

WEBINAIRE SIGNALEMENTS NTS

17 mars 2025

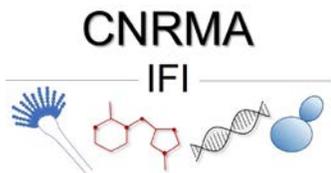
Focus *Candida auris*

Epidémiologie, enjeux, recommandations



CNR Mycoses Invasives et Antifongiques

Institut Pasteur



Candidozyma auris

- Description 2009, Japon oreille
- Identification rétrospective premier cas hémoculture 1996 Corée du Sud
- France: premier cas 2007
- 2011-2012 : apparition simultanée d'infection invasives en Afrique, Asie et Amérique du Sud
- Épidémie, infection nosocomiale car transmission inter-patients lié au support sur les surfaces autour du lit des patients
- Découverte d'une adhésine spécifique de *C.auris* (Surface Colonization Factor, Scf1) associée avec une adhésine conservée Iff4109 => Adhésion sur les supports biotiques et abiotique (Santana *et al* Science 2023)
- Virulence identique à *C. albicans*
- Taux de mortalité: 30-60%

Identification

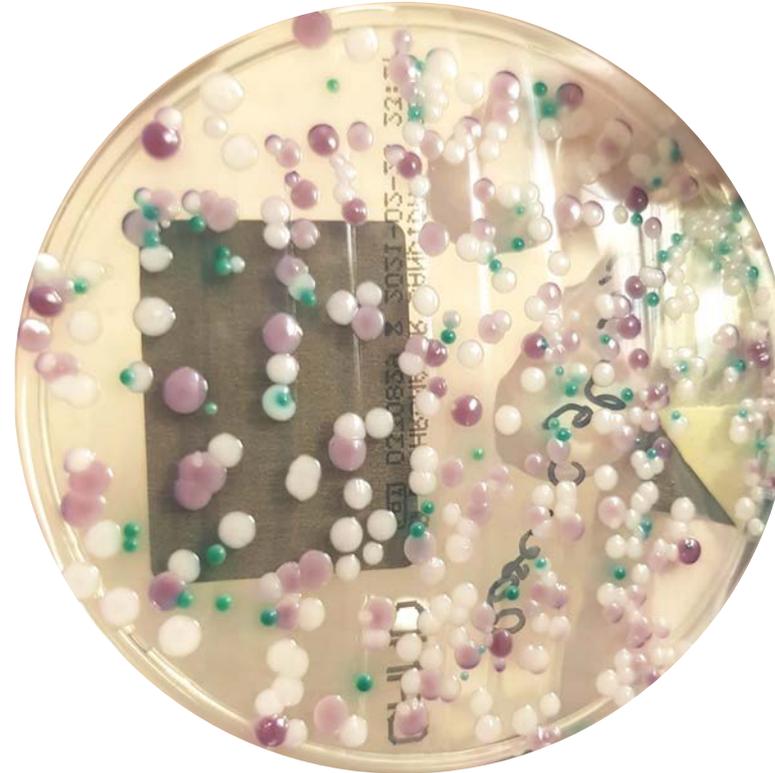
- Beige/rosé sur BBL Chromagar (BD)
- Milieu spécifique CHROMagar TM Candida Plus
- Identification efficace par MALDI-Tof, séquençage 26S/ITS, RT-PCR
- Génotypage: microsatellites, séquençage génome entier
 - 6 clades distincts liés à l'origine géographique
 - Clade I, Inde
 - Clade II, Japon
 - Clade III, Afrique du Sud
 - Clade IV, Amérique du Sud (isolats résistants aux échinocandines)
 - Clade V, Iran
 - Clade VI, Singapour
 - Étude phylogénétiques=> seuil 5 SNPs associés aux données cliniques pour déterminer la clonalité
 - Clade II semble le moins virulent
 - Majorité des souches du clade II et V sont responsables d'otomycoses
 - Plus de candidémie dans les clades I et IV que dans les autres clades.
 - Clade IV semble être le clade avec la virulence la plus élevée



Comment arriver à accélérer l'identification devant ce type de croissance fongique



J+7 blood culture



MALDI-TOF positif à J+7 (Bruker, Vitek-MS)



Salt Sabouraud Enrichment Broth (2% glucose, 10% NaCl)

5 g pancreatic digest of casein (Remel, Lenexa, KS, USA), 5 g peptic digest of animal tissue (Neogen, Lansing, MI, USA), and **100 g sodium chloride (NaCl)** dissolved in a liter of deionized (DI) water with 20 g of either dextrose, dulcitol/galactitol, or mannitol (Difco, Franklin Lakes, NJ, USA) as the added carbon source

TABLE 2 Growth results for clinical samples positive for *C. auris* that were directly plated on CHROMagar Candida and processed through the enrichment broth procedure for isolation of *C. auris*

Specimen type	Positive by CHROMagar Candida (% positive) ^a	Positive by Salt SAB Dex broth (% positive)
Vaginal swab	1 (100)	1 (100)
Stool	1 (100)	1 (100)
Urine	2 (100)	2 (100)
Rectal swab	2 (100)	2 (100)
Environmental swab	2 (40)	5 (100)
Groin swab	6 (86)	7 (100)
Nasal swab	5 (63)	8 (100)
Axilla swab	7 (87)	8 (100)
Axilla/groin composite swab	30 (68)	43 (100)
Total specimens tested	56 (73)	77 (100)

^aPercentage of specimens that were found positive by both methods.



40°C 250 rpm agitation

CHROMagar™ Candida Plus: A novel chromogenic agar that permits the rapid identification of *Candida auris*

Andrew M Borman*, Mark Fraser  and Elizabeth M. Johnson

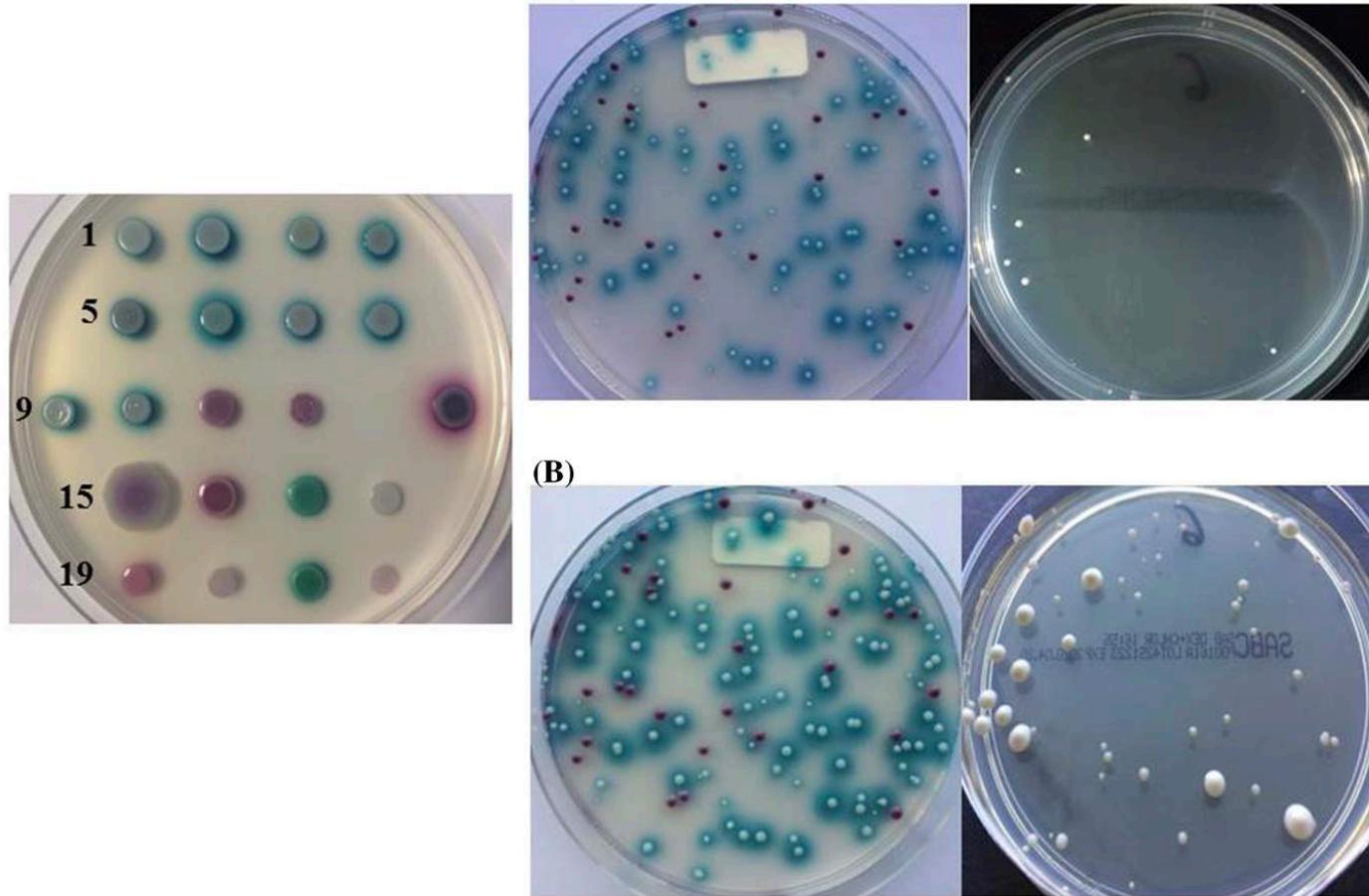
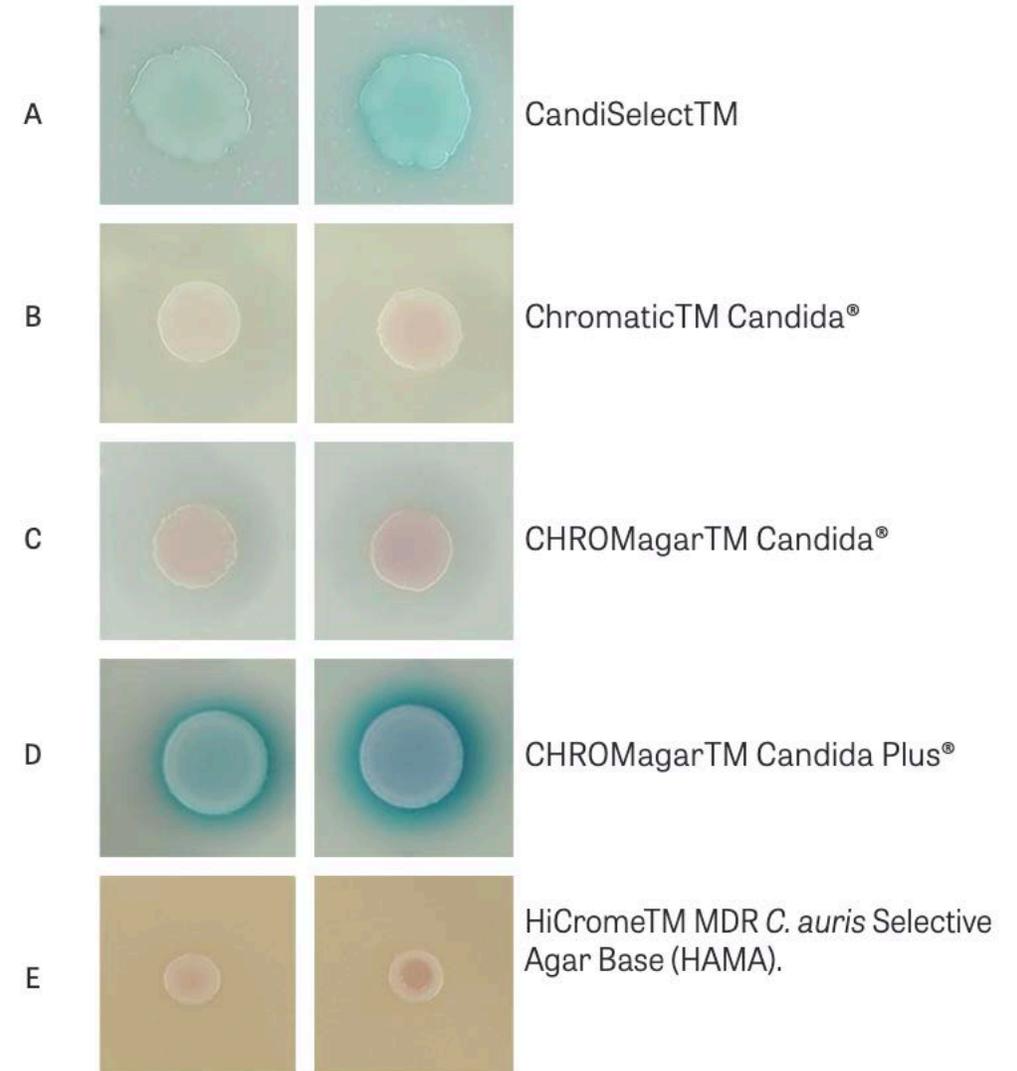


Figure 2 – Aspects des colonies de *Candida auris* sur différents milieux chromogènes.



L'idéal de la culture à *C. auris*

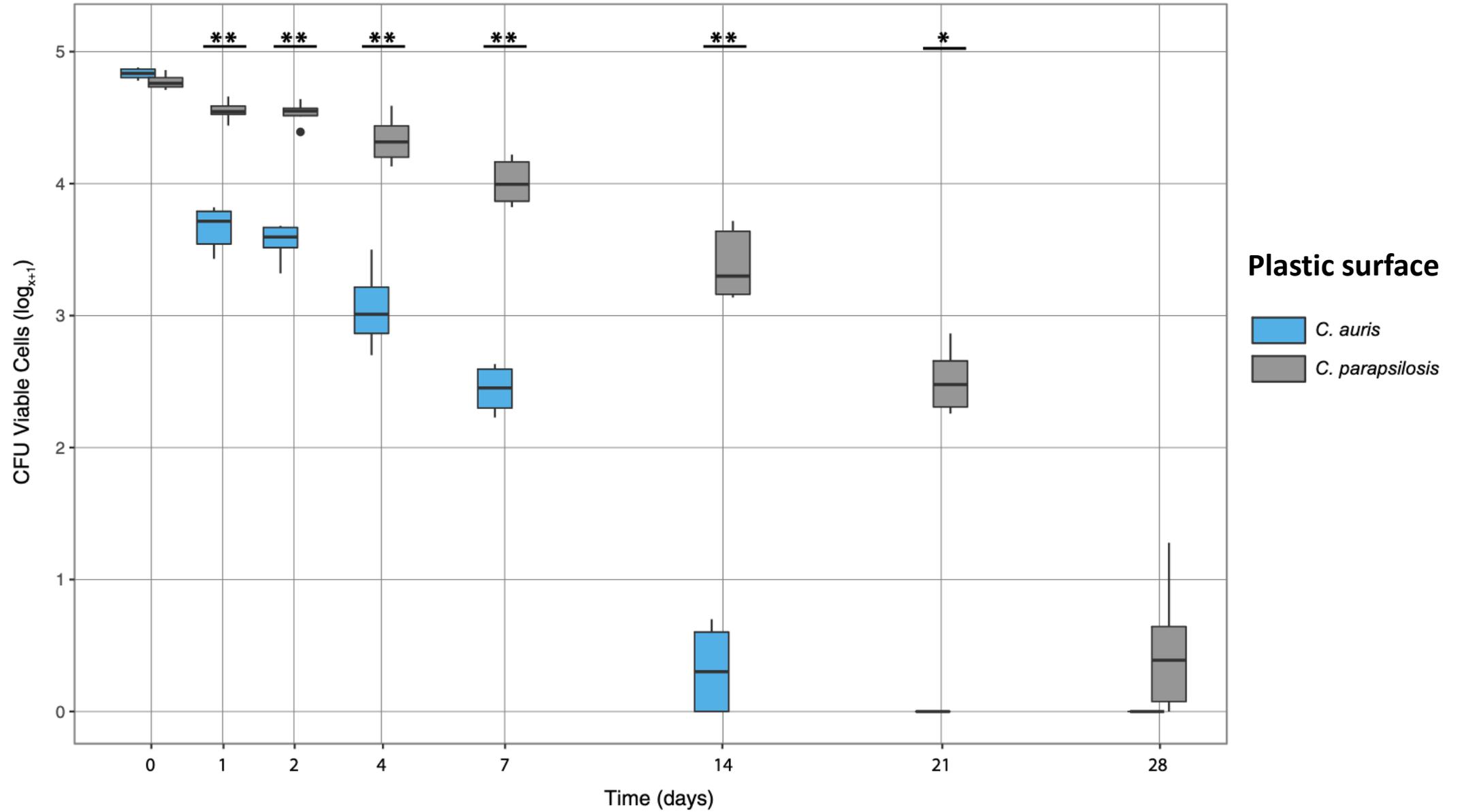
- 40°C (température sélective)
- 10% Salt Sabouraud/YNB Dulcitol broth (selectif)
- 10 jours d'incubation

Inefficace pour le dépistage

Environnement

- Croissance à 37 et jusque 42°C
- Réservoir environnemental: sable dans les îles Andaman (Océan Indien), supposition réservoir aquatique
- Émergence hypothèse réchauffement climatique=> augmentation température entraîne augmentation des températures de tolérance des champignons et donc émergence de nouvelles souches pouvant pousser et se multiplier à la température des mammifères

Culture



Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021

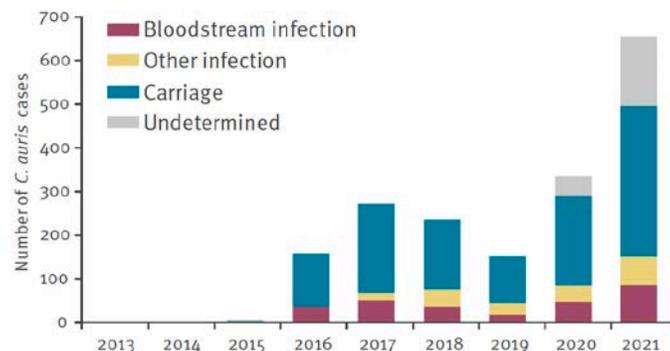
Anke Kohlenberg¹, Dominique L Monnet¹, Diamantis Plachouras¹, *Candida auris* survey collaborative group²

www.eurosurveillance.org

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
2. The members of the *Candida auris* survey collaborative group are listed under Collaborators and at the end of the article

FIGURE 1

Reported cases of *Candida auris* infection or carriage, EU/EEA, 2013–2021 (n = 1,812)^a



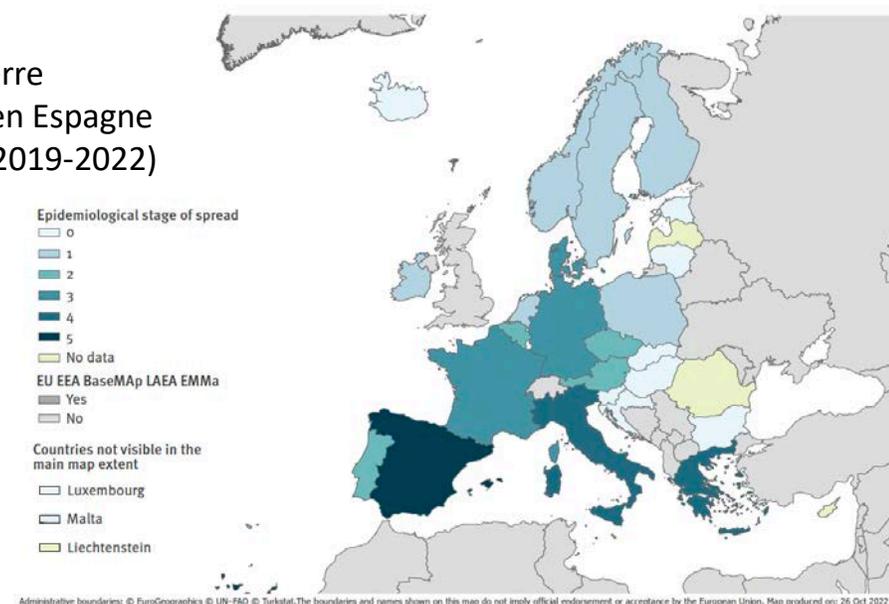
EEA: European Economic Area; EU: European Union.

^a Data reported by the United Kingdom until 2019 were excluded to ensure comparability over time by including the same set of countries. For this reason, the absolute case numbers differ from the number of cases reported for 2013–2019 in previous reports [1,2].

- 1^{er} épidémie en 2016 en Angleterre
- 334 cas dans un unique hôpital en Espagne
- 507 cas dans le Nord de l'Italie (2019-2022)
- 50 cas en Grèce 2021-2022

FIGURE 2

Epidemiological stage of *Candida auris* spread^a, assessment by survey respondents in EU/EEA countries, 2022 (n = 30 countries)

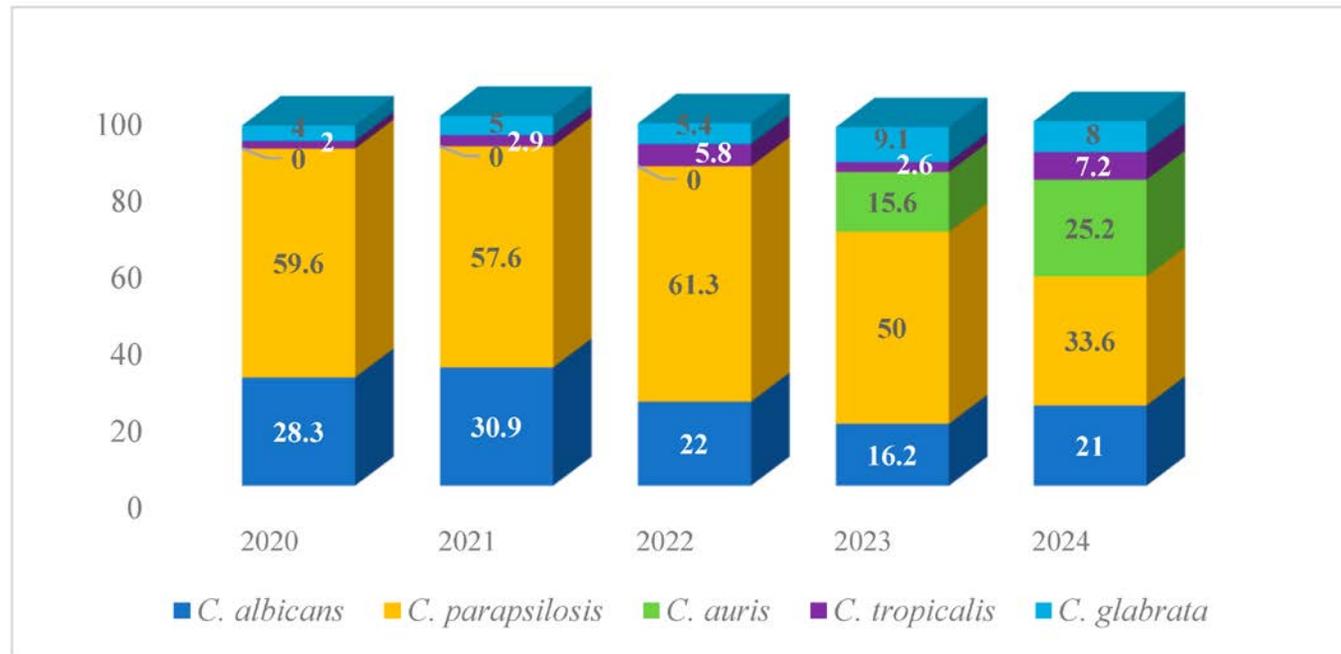


Administrative boundaries: © EuroGeographics © UN-FAO © Turktat. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Map produced on: 26 Oct 2022

EEA: European Economic Area; EMMa: European Centre for Disease Prevention and Control Map Maker tool; EU: European Union; LAEA: Lambert azimuthal equal-area projection.

^a Epidemiological stages of *C. auris* spread are defined as: Stage 0: No cases of *C. auris* infection or colonisation have been detected. Stage 1: Only imported cases of *C. auris* have been detected. Stage 2: Only sporadic cases of *C. auris* that were locally acquired or of unknown origin have been detected. Stage 3: Sporadic outbreaks of *C. auris* have occurred without or with only limited inter-facility spread. Stage 4: Multiple outbreaks of *C. auris* with verified or plausible inter-facility spread have occurred. Stage 5: *C. auris* is endemic in parts of the country (regional spread).

Modification de la distribution des espèces responsables de candidémies en Grèce avec *C. auris* apparu fin 2022, maintenant en deuxième position derrière *C. parapsilosis*



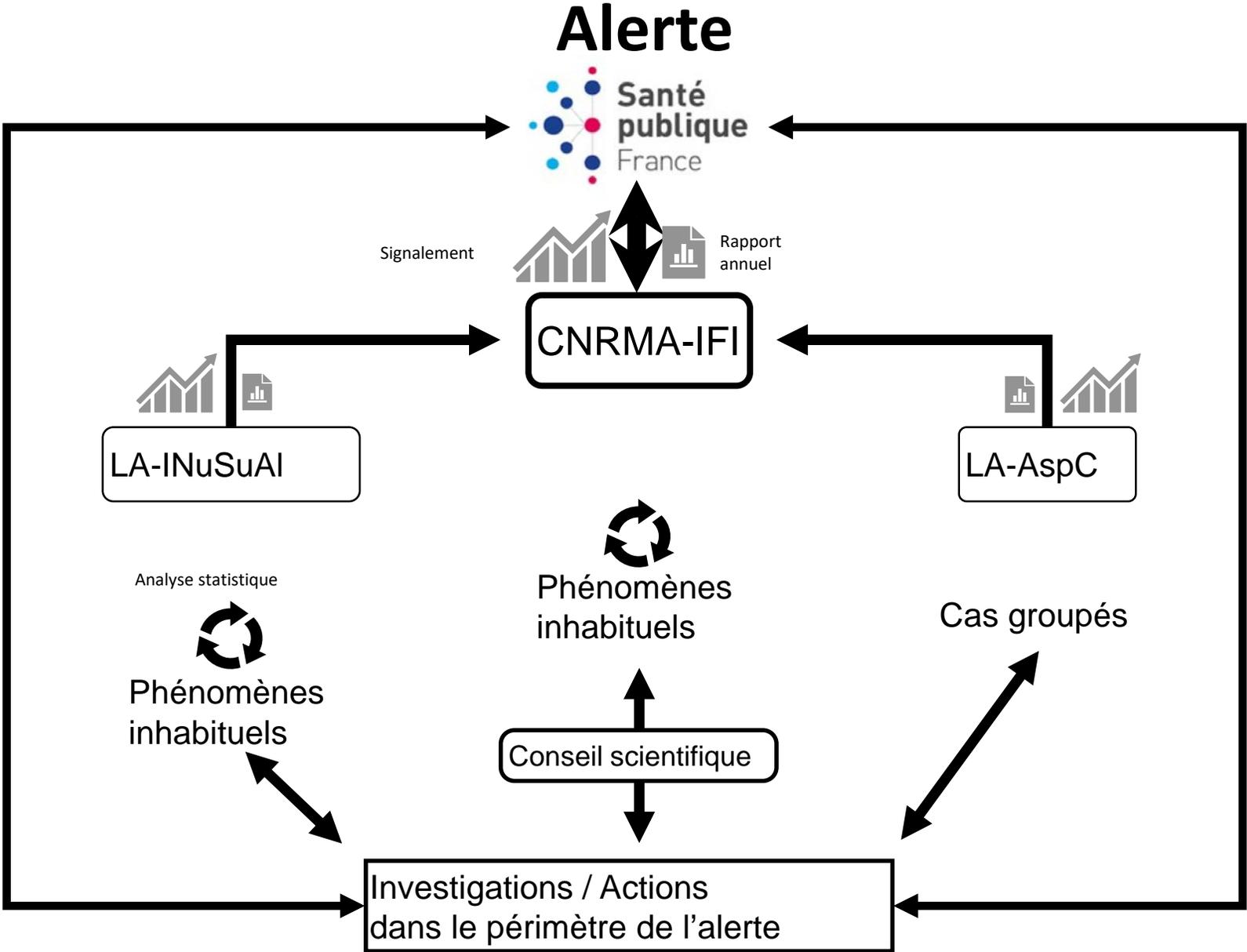
Cas recensés aux Etats-Unis, données CDC

Nouveautés antifongiques

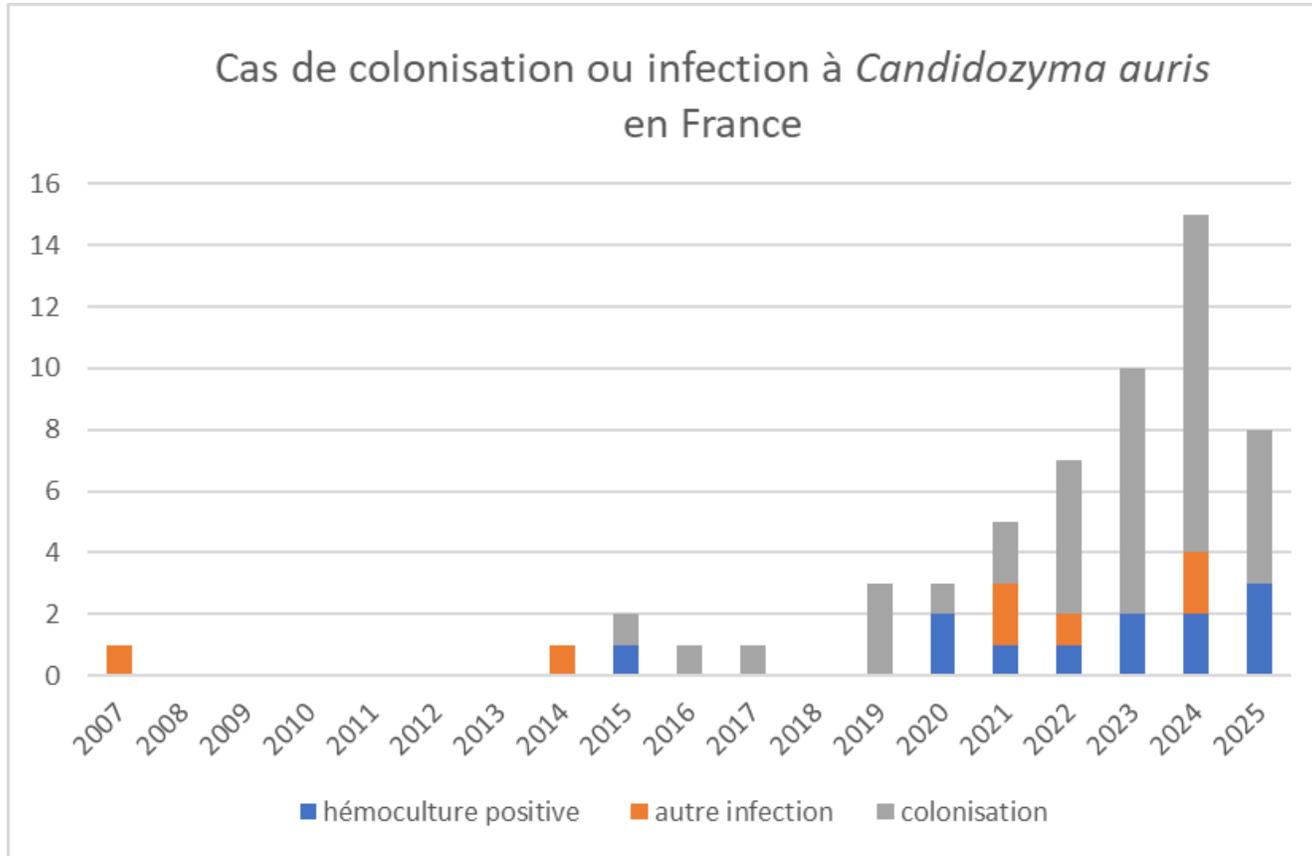
- Tentative Breakpoint technique CLSI (valable pour Etest) (<https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/laboratories/antifungal-susceptibility-testing.html>):
 - Fluconazole ≥ 32 mg/L
 - Amphotéricin B ≥ 2 mg/L
 - Caspofungin ≥ 2 mg/L
 - Micafungin ≥ 4 mg/L

La surveillance et l'alerte sur les phénomènes épidémiques se fait en lien avec santé publique France, le réseau Sinfoni, INUSUAL et la SFMM.

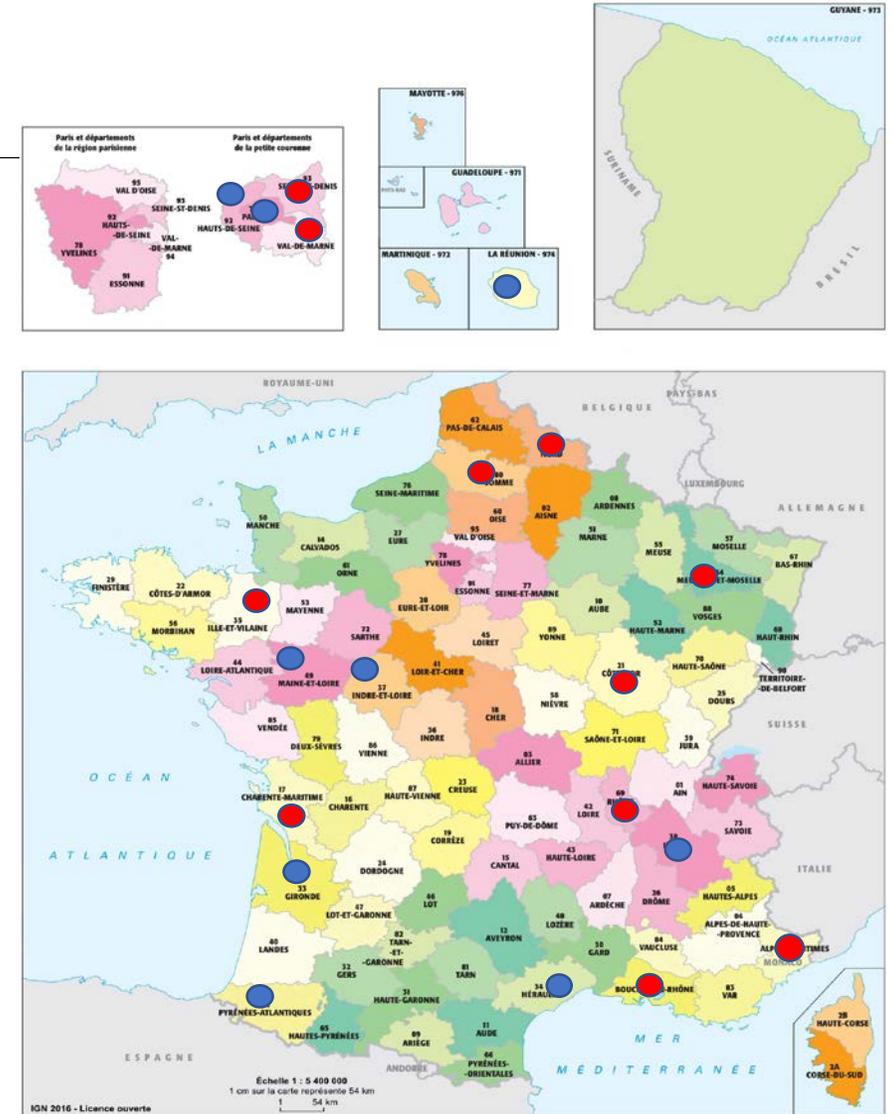
National surveillance program (questionnaire RedCap depuis septembre 2023): 15 centres ont déclaré



Candidozyma auris en France



19 invasives infections, 38 colonisations depuis 2007, 23 hôpitaux



Clade II (Japon, Corée)



Hôpital 1, 2 patients

Clade III (Sud Africain)



Hôpital 2, 8 patients

- Plusieurs isolats pour un même patient
- 3 souches de l'environnement
- 64 souches séquencées (Illumina)

● 02/11/2024, FEL S, liquide péricardique, Roumanie
Clade I (Indien)



Hôpital 3, 3 patients

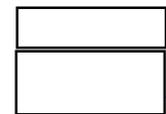


Hôpital 4, 2 patients



Hôpital 5, 2 patients + environnement

- 01/10/2024 DEG O, expectoration, Madagascar
- 10/09/2024, CAN A, cicatrice post-chir, Crète
- 08/08/2024, TAL O, hemoculture, Egypte



Sensibilité *in vitro* des souches de *C. auris* reçues au CNRMA (EUCAST)

- 3 isolats environnementaux Clade I
- 50 isolats cliniques de 34 patients Clade I et Clade III
- Tous résistants au fluconazole (CMI ≥ 64 mg/L)
- Aucun isolat CMI élevée aux échinocandines ni à l'amphotéricinB

Valeurs des CMI ₅₀ / CMI ₉₀ (mg/L) pour les antifongiques de 53 isolats de <i>Candida auris</i>								
	AMB	5-FC	Fluco	Vori	Posa	Isavu	Caspo	Mica
Clade I (n=43)	1/1	$\leq 0.12 / \geq 64$	$64 / \geq 64$	1/2	0,03/0,125	0,06/0,25	0.03/0.03	0,25/0,5
Clade III (n=10)	0,5/-	0,124/0,25	$\geq 64 / \geq 64$	1/2	0,06/-	0,06/0,125	0,015/0,03	0,25/-

qPCR disponibles

Rapid and Accurate Molecular Identification of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogen *Candida auris*

Milena Kordalewska,^a Yanan Zhao,^a Shawn R. Lockhart,^b  Anuradha Chowdhary,^c Indira Berrio,^{d,e,f} David S. Perlin^a

A TaqMan Probe-Based Real-Time PCR Assay for the Rapid Identification of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogen *Candida auris* on the BD Max System

Amorce Lima,^a Raymond Widen,^a Grant Vestal,^a Dominic Uy,^a Suzane Silbert^a

Development and Validation of a Real-Time PCR Assay for Rapid Detection of *Candida auris* from Surveillance Samples

L. Leach,^a Y. Zhu,^a S. Chaturvedi^{a,b}

Article

Comparison of Two Commercially Available qPCR Kits for the Detection of *Candida auris*

Janko Sattler^{1,2,†} , Janina Noster^{3,†} , Anne Brunke^{1,2}, Georg Plum¹, Pia Wiegel¹, Oliver Kurzai^{4,5} , Jacques F. Meis^{6,7}  and Axel Hamprecht^{1,2,3,*} 

Tableau I – Kits commerciaux de PCR pour l'identification de *C. auris*, leur technique et performances.

Kit	Technique	Prélèvement	Performances	Référence
AurisID [®] (Olm Diagnostics, Newcastle Upon Tyne, Royaume-Uni)	Avec sondes et amorces (28S <i>ribosomal gene region</i>) Résultats en 45 minutes		Limite de détection : 1 copie par réaction Faux positifs possibles	[21]
Fungiplex [®] RUO (Bruker, Billerica, MA, États-Unis)	Avec sondes et amorces (<i>mating locus alpha*</i>) Résultats en 2 heures	À partir d'une colonie suspecte en culture et tous types de prélèvements	Limite de détection : 9 copies par réaction Pas de faux positif	[21]
CanAur Monodose dtec-qPCR Test (Genetic PCR Solution, Orihuela, Espagne)	Résultats en 45 minutes		100% de Se et Sp Limite de détection : 1 copie par réaction	[22]
<i>Candida auris</i> kit BD Max [™] System (BioGX, Birmingham, AL, États-Unis)	Avec sondes et amorces (ITS 1/2)		100% de Se et Sp	[23]

ITS : *internal transcribed spacer*; RUO : *research use only*; Se : sensibilité; Sp : spécificité.

Development and Validation of a Real-Time PCR Assay for Rapid Detection of *Candida auris* from Surveillance Samples

L. Leach,^a Y. Zhu,^a S. Chaturvedi^{a,b}

^aMycology Laboratory, Wadsworth Center, New York State Department of Health, Albany, New York, USA

^bDepartment of Biomedical Sciences, School of Public Health, University at Albany, Albany, New York, USA

1 *C. auris* CFU per reaction

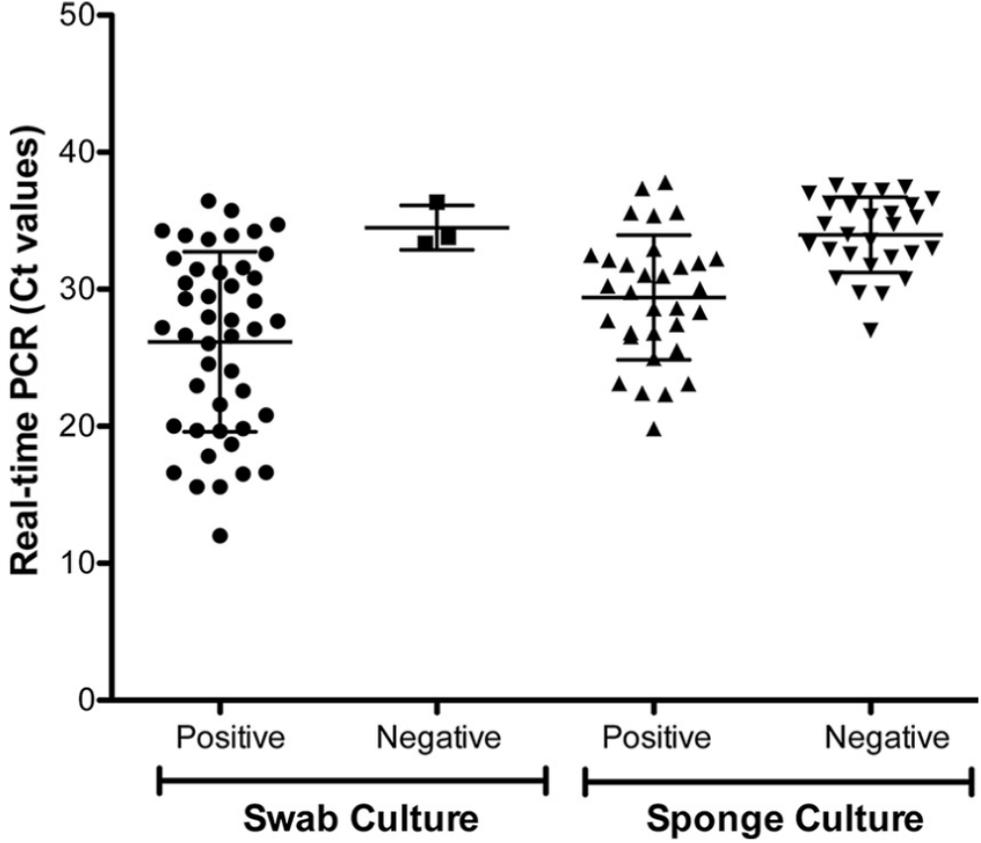
TABLE 1 Comparison of culture and real-time PCR results of swab surveillance samples^a

Real-time PCR result	No. of swabs with indicated culture result		Accuracy (%)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)
	Positive	Negative					
Positive	46	3	98	89 (77–96)	99 (97–100)	94	98
Negative	6	310					

^aCI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

TABLE 2 Comparison of culture and real-time PCR results of sponge surveillance samples

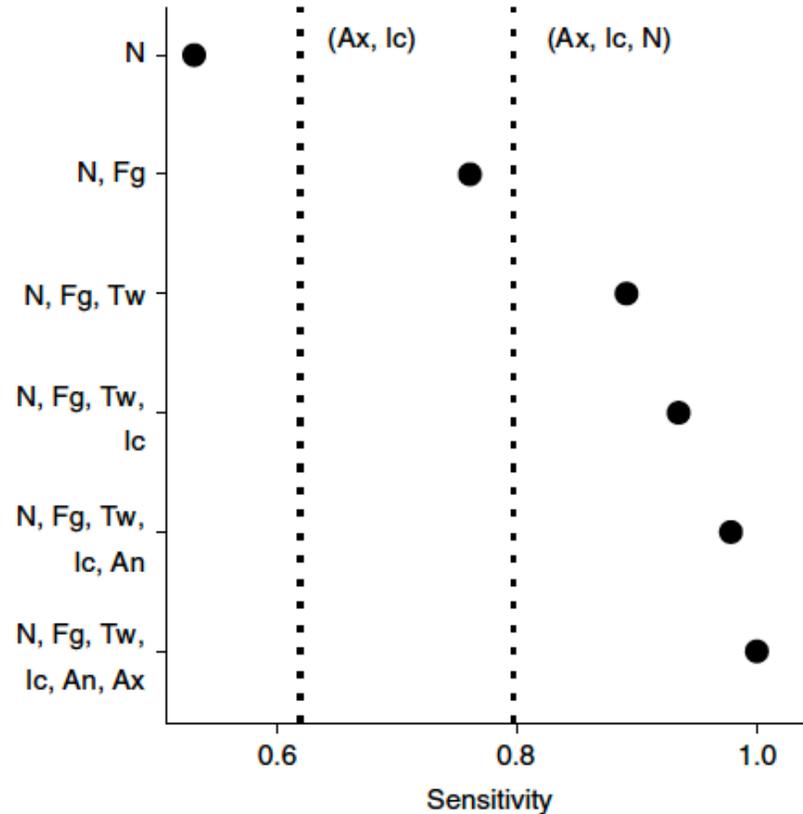
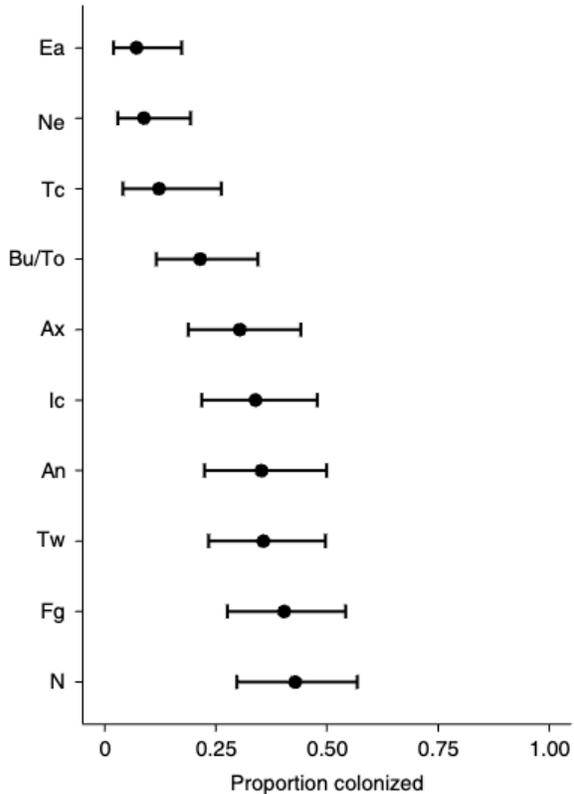
Real-time PCR result	No. of sponges with indicated culture result		Accuracy (%)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (%)	NPV (%)
	Positive	Negative					
Positive	32	26	90	100 (89–100)	89 (84–92)	55	100
Negative	0	200					



Avantage de la qPCR de détection

- Objectif : détecter *C. auris* dans les échantillons de dépistage
- Extraction automatisée et standardisée (bead beating nécessaire+++)
- Méthodologie standard (Taqman)
- Rendu possible en 24-48h
- **GAIN DE TEMPS POUR IDENTIFIER LES POTENTIELS PATIENTS POSITIFS**
- Culture 7 à 10 j avant de rendre négatif - culture peut se positiver tardivement
- Protocole qPCR maison SLS partagé avec Nancy – disponible pour tous les centres SINFONI et autres sur demande

Quels prélèvements pour le dépistage?



An, perianal skin; Ax, axilla; Bu, buccal mucosa; Ea, external auditory canal; Fg, palm and/or fingertips; Ic, inguinal crease; N, anterior nares; Ne, neck; Tc, tracheostomy; To, tongue; Tw, toe web

Integrated genomic, epidemiologic investigation of *Candida auris* skin colonization in a skilled nursing facility

Diana M. Proctor¹, Thelma Dangana², D. Joseph Sexton³, Christine Fukuda², Rachel D. Yelin², Mary Stanley², Pamela B. Bell², Sangeetha Baskaran², Clay Deming¹, Qiong Chen¹, Sean Conlan¹, Morgan Park⁴, NISC Comparative Sequencing Program*, Rory M. Welsh³, Snigdha Vallabhaneni^{3,5}, Tom Chiller³, Kaitlin Forsberg³, Stephanie R. Black⁶, Massimo Pacilli⁶, Heidi H. Kong⁷, Michael Y. Lin², Michael E. Schoeny⁸, Anastasia P. Litvintseva³, Julia A. Segre^{1,9} and Mary K. Hayden^{2,9}

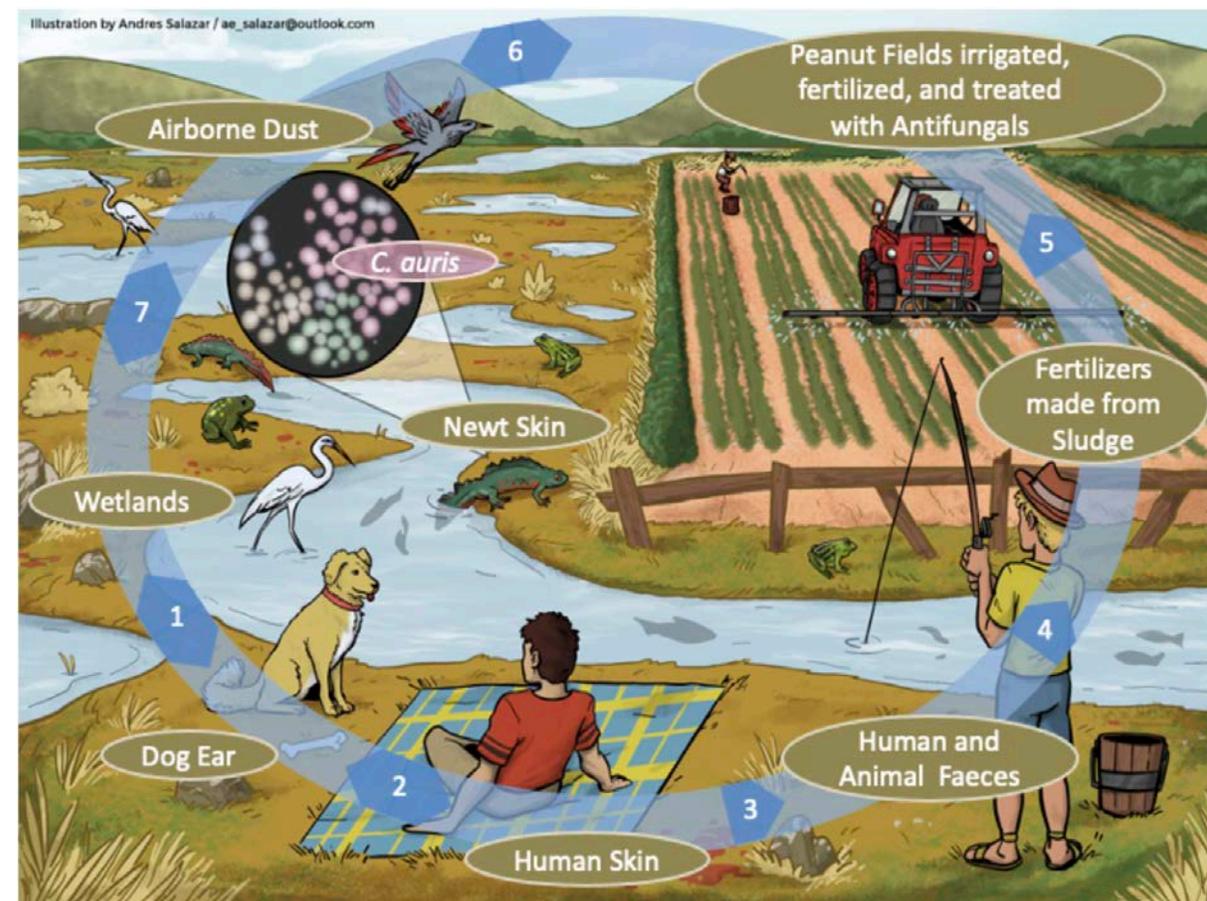
Nursing home
C. auris endemic
 Clade IV
 Chlorhexidine baths

Finding a Needle in a Haystack – In Silico Search for Environmental Traces of *Candida auris*

Laszlo Irinyi^{1,2,3}, Michael Roper⁵, Richard Malik⁶, and Wieland Meyer^{1,2,3,4,7*}

Table 1. BioProjects in the Sequence Read Archive database of the National Center for Biotechnology Information containing partial ITS sequences of *Candida auris*

Run ID	BioProject ID	Study title	Isolation source	Host	Country	Number of <i>C. auris</i> reads	Total number of reads	ITS region
SRR6480849						93	4,980	
SRR6480848						186	9,750	
SRR6480847				<i>Lissotriton vulgaris</i> (smooth newt)		284	40,713	
SRR6480846						49	3,882	
SRR6480845						57	4,848	
SRR6480842						47	22,685	
SRR6480841						15	14,178	
SRR6480837	PRJNA429422 (23)	ITS2 region of fungal species on amphibian skin swabs raw sequence reads	Skin		United Kingdom	55	16,343	
SRR6480834						45	20,091	
SRR6480832				<i>Triturus cristatus</i> (great-crested newt)		2	9,319	
SRR6480828						460	16,298	
SRR6480819						53	10,474	
SRR6480823						65	5,749	
SRR6480822						235	31,526	
SRR6480821						395	16,267	ITS2
SRR10307162	PRJNA577804 (26)	Mycobiome analysis on the skin of dogs affected by otitis	Ear skin	<i>Canis lupus familiaris</i> (dog)	Spain	12	81,213	
DRR061259	PRJDB4852 (25)	MBR microbial community	Metagenome analysis from activated sludge and membrane biofilm		South Korea	1	46,252	
SRR10481409	PRJNA561929 (24)	Airborne dust fungal populations in Kuwait targeted loci	Airborne dust		Kuwait	16	155,807	
SRR10481408						6	9,150	
SRR12158838	PRJNA644000	Bacterial and fungal communities in root-knot nematode affected peanut field in Florida	Peanut field			21	44,060	



Finding *Candida auris* in public metagenomic repositories

~300,000 shotgun metagenomic
Sequence Read Archive NCBI

Jorge E. Mario-Vasquez¹, Ujwal R. Bagal², Elijah Lowe³, Aleksandr Morgulis⁴, John Phan³, D. Joseph Sexton¹, Sergey Shiryev⁴, Rytis Slatkevičius⁵, Rory Welsh¹, Anastasia P. Litvintseva¹, Matthew Blumberg⁵, Richa Agarwala⁴, Nancy A. Chow^{1*}

Table 4. Bioproject metadata for samples with WGS data at SRA with *C. auris* positive hits.

Run Record	Score	Release Year	Bioproject	SRA study	Title	Environment or isolation source
SRR8584355	100%	2019	PRJNA488992	SRP159446	Metagenomics of wastewater drains and river samples from Delhi, India	Wastewater drain
SRR8584356	100%					Urban river
SRR9016982	100%	2019	PRJNA657014	SRP277451	Sequencing data from point prevalence study associated with <i>C. auris</i> Raw sequence reads	Combined axilla and inguinal crease (groin) and anterior nares (Human skin metagenome)
SRR9016983	100%					
SRR9016984	100%					
SRR9016985	100%					
SRR10237756	>90%	2019	PRJNA475330	SRP161559	Metagenomic assembly of the iron-reducing, 1-methylnaphthalene-degrading enrichment culture (1MN)	Sulfur-oxidizing nitrate-reducing enrichment culture
SRR11734772	100%	2020	PRJNA631031	SRP260772	Study of microbial diversity of anterior nares swabs from patients colonized by the pathogen <i>Candida auris</i>	Human nasopharyngeal metagenome
SRR11734773	100%					
SRR11734774	100%					
SRR11734775	100%					
SRR11734776	100%					
SRR11734777	100%					
SRR11734778	100%					
SRR11734779	100%					
SRR11734780	100%					
SRR11734781	100%					
SRR11734783	100%					
SRR11734784	100%					
SRR11734785	100%					
SRR11734791	100%					
SRR11734782	>90%					
SRR10680803	>90%	2020	PRJNA557323	SRP237407	Human gut metagenomes from Hong Kong populations	Stool samples (Human gut metagenome)
SRR10680804	>90%					

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291406.t004>

<https://www.gridrepublic.org/biosurveillance/>

Note Centre National de Référence des Mycoses invasives & Antifongiques (CNRMA)/de la Société Française de Mycologie Médicale (SFMM)/Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H)

En cas de colonisation ou d'infection à *Candida auris* dans un centre

- Déclaration par le mycologue de l'hôpital au CNRMA
- Envoi de la souche au CNRMA
- Déclaration simultanée par l'hygiéniste de l'hôpital par e-SIN à SPF

Indications de dépistage de *Candida auris* par culture d'écouvillons **inguinal, axillaire et nasal sont préconisés pour tout patient:**

- Hospitalisé dans les 12 mois précédents, notamment pour les patients rapatriés d'une réanimation d'un pays étranger.
- Dépistage à réitérer si réadmission dans les 12 mois suivant le retour.
- Antérieurement colonisé ou infecté par *C. auris*

Objet : Note du Centre National de Référence des Mycoses invasives & Antifongiques (CNRMA)/LA INuSuAl (Identification Numérique Surveillance Alerte)/ et de la Société Française de Mycologie Médicale (SFMM)/Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) sur l'épidémiologie et la surveillance des infections à *Candida auris* en France: Mise à jour du 17/04/2023

Utilisation de la qPCR

Interprétation d'une qPCR spécifique *C. auris* positive. Une PCR positive doit être confirmée par une culture. Un patient dont le prélèvement est positif en qPCR et négatif en culture doit être à nouveau prélevé sur d'autres sites pour culture et/ou PCR (urines, écouvillon rectal, bouche, paumes et plantes), afin de maximiser la possibilité d'une culture positive. Un volume suffisant doit êtreensemencé (100 µL) après centrifugation du liquide d'écouvillon et la culture doit être conservée au minimum 10 jours à 35-40 °C (si possible 37°-40°) avant d'être considérée négative.

Si culture + : cas certain

Si PCR+/culture - : cas possible → renouveler et élargir les sites de prélèvements

. **si 1 seule PCR+ suivie d'au moins 4 PCR et cultures négatives à une semaine d'intervalle : pas de portage**

. **si au moins 2 PCR+ : cas possible.** Les mesures de contrôle de la diffusion sont alors à définir avec l'EOH et le service de mycologie/microbiologie.

Utilisation de la qPCR

Si découverte fortuite ou contexte épidémique, pour dépister les cas contact, en plus de la culture, une approche de criblage par qPCR spécifique permet une identification rapide, qui devra être confirmée par culture.

- Doit motiver une recherche du *C. auris* en culture par échantillonnage extensif
- Détection d'ADN \neq détection de levures vivantes (persistance longue d'ADN sur les surfaces en plus d'une persistance longue de la levure sur les surfaces) *Détection d'ADN possible sans culture positive*
- Sensibilité clinique non connue (mais patient culture positive = PCR positive sur presque tous les sites)
- Screening culture et PCR peuvent être négatifs chez un patient exposé développant secondairement une colonisation (J41-61)

Discussion/perspective

Levure émergente limitée en France

Pose peu de problème si gestion efficace au départ incluant des outils performants

Peu de problème de surmortalité

Pas encore de problème de multirésistance

Remerciements

Equipe CNRMA-IFI

- Fanny Lanternier: Responsable
- Alexandre Alanio: Adjoint – *Resp. Groupe Recherche*
- Olivier Lortholary: Adjoint
- Dea Garcia-Hermoso: Adjoint
- Marie Desnos-Ollivier: Adjoint
- Karine Boukris-Sitbon : Médecin étude clinique
- Emilie Fruquière: Technicienne
- Nathalia Arrifana Technicienne
- Aude Sturny-Leclère: Ingénieure *Groupe recherche*
- Eric Dannaoui : Collaborateur
- Laurence Millon : Collaborateur
- Florent Morio: Collaborateur



Hôpital Saint-Louis APHP

Médecins du CTB -> recommandation APHP

CLIN central APHP

Sandra Fournier -> recommandation APHP

SFMM

SF2H