

Objet : Note du Centre National de Référence des Mycoses invasives & Antifongiques (CNRMA)/LA INuSuAI (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

Contexte :

Suite à la publication récente par le CDC d'une augmentation de cas aux Etats-Unis entre 2019 et 2021, et en réponse à une sollicitation du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, nous souhaitons faire état des données colligées au CNRMA et par Santé Publique France (SPF) ainsi que des recommandations disponibles à ce jour.

Modalités de surveillance des infections à *Candida auris* en France:

La surveillance actuelle des infections et colonisation à *Candida auris* repose sur :

- La déclaration des cas d'infections/colonisations par les hygiénistes des hôpitaux à Santé Publique France via l'outil e-SIN
- Le signalement des cas d'infections/colonisations par les laboratoires de Mycologie/Microbiologie de CHU/CH auprès du CNRMA associé à l'envoi des souches selon les recommandations du HSCP du 14 juin 2019 permettant une analyse phylogénomique par séquençage de génome entier et la détermination d'un antifongigramme par la méthode standardisée EUCAST, afin d'avoir un suivi de l'émergence de l'espèce et des éventuelles transmissions. L'envoi des souches vient compléter le signalement par les centres hospitaliers collaborateurs du CNRMA qui déclarent leurs cas d'infections invasives à *Candida auris* dans le cadre du réseau de surveillance des infections fongiques invasives (SINFONI) mis en place début 2023.
- Le signalement des cas de *Candida auris* identifiés par la base MSI-2 par le Laboratoire Associé Inusual au CNRMA

Données disponibles en France au 17/04/2023.

Par ces différents canaux, 24 cas d'infections (n=10) ou colonisations (n=14) à *C. auris* ont été recensés (Tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de cas d'infections et colonisations à *Candida auris* en France déclarés au CNRMA/SPF* Définition d'un cas : patient colonisé ou infecté par *C. auris* avec **culture positive** des prélèvements.

Year	Cases* number	Infection cases	Colonisation cases
2007	1	1	0
2014	1	1	0
2015	2	1	1
2016	1	0	1
2017	1	0	1
2019	3	0	3
2020	3	2	1
2021	5	3	2
2022	7	2	5
All	24	10	14

Les cas de 2015 à 2021 ont été rapportés au niveau Européen à l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), via le *Candida auris* survey collaborative group. Par la suite, 7 cas (2 infections et 5 colonisations) ont été rapportés en 2022.

Les 24 cas ont été rapportés dans 14 centres hospitaliers en France. Parmi ces cas, 21 étaient importés de différents pays d'endémicité connue (Koweït, Inde, Dubai, Egypte...). Seuls 2 épisodes de transmission avérée entre patients ont été observés (1 épisode avec 1 cas secondaire en 2021 et 1 avec 2 cas secondaires en 2022).

Pour chacun de ces cas, des mesures de prévention de la transmission *ad hoc* ont été prises, conformément aux recommandations du HCSP 2019 avec une attention particulière sur le bionettoyage de l'environnement des patients. Les produits répondants aux normes européenne de levuricide pour la désinfection des surfaces (EN 13624, EN 17387 et EN 16615) utilisent *C. albicans* (ATCC 10231) comme souche test mais il est possible d'y ajouter *C. auris* en souche additionnelle, et à ce jour, les fabricants des désinfectants ne décrivent pas de comportement différent entre *C. albicans* et *C. auris*. De nombreux auteurs conseillent d'utiliser des produits sporicides. Cette recommandation devra être réévaluée pour tenir compte de l'évolution des connaissances scientifiques.

N.B.: Il faut noter qu'autour du dernier cas d'infection avérée de 2022, le dépistage des patients contacts a été réalisé par qPCR selon les modalités de conduites à tenir décrites par l'APHP. Les qPCR étaient positives chez 37 patients répartis dans plusieurs services mais aucun cas n'a été confirmé en culture.

Données microbiologiques :

La majorité des souches ont été transmises au CNRMA, nous permettant de déterminer la sensibilité aux antifongiques (Tableau 2) et d'établir le lien éventuel entre certains isolats par le séquençage.

Tableau 2 : Données de la sensibilité *in vitro* aux antifongiques des souches de *C. auris* reçues au CNRMA, testées par la méthode EUCAST. Les 22 isolats correspondent à 20 cas d'infections/colonisations.

	Valeurs des CMI ₅₀ / CMI ₉₀ (mg/L) pour les antifongiques							
	AMB	5-FC	Fluco	Vori	Posa	Isavu	Caspo	Mica
<i>Candida auris</i> (n=22)	0.25/0.5	≤0.12/≥64	≥64/≥64	0.25/1	≤0.01/0.12	0.015/0.12	0.03/0.03	0.015/0.03

Tous les isolats recueillis en France ont une résistance au fluconazole (CMI \geq 64 mg/L) et 6 isolats ont aussi des valeurs de CMI très élevées à la 5FC (CMI \geq 64 mg/L). Aucun isolat n'a présenté une CMI élevée aux échinocandines.

Tous les isolats reçus au CNRMA ont également été séquencés afin de pouvoir déterminer leur appartenance aux différents clades et, dans les cas groupés, le lien éventuel entre les isolats.

La majorité des souches appartiennent au clade I (clade Indien), deux cas seulement correspondent au clade III (clade Sud Africain). L'analyse des données de génome entier a permis de conclure que dans les trois épisodes de cas groupés concernant 8 patients, 2 épisodes de transmissions entre patients étaient avérées : 1 épisode avec 1 cas secondaire en 2021 et 1 avec 2 cas secondaires en 2022.

Surveillance prospective de *Candida auris* en France :

Candida auris fait désormais partie de la liste des agents pathogènes fongiques prioritaires de l'OMS (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1474282/retrieve>). Bien qu'à ce jour peu de cas aient été recensés sur notre territoire, une surveillance active de cette espèce émergente est indispensable du fait notamment de sa moindre sensibilité à certains antifongiques, de sa persistance intrahospitalière et de son potentiel de transmission interhumaine à l'origine d'infections liées aux soins.

Nous avons par le passé et récemment sollicité votre participation afin de dresser le bilan des infections/colonisations auxquelles vous auriez pu être confrontés dans vos hôpitaux.

Pour faciliter la surveillance et la notification des cas (infection et colonisation), nous allons mettre en place un questionnaire dédié sur le portail RedCap. Ce questionnaire spécifique, nous l'espérons, permettra de suivre en temps réel l'évolution de l'épidémiologie de *C. auris* en France.

Nous proposons donc que les cas de colonisation ou d'infection à *Candida auris* dans un centre fasse l'objet d'un(e) :

- **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**

Par ailleurs, pour les isolats de *Candida auris* ou suspicion de *Candida auris* identifiés en spectrométrie de masse avec les bases de données commerciales nous encourageons l'utilisation de l'application MSI pour confirmer l'identification et permettre d'apprécier en temps réel le nombre de cas .

Pour rappel : les indications de dépistage de *Candida auris* par culture d'écouvillons inguinal axillaire et nasal sont préconisées pour tout patient (recommandations de l'APHP):

- **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***
- **Contact d'un cas .**

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.

- **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 être ensemencé (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.

Proposition synthétique de modalité de dépistage des infections ou colonisation à *C. auris*

- Identification MALDI-TOF de toutes les colonies rosées/blanches sur milieu BBL™ CHROMmagar Candida™ ou de toutes les colonies avec halo bleu sur Chromagar Candida Plus™. Aucun milieu sélectif n'existe à ce jour. L'utilisation de milieu au fluconazole n'est pas recommandé car certains isolats sensibles au fluconazole existent.
- Laisser incuber les boîtes pendant au moins 10 jours idéalement à 40°C ou sinon à 35°C (favorise la croissance de *C. auris* par rapport aux autres espèces) dans une boîte dédiée
- Effectuer un nettoyage approfondi du PSM en cas de suspicion de présence de *C. auris* avec une solution d'hypochlorite de sodium 0.5% ou un sporicide (type Incidin™)