

Candida auris : émergent, multi-résistant, nosocomial, transmissible. La BHRe des *Candida* ?

Audrey Maurand, Julie Gagnaire, Philippe Berthelot
Unité de gestion du Risque Infectieux, CHU de Saint-Etienne

Audrey.Maurand@chu-st-etienne.fr

La résistance aux traitements anti-infectieux n'est pas limitée aux bactéries. On observe en particulier une nette augmentation de la proportion d'espèces résistantes au sein du genre *Candida* – entre autres *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *C. parapsilosis* – et le CDC (Center for Disease Control and Prevention) avait alerté en 2013 sur le risque d'infections sévères causées par ces champignons.

C'est dans ce contexte qu'a émergé *Candida auris*. Qu'a de caractéristique cette levure ? 3 points :

1. tout d'abord, il est souvent multi-résistant aux antifongiques communément utilisés dans le traitement des infections à *Candida*,
2. les méthodes standard de laboratoire ne permettent pas toujours de l'identifier,
3. il peut être à l'origine d'épidémies difficiles à contrôler en secteurs de soins.

Candida auris pourrait donc, prochainement, représenter un sérieux challenge en matière de gestion du risque infectieux.

Epidémiologie

C. auris a été identifié pour la première fois en 2009, au Japon, à partir d'un prélèvement auriculaire [1]. Une revue rétrospective des collections de souches de *Candida*

retrouve cependant un premier isolat (hémoculture) en 1996, en Corée du Sud.

Il est considéré comme pathogène émergent car on observe, ces dernières années, une nette augmentation du nombre d'infections à *C. auris*, et ce dans plus d'une douzaine de pays, sur les 5 continents.

Aux Etats-Unis, en août 2017, 153 infections et 143 colonisations à *C. auris* avaient été signalées au CDC. En Europe, des cas ont été rapportés au Royaume-Uni (sporadiques à partir de 2013, puis 3 épidémies à partir de 2015) [2,3], en Espagne (épidémie en 2016) [4], en Allemagne (1 candidémie, 2015) et en Norvège (patient rapatrié de l'étranger) [5].

L'émergence de ce pathogène semble due à la pression de sélection des antifongiques. Le séquençage complet du génome de 47 souches isolées de différents points du monde a révélé qu'elles variaient considérablement d'une région à l'autre, suggérant que *C. auris* était apparu simultanément et de façon indépendante dans au moins 4 endroits de la planète avant de diffuser autour de son point d'émergence [6].

Pathogénicité

C. auris a été isolé de divers sites anatomiques, en particulier la peau (très fréquent), la sphère uro-génitale (fréquent) et les voies respiratoires (occasionnel) [7].

Comme d'autres *Candida*, il peut être responsable d'infections opportunistes sévères en milieu de soins, en particulier de candidémies (18% des patients infectés [3]), mais aussi de péricardites, infections de plaies, infections urinaires, pneumopathies...

Les patients concernés sont souvent immunodéprimés, avec de lourdes comorbidités (diabète, insuffisance rénale, infection à VIH, cancers) [6,8,9]. Des cas ont également été rapportés chez des nouveaux-nés et des enfants [8,6]. Le taux de mortalité est élevé : 30 à 60% des patients infectés, 68% des patients candidémiques, sans qu'il soit possible de déterminer la mortalité attribuable à *C. auris* [6].

Les infections à *C. auris* semblent être acquises à l'hôpital. La prévalence de colonisation à l'entrée de *C. auris* est en effet très faible (0,04% ; n = 1 / 2 246 patients dépistés) [3], et les infections surviennent plusieurs semaines après le début d'hospitalisation (délai médian de 19 jours (9 – 36 jours)). Ces éléments suggèrent une source exogène de contamination [6].

Les études préliminaires montrent qu'une longue durée d'hospitalisation, le port de cathéter veineux central (ou autre dispositif invasif), une chirurgie récente, ainsi qu'un traitement préalable par antibiotique ou antifongique pourraient être des facteurs de risque [8,6].

Résistance aux antifongiques

C. auris est souvent multi-résistant aux antifongiques usuels. Bien que ses Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) n'aient pas encore été déterminées, le CDC a montré, en se basant sur les CMI d'autres *Candida*, que la quasi-totalité des 54 souches de *C. auris* testées étaient très résistantes au fluconazole (antifongique azolé de choix dans le traitement des candidoses, mais aussi des candidémies). Dans cette analyse, plus de la moitié des souches étaient également résistantes au voriconazole, et un tiers à l'amphotéricine B (macrolide polyène) [6].

Le traitement des infections à *C. auris* repose sur les échinocandines, à posologie usuelle. Il apparaît cependant que, sous pression de sélection, *C. auris* puisse rapidement développer des résistances à plusieurs antifongiques. Des souches initialement sensibles peuvent ainsi devenir résistantes aux trois principales familles d'antifongiques - azolés, polyènes et échinocandines - limitant de fait les alternatives thérapeutiques [6].

Diffusion en secteurs de soins

C. auris est donc non seulement responsable d'infections graves, mais il a également une forte capacité de diffusion dans nos hôpitaux, supérieure à celle décrite pour les autres *Candida*. Le Royaume-Uni, par exemple, a été confronté depuis 2015 à 3 épidémies d'importance en secteurs de soins intensifs, difficiles à contrôler malgré la mise en place de mesures d'hygiène renforcées [3].

Plusieurs éléments peuvent expliquer cette large diffusion. Tout d'abord, *C. auris* est difficile à identifier par les techniques classiques de laboratoire. Culture et techniques biochimiques usuelles peuvent aboutir à une identification erronée, fréquemment à *C. haemulonii* [7] [10]. Les conséquences peuvent être individuelles d'une part avec retard à la mise en place d'un traitement efficace pour le patient, mais aussi collectives avec retard à la détection d'une situation épidémique, et donc à la mise en place de mesures de contrôle adaptées.

Ensuite, *C. auris* peut non seulement coloniser rapidement la peau de porteurs sains, mais aussi contaminer et persister plusieurs semaines dans l'environnement de soins. Des études ont ainsi montré que les chambres de patients infectés ou colonisés étaient fréquemment contaminées : matelas, lits, pompes à perfusion, chariots de soins, claviers, rebords de fenêtre, chaises, paillasses, radiateurs, sols, air... [3,9].

Bien que les voies de transmission ne soient pas connues avec précision, une transmission croisée par contact a été objectivée [3,8,11], probablement par manuportage ou via l'environnement ou du matériel contaminé.

Dans ce contexte, la mise en place d'une politique efficace de prévention et de contrôle des infections à *C. auris* semble indispensable.

Maîtrise de la diffusion

La stratégie issue des expériences anglaises [3,7] et américaines (12) est celle du « search and isolate », relativement semblable à celle mise en place pour les bactéries hautement résistantes (BHRe).

En effet, en plus du strict respect des précautions standard d'hygiène, les patients infectés ou colonisés à *C. auris* sont pris en charge en Précautions Complémentaires de type Contact (PCC) : chambre seule, hygiène des mains renforcée, protection de la tenue, organisation des soins... [13].

Les PCC sont maintenues aussi longtemps que dure le portage. Cette durée n'est pas connue avec précision, mais en pratique les patients peuvent rester coloniser plusieurs mois (voire indéfiniment).

Le CDC et le Public Health England recommandent également d'organiser le dépistage des patients porteurs (par exemple tous les 3 mois, jusqu'à décolonisation), mais également des contacts. En effet, Tsay *et al* identifient 12% de patients colonisés à *C. auris* parmi les contacts proches de cas avérés [9], avec des temps de contact parfois très courts (4 heures) [3]. Les patients contact sont également placés en PCC, dans l'attente de la connaissance de leur statut.

La recherche de colonisation à *C. auris* s'effectue au minimum par écouvillonnage de l'aine et de l'aisselle. Les prélèvements cliniques (urines, crachats...) sont également contributifs chez les sujets infectés [13].

Une vigilance particulière doit également être apportée au bionettoyage de l'environnement et à la désinfection du matériel partagé, et ce d'autant que les expériences anglaises interrogent sur une possible persistance de la contamination environnementale, malgré des procédures renforcées [3].

Des tests préliminaires suggèrent que certains désinfectants classiquement utilisés dans nos hôpitaux, en particulier les ammoniums quaternaires, pourraient ne pas être suffisamment efficaces sur *C. auris* [13]. En pratique, le CDC recommande l'utilisation de désinfectants efficaces sur les spores de *Clostridium difficile* pour l'entretien de la chambre des patients porteurs. Au Royaume-Uni, l'eau de javel et la vapeur d'eau additionnée de peroxyde d'hydrogène ont été utilisés [3].

Enfin, l'ECDC envisage la mise en place d'une politique de dépistage et d'isolement contact des patients transférés (ou hospitalisés récemment) d'hôpitaux dans lesquels des cas de *C. auris* ont été détectés [5].

Conclusion

Les expériences acquises avec d'autres germes multi-résistants nous ont enseigné que des mesures précoces et agressives de contrôle du pathogène émergent étaient essentielles pour enrayer ladite émergence.

En conclusion, si les hôpitaux français n'ont pas encore été confrontés à *C. auris*, les cliniciens, biologistes et hygiénistes doivent être informés du risque car seules une investigation rapide et des mesures d'hygiène efficaces peuvent limiter sa diffusion. L'enjeu est d'autant plus

important que, une fois un patient colonisé ou un environnement de soins contaminé, l'éradication de *C. auris* semble difficile [3].

Références

- 1 Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, *et al*. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009; 53(1): 41-44. [10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x](https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x)
- 2 Public Health England. Research and analysis: *Candida auris* identified in England. 2017 <https://www.gov.uk/government/publications/candida-auris-emergence-in-england/candida-auris-identified-in-england>
- 3 Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, *et al*. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5: 35. [10.1186/s13756-016-0132-5](https://doi.org/10.1186/s13756-016-0132-5)
- 4 Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, *et al*. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. *Rev Iberoam Micol* 2017; 34(1): 23-27. [10.1016/j.riam.2016.11.002](https://doi.org/10.1016/j.riam.2016.11.002)
- 5 ECDC. *Candida* in healthcare settings. 2016. 8 pages. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-settings_19-Dec-2016.pdf
- 6 Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, *et al*. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 64(2): 134-40. [10.1093/cid/ciw691](https://doi.org/10.1093/cid/ciw691)
- 7 Public Health England. Guidance for the laboratory investigation, management and infection prevention and control for cases of *Candida auris* - V2 . 2017. 16 pages. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/637685/Updated_Candida_auris_Guidance_v2.pdf

-
- 8 Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, *et al.* New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(10): 1670-1673.
[10.3201/eid1910.130393](https://doi.org/10.3201/eid1910.130393)
 - 9 Tsay S, Welsh RM, Adams EH, *et al.* Notes from the field: ongoing transmission of *Candida auris* in health care facilities - United States, June 2016-May 2017. *MMWR* 2017; 66(19): 514-515.
[10.15585/mmwr.mm6619a7](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6619a7)
 - 10 Kathuria S, Singh PK, Sharma C, *et al.* Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *J Clin Microbiol* 2015; 53(6): 1823-1830.
[10.1128/JCM.00367-15](https://doi.org/10.1128/JCM.00367-15)
 - 11 Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, *et al.* Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus-United States, May 2013-August 2016. *Am J Transplant* 2017; 17(1): 296-299.
[10.1111/ajt.14121](https://doi.org/10.1111/ajt.14121)
 - 12 CDC. Recommendations for infection prevention and control for *Candida auris*. 2017
<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/c-auris-infection-control.html>
 - 13 Tsay S, Kallen A, Jackson BR, *et al.* Approach to the investigation and management of patients with *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast. *Clin Infect Dis* 2018; 66(2): 306-311.
[10.1093/cid/cix744](https://doi.org/10.1093/cid/cix744)

