

***Candida auris* : une nouvelle menace pour les patients de réanimation ?**

***Candida auris*: a new threat for ICU patients?**

S. Bretagne

Reçu le 16 avril 2019 ; accepté le 30 avril 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Isolée en 2009 d'un conduit auditif externe d'un patient japonais et exceptionnelle jusqu'en 2011, *Candida auris* a reçu un éclairage récent suite à plusieurs épidémies décrites en unités de soins intensifs [1]. La multiplication de ces épidémies dans les réanimations faisait craindre l'apparition d'un nouvel agent infectieux en réanimation [2].

Cette espèce est de description récente (2009). Elle appartient au même complexe que *Candida haemulonii* avec laquelle elle a été longtemps confondue ainsi qu'avec *Candida duobushaemulonii*, *Candida sake*, *Candida catenulata*, *Rhodotorula glutinis* [1]. L'absence de critères phénotypiques évocateurs et de système simple d'identification peut donc en partie expliquer que cette levure ait pu passer inaperçue dans un premier temps. Il est en effet courant que les levures isolées dans le cadre de cartographie ou de surveillance des patients ne soient pas identifiées au niveau de l'espèce. Cependant, son émergence comme agent de candidémie est certainement récente, car il est habituel depuis une quinzaine d'années de pousser l'identification jusqu'à l'espèce pour les levures isolées d'hémocultures dans les laboratoires de mycologie. Les études secondaires à la survenue de candidémies ont ensuite montré sa présence fréquente dans l'environnement hospitalier autour de patients infectés. Les profils de cette levure sont maintenant inclus dans les bases de données Maldi-Tof (sauf encore pour l'instant dans la base commerciale VitekMS, Biomérieux), ce qui devrait améliorer les connaissances sur son épidémiologie.

L'alarme causée par la survenue d'épidémies hospitalières a été amplifiée par le caractère multirésistant de cette levure [2]. In vitro, cette levure est résistante au fluconazole et présente une concentration minimale inhibitrice (CMI) haute à l'amphotéricine B et aux autres azoles, avec des résultats plus variables pour les échinocandines [1]. Néanmoins, les souches disponibles au Centre national de référence des mycoses invasives et des antifongiques (CNRMA) avaient certes des CMI très hautes pour le fluconazole, mais seulement modérément augmentées pour les autres azolés testés et pour les échinocandines. D'autres levures proches de *C. auris*, telle *C. haemulonii*, présentent plus constamment des CMI plus élevées. Ainsi, si la résistance au fluconazole semble donc bien une caractéristique de *C. auris*, son caractère multirésistant semble donc à nuancer et mérite d'être vérifiée pour chaque isolat.

Dans les alarmes initiales, la résistance annoncée allait de pair avec une mortalité élevée, jusqu'à 70 % des patients avec candidémie [2]. Avec la multiplication des descriptions des épidémies, la mortalité associée aux candidémies à *C. auris* est apparue variable selon les services, de moins de 20 % sans différence entre les patients et les témoins dans une étude anglaise [3], à 40–50 % [1], ce qui n'est guère différent de ce que l'on observe avec *Candida albicans* et les levures rares [4]. La mortalité associée aux candidémies en réanimation recensées au CNRMA ne montre malheureusement guère d'amélioration depuis 2004 avec un taux entre 40–60 % [5].

Sur le plan épidémiologique, les analyses génomes entiers ont montré l'émergence quasi simultanée de quatre clades distincts suivant leur répartition géographique, un en Amérique du Sud, un en Asie de l'Est, un en Asie du Sud et un en Afrique [6]. C'est à partir de ces différents foyers que *C. auris* a été introduite aux États-Unis, et cela manifestement à plusieurs reprises avec par la suite une transmission locale en milieu hospitalier [6].

Cette émergence et cette diffusion mondiale rapide ne trouvent pour l'instant pas d'explication univoque au niveau de la biologie de cette levure. *C. auris* n'est pas un commensal de la flore digestive habituelle [1]. Au niveau de la

S. Bretagne (✉)
Laboratoire de parasitologie-mycologie, groupe hospitalier Lariboisière,
Saint-Louis, Fernand-Widal, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP),
1 avenue Claude Vellefaux, F-75010 Paris, France
e-mail : stephane.bretagne@aphp.fr

Université de Paris, Paris, France

Institut Pasteur, Unité de Mycologie Moléculaire, Centre national de Référence des Mycoses Invasives et des Antifongiques, F-75015 Paris, France

virulence, les études actuelles ne montrent pas de facteurs particuliers comparés à ceux bien établis de *C. albicans* [7]. En particulier, la capacité à adhérer aux biofilms ne semble pas supérieure à celle de *C. albicans*. Des variations selon les souches de *C. auris* sont cependant rapportées [8]. Néanmoins, toutes les publications avec enquête environnementale suggèrent que cette levure possède une forte propension à persister sur les supports [1].

Face à ces épidémies, qu'en est-il en France début 2019 ? Sur plus de 10 000 isolats, le système de surveillance et d'identification établi par le CNRMA n'avait permis d'isoler *C. auris* que d'une candidémie en 2015 (patient de La Réunion) et rétrospectivement d'un abcès du foie en 2007 à Paris (données non publiées). Aucun cas secondaire n'avait été rapporté à partir de ces deux cas historiques. Plus récemment, une colonisation a été détectée en 2017 à Tours chez un patient de 58 ans hospitalisé pour transplantation hépatique [9]. Ce patient, préalablement hospitalisé en Iran et en Inde, était porteur de bactéries multirésistantes et faisait l'objet d'une surveillance microbiologique. Seul l'œil averti du mycologue a permis d'observer des colonies atypiques et de confirmer l'identification avec envoi de l'isolat au CNRMA. Cette identification a conduit à des mesures strictes d'isolement et de prévention de la transmission nosocomiale, et aucune transmission à un autre patient n'a été détectée. Ces recommandations suivent celles édictées pour les bactéries multirésistantes et incluent l'isolement du patient dans une chambre individuelle, un nettoyage quotidien et final de la chambre du patient avec un désinfectant actif sur *Clostridium difficile* et une notification aux systèmes de santé [1]. Cette prévention comprend au niveau du laboratoire confinement des cultures (sacs plastiques), traitement des surfaces et des sols (javel 2,6 %) et décontamination des postes de travail [10].

Il semble donc que des méthodes de prévention physiques puissent stopper la transmission de cette levure [9]. Sa propagation est donc proche de celle des bactéries multirésistantes avec introduction et dissémination à partir d'un patient porteur. Ce mode de transmission a reçu une démonstration récente avec la publication d'une équipe anglaise [3]. Dans cette étude concernant un service de soins intensifs de neurologie, la réutilisation de thermomètres axillaires a été responsable de la transmission entre patients. L'élimination de ces thermomètres réutilisables a permis l'arrêt de la transmission. L'étude génotypique a montré que la souche index était proche du clade sud-africain.

Pour que la situation reste sous contrôle, il semble donc important que les patients porteurs soient identifiés le plus rapidement possible. Le portage doit être suspecté s'il existe une notion de séjour dans une structure hospitalière de pays où la présence de *C. auris* a été documentée, ou un contact avec un patient connu pour être colonisé/infecté par *C. auris* identifié. Un indice important est l'association avec des bac-

téries productrices de carbapénémases, cette association étant fréquemment rapportée [7,9]. Si un patient index est identifié, des investigations environnementales sont préconisées ainsi bien sûr que la recherche chez tous les patients contacts. La difficulté prévisible est que dans la plupart des recherches de bactéries multirésistantes, la détection de levures est souvent négligée et ne donne suite à aucune investigation complémentaire. Ainsi, aucune identification précise de l'espèce n'est en général disponible, et la présence de levures n'est tout simplement pas signalée. Une autre difficulté prévisible est que les patients colonisés à *C. auris* peuvent l'être depuis de nombreux jours, voire mois avant le diagnostic, et il est donc difficile de savoir jusqu'où remonter pour la détection des patients contacts.

En conclusion, il semble que cette levure puisse s'inscrire dans l'alarmante multiplication des micro-organismes de sensibilité diminuée aux agents anti-infectieux disponibles. Les meilleures mesures pour éviter leur propagation sont des mesures physiques une fois que l'on s'est donné les moyens de l'identifier. L'objectif doit donc être de détecter la levure le plus tôt possible, et tout nouveau cas doit faire l'objet d'une alerte à Santé publique France soit directement, soit par l'intermédiaire du CNRMA qui peut confirmer rapidement l'identification si nécessaire et tester la sensibilité aux antifongiques des souches avec la technique EUCAST. Il reste néanmoins à élucider pourquoi cette levure a émergé récemment. S'agit-il d'un usage inapproprié d'antifongiques, de capacité d'adhésion aux supports particulière, d'une résistance particulière aux antiseptiques de surface ? À l'évidence, l'émergence de nouveaux agents infectieux n'est pas réservée aux virus et aux bactéries.

Liens d'intérêts : L'auteur n'a déclaré aucun lien d'intérêt potentiel en rapport avec cet article.

Références

1. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, Manuel R, Brown CS, (2018) *Candida auris*: a review of the literature. Clin Microbiol Rev 31: 41. doi: 10.1128/CMR.00029-17
2. Clancy CJ, Nguyen MH, (2017) Emergence of *Candida auris*: an international call to arms. Clin Infect Dis 64: 141–143. doi: 10.1093/cid/ciw696
3. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, Moir I, Moroney R, Quan TP, Griffiths D, George S, Butcher L, Morgan M, Newnham R, Sunderland M, Clarke T, Foster D, Hoffman P, Borman AM, Johnson EM, Moore G, Brown CS, Walker AS, Peto TEA, Crook DW, Jeffery KJM, (2018) A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. N Engl J Med 379: 1322–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1714373
4. Bretagne S, Renaudat C, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Lortholary O, Dromer F; French Mycosis Study Group, (2017) Predisposing factors and outcome of uncommon yeast species-related fungaemia based on an exhaustive surveillance programme

- (2002–2014). *J Antimicrob Chemother* 72: 1784–1793. doi: 10.1093/jac/dkx045
5. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F; French Mycosis Study Group, (2014) Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med* 40: 1303–1312. doi: 10.1007/s00134-014-3408-3
 6. Chow NA, Gade L, Tsay SV, Forsberg K, Greenko JA, Southwick KL, Barrett PM, Kerins JL, Lockhart SR, Chiller TM, Litvintseva AP; US *Candida auris* Investigation Team, (2018) Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: a molecular epidemiological survey. *Lancet Infect Dis* 18: 1377–1384. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30597-8
 7. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF, (2017) *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog* 13: e1006290. doi: 10.1371/journal.ppat.1006290
 8. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, Long L, Isham N, Kovanda L, Borroto-Esoda K, Wring S, Angulo D, Ghannoum M, (2017) The emerging pathogen *Candida auris*: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother* 61: 41. doi: 10.1128/AAC.02396-16
 9. Desoubieux G, Bailly E, Guillaume C, De Kyvon MA, Tellier AC, Morange V, Bernard L, Salamé E, Quentin R, Chandener J, (2018) *Candida auris* in contemporary mycology labs: a few practical tricks to identify it reliably according to one recent French experience. *J Mycol Med* 28: 407–410. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.02.011
 10. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, Litvintseva AP, (2017) Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. *J Clin Microbiol* 55: 2996–3005. doi: 10.1128/JCM.00921-17