!



■ Expression d'un certain nombre de facteurs de virulence ?

- ⬇ Adhérence aux surfaces
- ⬇ Activité phospholipase
- ⬇ Formation de biofilms
- ➡ Résistance aux détergents, aux UV

Certaines familles de gènes liées à la virulence et à la résistance seraient prépondérantes ?

■ Virulence et fitness

- ✓ Pas d'association prouvée entre infection à *C auris* et mortalité attribuable
- ✓ Tendance à un moins bon fitness de *C auris* vs *C albicans*

■ Quid de la résistance aux antifongiques ?

C. auris et résistance aux antifongiques



- Fluconazole : >90% des isolats ont une CMI ≥ 64 mg/L
- Diminution de la sensibilité aux azolés VRZ, PSZ, ISZ, ITZ
(Schelenz 2016, Chowdhary 2013)
- Mutations spécifiques de clade dans *ERG11*:
 - ✓ Clade Asie orientale : PAS de mutation associée, meilleure sensibilité
 - ✓ Clade Afrique du Sud : F126T
 - ✓ Clade Amérique du Sud : Y132F
 - ✓ Clade Asie du Sud : Y132F et K143R => ont démontré qu'elles sont à l'origine d'une augmentation des CMIs au fluconazole chez *C. auris*
(Healey et al, AAC 2018)
- Augmentation du Nb de copies de *ERG11* décrite, comme déjà observé pour *C. albicans* ou *C. neoformans* (Sharma 2016)

C. auris et résistance aux antifongiques



- Susceptibilité variée à l'AmB 8 à 30% avec CMI > 1 mg/L
- Echinocandines 5 à 10% avec CMI > 1 mg/L
→ polymorphisme FKS1 a été décrit
- 5FC : CMI élevées pour tous les isolats français
- R dans les 3 classes majeures d'ATF rarement décrite
✓ 2 isolats !
- Pas de concentration critique définissant les seuils de résistance établi pour *C. auris*
- Le CDC propose en attendant ≥ 32 pour Fluco, ≥ 2 pour AmB (1,5 si Etest), ≥ 4 pour anidula et mica, ≥ 2 pour caspo

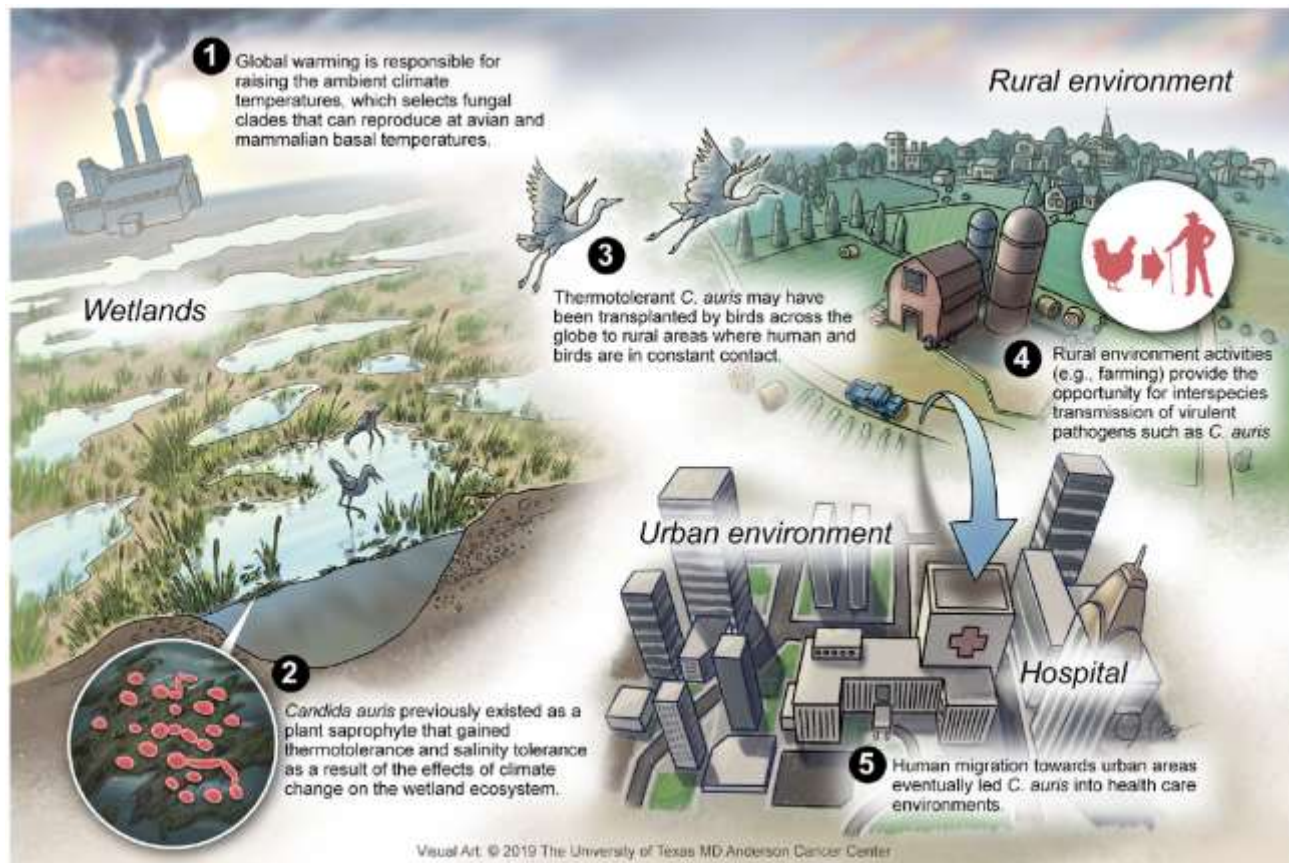
Et chez nous ?

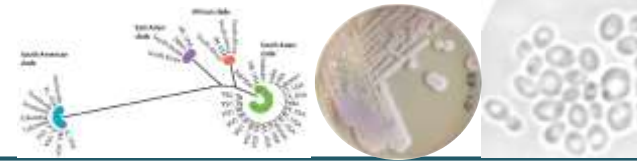


- Profil de sensibilité identique aux autres souches reçues au CNRMA
 - **AmB = 0,5 mg/L**
 - **5FC > 64 mg/L**
 - **Fluconazole > 64 mg/L, voriconazole = 2 mg/L**
 - Posaconazole et Isavuconazole = 0,125 mg/L
 - **Caspofungine et Micafungine = 0,015 mg/L**



- Origine de cette « émergence » de *Candida auris* → mystérieuse
 - ✓ « Réveil » d'une espèce dormante à la faveur du réchauffement climatique ?
 - ✓ Sélection par l'utilisation d'antifongiques dans l'environnement ?
 - ✓ Dissémination via les migrations humaines et animales (oiseaux...) ?





- En France,
 - ✓ Peu de cas & bonne maîtrise de la dispersion des cas
 - ✓ Bonne capacité d'identification dans les laboratoires / confirmation au CNRMA

- Prise en charge thérapeutique :
 - ✓ Infection invasive :
 - traitement probabiliste par échinocandine
 - adaptation secondaire aux CMI

 - ✓ Colonisation superficielle :
 - pas d'antifongique
 - surveillance par prélèvements superficiels



- Mettre en perspective le « risque » *Candida auris*
 - ✓ Une levure pas si virulente qu'annoncée / un fitness peut-être pas aussi important que *Candida albicans* par exemple
 - ✓ Une résistance rare à plusieurs classes d'antifongiques
 - ✓ Relativiser avec les 10 000 cas annuels de candidoses invasives à *Candida non auris*, dont la létalité est d'environ 40%
 - ✓ Relativiser la résistance aux antifongiques avec celle observée chez *Candida glabrata* (R échinocandines 3 à 13%)