



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences
de la Terre et de l'Univers



Département de Biologie

*Laboratoire : Antibiotiques Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité
biologique*

MEMOIRE

Présenté par
En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biochimie

Thème

Candida auris : Epidémiologie et profile de résistance

Soutenu le, Juillet 2021

Présidente	Kazi Tani-Baba Ahmed Zahira Z.	MCA	Université de Tlemcen
Examineur	Seghir Abdelfettah	MCA	Université de Tlemcen
Promoteur	Boucherit-Otmani Zahia	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Résumé :

Candida auris, levure émergente apparue il y a une dizaine d'années est devenue une menace mondiale pour la santé publique en raison de sa multirésistance et de sa propagation rapide. Elle est responsable de candidoses invasives sévères avec des taux de mortalité élevés. Isolée pour la première fois au Japon en 2009, *Candida auris* est retrouvée actuellement dans tous les continents. Les difficultés rencontrées lors de son identification, sa résistance aux antifongiques et sa capacité de survivre à long terme sur les surfaces dans l'environnement font de cette espèce une priorité pour la recherche scientifique de par le monde.

Cette revue de littérature s'inscrit dans cette optique et consiste à faire le point sur la morphologie, l'habitat, l'identification, la résistance aux antifongiques, les caractères de virulence et l'épidémiologie de *Candida auris*.

Mots clés : *Candida auris* – identification – résistance – formation de biofilm - épidémiologie,

Summary:

Candida auris, an emerging yeast that appeared about ten years ago, has become a global threat to public health because of its multidrug resistance and its rapid spread. It is responsible for severe invasive candidiasis with high mortality rates. Isolated for the first time in Japan in 2009, *Candida auris* is currently found in all continents. The difficulties encountered during its identification, its resistance to antifungal drugs and its ability to survive long-term on surfaces in the environment make this species a priority for scientific research around the world.

This review of the literature is in line with this perspective and consists in reviewing the morphology, habitat, identification, resistance to antifungal agents, virulence characteristics and epidemiology of *Candida auris*.

Key words : *Candida auris* - identification - resistance - biofilm formation - epidemiology,

ملخص:

، الخميرة الناشئة التي ظهرت منذ حوالي عشر سنوات، أصبحت تهديدا عالميا للصحة العامة بسبب انتشار *Candida auris* ومقاومتها للأدوية. هي مسؤولة عن داء الفطريات الغازية مع ارتفاع معدلات الوفيات. تم عزلها لأول مرة في اليابان في عام 2009، وتوجد حاليا في جميع القارات. الصعوبات التي تواجهها في تحديدها، ومقاومتها لمضاد الفطريات وقدرتها على البقاء على المدى الطويل على الأسطح في البيئة تجعل هذا النوع أولوية للبحث العلمي في جميع أنحاء العالم
هذه المجلة الأدبية هي جزء من هذا المنظور ويتكون من تقييم مورفولوجيا، والموتل، وتحديد، ومقاومة مضادات الفطريات، وخصائص الفوعة وعلم الأوبئة من *Candida auris*

الكلمات المفتاحية : *Candida auris* – تحديد – المقاومة – تشكيل بيو فيلم – علم الأوبئة

Dédicaces

À mes chers parents, Vous avez toujours été pour moi un exemple de parents respectueux, honnête, de personne méticuleux, je tiens à honorer les parents que vous êtes.

Grâce à vous j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais vous remercier pour votre amour, votre générosité, votre compréhension... Votre soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour vous.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et ma formation. Je vous aime et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

À mes chers frères, Hakim et Ilyes, à tous les moments d'enfance passés avec vous, en gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apporté. Vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

À ma belle-sœur, Loubna, cela fait maintenant cinq ans que tu partages la vie de mon frère, celle de notre famille, et la mienne par la même occasion. Ma belle-sœur, mais aussi ma grande Sœur. Je sais enfin ce que suis que le bonheur d'avoir une grande sœur sur laquelle on peut compter, moi qui n'en ai jamais eu. Je te dis merci et je te souhaite bonheur, réussite et prospérité.

À mes amies, les deux **Rania, les deux Hind, Yousra et Selma** Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À toute la promotion de Master biochimie 2020/2021

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de recherche « Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité Biologique » de l'université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen.

Je tiens à remercier chaleureusement mon encadreur, Madame **Boucherit-Otmani Zahia**, Professeur au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, pour son encadrement, sa disponibilité, ses encouragements inlassables, sa gentillesse et son aide tout le long de ma réalisation de ce modeste travail, ses bons conseils, ses immenses contributions, critiques constructives, patience et compréhension qui méritent toute admiration. J'ai eu beaucoup de chance de l'avoir comme encadreur. Je saisis cette occasion pour lui exprimer ma profonde gratitude tout en lui témoignant mon respect pour ses qualités pédagogiques et scientifiques.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à Madame **Baba Ahmed-Kazi Tani Zahira Zakia**, Maître de conférences classe A, au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, d'avoir accepté de présider ce jury et d'apporter son regard critique à ce travail. Ainsi Par ce message, je vous adresse mon profond respect.

Ma profonde reconnaissance s'adresse également à Monsieur **Seghir Abdelfettah**, Maître de conférences classe A, au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail.

Table des matières

Liste des photos

Liste des figures

Introduction.....	2
Première partie : Revue de littérature.....	3
1. <i>Candida auris</i>.....	4
1.1. Habitat.....	4
1.2. Taxonomie	4
1.3. Morphologie	5
2. Identification	6
2.1. Identification biochimique.....	6
2.2. Identification moléculaire.....	7
3. Facteur de virulence de <i>Candida auris</i>.....	8
3.1. Adhérence.....	8
3.2. Agrégation.....	9
3.3. Formation de biofilms.....	10
4. Résistance de <i>Candida auris</i> aux antifongiques	12
4.1. Résistance aux échinocandines.....	12
4.2. Résistance aux azolés	13
4.3. Résistance aux polyènes	13
4.4. Résistance à la 5-flucytosine	14
5. Physiopathologie de <i>Candida auris</i>.....	14
5.1. Transmission.....	14
5.2. Colonisation et infection	14
5.3. Facteurs de risque	15
6. Epidémiologie de <i>Candida auris</i>	15
7. <i>Candida auris</i> et la pandémie de la Covid-19.....	18
Deuxième partie : Conclusion générale.....	20
Troisième partie : Références bibliographiques.....	23

Liste des photos

Photo n°1 : Colonies de <i>Candida auris</i> sur gélose Sabouraud à 35°C.....	5
Photo n°2 : Différentes morphologies de <i>Candida auris</i> : cellules sphériques à ovoïdes (A), cellules ellipsoïdales (B).....	5
Photo n°3 : Aspect de <i>Candida sp.</i> sur milieu CHROMagar™ Candida Plus.....	6
Photo n°4 : Morphologie de <i>Candida auris</i> et de <i>Candida albicans</i> sur milieu spider	7
Photo n°5 : Souches de <i>Candida auris</i> constituées de certaines souches hautement agrégatives.....	9
Photo n°6 : Biofilm de <i>Candida auris</i> formé <i>in vitro</i> sur lamelle observé au microscope électronique à balayage.....	11

Liste des figures

Figure n°1 : Etapes de formation de biofilm.....	10
Figure n°2 : Carte du monde représentant les pays dans lesquels des cas de <i>Candida auris</i> ont été signalés, au 15 février 2021.....	16

Introduction

Introduction

Les candidoses invasives représentent la première cause d'infections fongiques systémiques ou profondes. Elles englobent les candidémies et les affections viscérales profondes résultant d'une dissémination hémotogène ou de l'inoculation directe d'une levure appartenant au genre *Candida* dans un site stérile. Elles surviennent en général dans un contexte nosocomial, chez des patients fragilisés, hospitalisés notamment dans les services de réanimation médicale ou chirurgicale en particulier digestive, d'oncohématologie, ou accueillant des polytraumatisés ou les grands brûlés **(Kullberg and Arendrup, 2015)**.

L'espèce de *Candida* la plus fréquemment rencontrée est *Candida albicans*; cependant, l'incidence des espèces *non albicans*, telles que *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et *Candida glabrata*, a augmenté en raison de l'utilisation à long terme et des options limitées des antifongiques **(Leroy et coll., 2009)**.

La dernière décennie a été marquée par l'émergence rapide dans le monde entier d'une nouvelle espèce de *Candida*, il s'agit de l'espèce *Candida auris*. Il s'agit d'une levure émergente multi-résistante qui a été décrite pour la première fois en 2009 après avoir été isolée dans l'écoulement de l'oreille d'une patiente à Tokyo au Japon d'où son nom « auris » **(Sato K., 2009)**. Par ailleurs, en 2016, le « *Center for Disease Control and Prevention* » (CDC) a publié une alerte clinique aux établissements de santé mettant en garde contre l'émergence internationale de *Candida auris* avec des taux de mortalité élevés. Ce même organisme a fourni, en 2017, une mise à jour sur la propagation de *Candida auris* aux États-Unis d'Amérique avec des informations sur la désinfection et des recommandations de traitement. En effet, depuis sa découverte en 2009 jusqu'en juin 2020, près de 500 articles scientifiques basés sur PubMed et sur le Web of Science ont été publiés sur cette espèce.

La multi-résistance de *Candida auris* aux antifongiques utilisés en milieu hospitalier, son émergence mondiale rapide et ses taux de mortalité élevés font d'elle une espèce particulièrement pathogène ce qui a suscité une attention considérable de la part de la communauté médicale et des scientifiques de la recherche fondamentale. C'est pourquoi, nous nous sommes proposés de passer en revue la morphologie, l'habitat, l'identification, la résistance aux antifongiques, les caractères de virulence, et l'épidémiologie de *Candida auris*.

Première partie :
Revue de littérature

1. *Candida auris*

1.1. Habitat

Candida auris est une levure qui colonise la peau humaine et qui provoque des infections fongiques de la circulation sanguine potentiellement mortelles (**Xin Huang et coll., 2021**).

Les patients infectés par *Candida auris* peuvent être colonisés sur plusieurs sites anatomiques, notamment l'aîne, l'aisselle, le rectum, le nez et l'oropharynx, les poumons, la cavité pleurale, le cœur, le sang, le foie, la cavité abdominale (liquide péritonéal), l'urine, le vagin, les os, et les plaies / tissus chirurgicaux, pus, oreille et cerveau (**Sikora et coll., 2021**).

Cependant, elle a été rarement isolée de la muqueuse intestinale, buccale et œsophagienne d'individus infectés (**Lockhart et coll., 2017**). Cela est dû, au fait que *Candida auris* est incapable de coloniser les environnements anaérobies tels que l'intestin (**Day et coll., 2018**) et à sa sensibilité à l'histatine 5, un peptide de la muqueuse buccale présentant un excellent effet antifongique (**Pathirana et coll., 2018**).

Candida auris a été isolée également à partir de surfaces abiotiques telles que, les barrières de lit, les tables de chevet, les chaises, les matelas, le sol autour des lits, les appuis de fenêtre, les radiateurs, les moniteurs d'équipement et les claviers. La survie de ce pathogène sur les surfaces en acier et la litière peut atteindre une semaine, alors qu'elle est de 14 jours pour les surfaces en plastique (**Du et coll., 2020**).

1.2. Taxonomie

Le genre *Candida* comprend environ 200 espèces dont les plus rencontrées en pathologie humaine sont : *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr* et *Candida dubliniensis* (**Fitzpatrick et coll., 2006**).

Sur le plan taxonomique, *Candida auris* est un organisme eucaryote appartenant au règne des *Fungi*, division des *Ascomycota*, sous-division des *Saccharomycotina*, classe des *Saccharomycetes*, ordre des *Saccharomycetales*, genre *Candida*.

1.3. Morphologie

Macroscopiquement, sur gélose Sabouraud, *Candida auris* présente sous forme de colonies lisses et brillantes, de couleur blanche ou crème avec une taille qui varie entre 2,5 et 5µm (**photo n°1**).



Photo n°1: Colonies de *Candida auris* sur gélose Sabouraud à 35°C

Microscopiquement, *Candida auris* est une levure bourgeonnante qui forme des cellules ovales, ellipsoïdales à allongées et qui peuvent être uniques, par paires ou en groupes (**Sikora et coll., 2021**) (**photo n°2**).

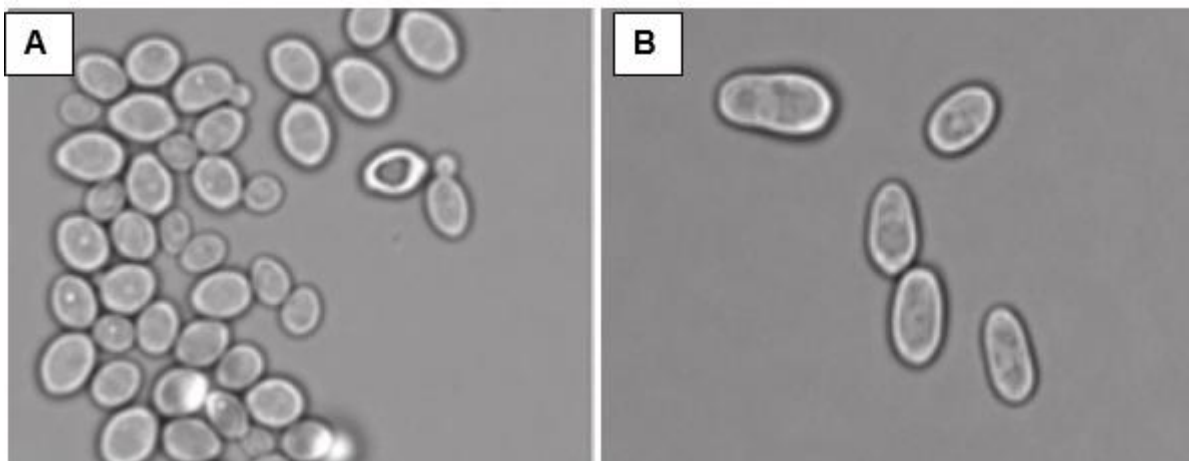


Photo n°2: Différentes morphologies de *Candida auris* : cellules sphériques à ovoïdes (A), cellules ellipsoïdales (B) (**Pathirana et coll., 2017**).

2. Identification

Comme pour tous les microorganismes, l'identification des levures est basée sur l'utilisation de méthodes phénotypiques et biochimiques standards. Malheureusement, pour l'instant, ces méthodes sont incapables de cerner le *Candida auris*, ou pourraient le confondre avec d'autres espèces de *Candida non albicans* peu communes. En effet, des isolats de *Candida auris* ont été le plus souvent identifiés comme *Candida haemulonii*, une cause rare d'infection chez l'homme, mais aussi comme *Candida famata*, *Candida saké*, *Rhodotorula glutinis*, *Rhodotorula mucilaginosa* et *Saccharomyces sp.* Il est à noter que *Candida auris* a été rarement identifié comme *Candida catenulate*, *Candida lusitaniae*, *Candida guilliermondii* ou *Candida parapsilosis* (Jeffery-Smith et coll., 2018).

Phylogénétiquement, *Candida auris* est étroitement apparenté au complexe d'espèces *Candida haemulonii*, responsable d'infections profondes des tissus mous et des os chez les diabétiques et de candidémie chez les immunodéprimés ayant déjà été exposés à des antifongiques (Jeffery-Smith et coll., 2017).

2.1. Identification biochimique

L'identification biochimique de *Candida auris* repose sur l'utilisation du milieu chromogène ChromAgar™ *Candida* Plus sur lequel, elle forme des colonies bleues claires entourées d'un halo bleu. En revanche, *Candida albicans* apparaît avec une couleur bleue turquoise, *Candida glabrata* rose à violette et *Candida tropicalis* bleue métallique avec halo rose (Mulet Bayona et coll., 2020) (photo n°3).

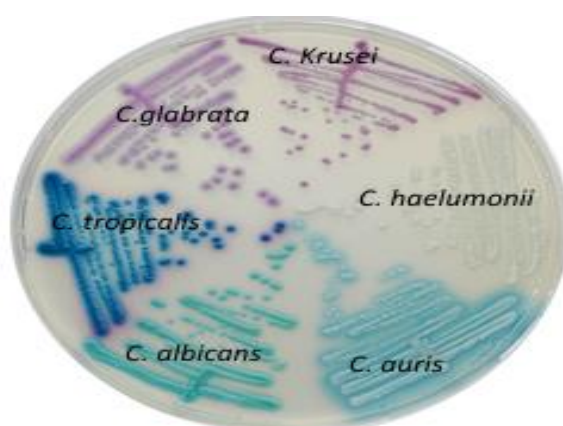


Photo n°3: Aspect de *Candida sp.* sur milieu ChromAgar™ *Candida* Plus

(<http://www.chromagar.com>)

Une autre méthode biochimique est l'identification par les galeries API® 20C. Cette méthode n'est pas fiable car *Candida auris* peut être confondue avec *Rhodotorula glutinis*, *Candida sake* et *Saccharomyces cerevisiae* (Černáková et coll., 2021).

Afin de différencier *Candida auris* de *Candida albicans*, Pathirana et ses collaborateurs ont proposé en 2017, l'utilisation du milieu Spider. En effet, sur ce milieu de culture, *Candida auris* forme des colonies lisses et non ridées, et ne forme ni des hyphes ni des pseudo-hyphes, alors que, *Candida albicans* forme des colonies rugueuses avec la présence de pseudohyphes (photo n°4).

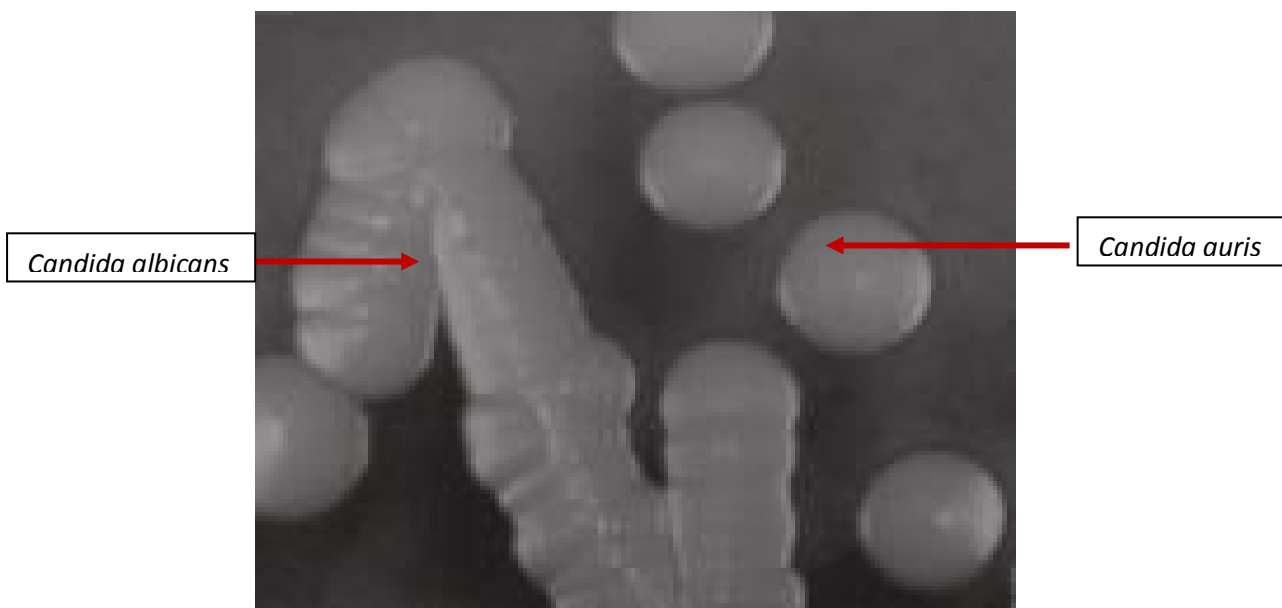


Photo n°4: Morphologie de *Candida auris* et de *Candida albicans* sur milieu spider (Pathirana et coll., 2017).

2.2. Identification moléculaire

Les tests basés sur la spectrométrie de masse à temps de vol d'ionisation par désorption laser assistée par matrice (MALDI-TOF MS) offrent de nouvelles perspectives pour définir le modèle de sensibilité de *Candida auris*, par identification d'espèces, test de sensibilité antifongique (AFST) et typage.

En **2018**, **Kwon et coll.**, ont pu identifier correctement 96,7% d'isolats cliniques de *Candida auris* en utilisant le système MALDI-TOF MS combiné au Biotyper et au VITEK® MS, suivi de l'AFST, du séquençage du gène *ERG11* et du génotypage.

Candida auris peut être identifié de manière fiable par la méthode d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) et/ou séquençage de l'ADN ribosomique (ADNr). Ces techniques sont basées sur le séquençage de la région D1-D2 de l'ADNr 28S ou de celle de l'espaceur transcrit interne (ITS). La séquence du gène de l'ARNr 18S peut également être déterminée.

Il est important de signaler que l'identification par PCR des gènes codant pour les protéines GPI présente l'avantage d'avoir un faible coût, un temps très réduit et une large spécificité en raison de l'utilisation d'amorces spécifiques aux espèces pour *Candida auris*, *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, *Candida duobushaemulonii*, *Candida lusitaniae* et *Candida albicans* (**Černáková et coll., 2021**).

3. Facteur de virulence de *Candida auris*

Contrairement à *Candida albicans*, *Candida auris* est une levure haploïde, dépourvue de la capacité de germer, de former des hyphes ou de chlamydospores ce qui fait d'elle une levure moins virulente. Par ailleurs, *Candida auris* échappe à la réponse immunitaire de l'hôte. En effet, une étude comparative entre *C. albicans* et *C. auris* menée en **2018** par l'équipe de **Johnson** a révélé que les neutrophiles ciblent préférentiellement *Candida albicans*. Ce résultat a été confirmé en **2019** par les travaux de **Navarro-Arias et ses collaborateurs**, qui ont montré que la reconnaissance et la capacité à stimuler la libération de cytokines et la phagocytose étaient plus importantes chez *Candida albicans* que chez *Candida auris*.

3.1. Adhérence

L'analyse transcriptomique du développement du biofilm de *Candida auris* a mis en évidence la présence de deux protéines d'adhésion, Als1 et Als5. Ces deux protéines d'adhésion sont deux orthologues des séquences de type agglutinine (ALS), en particulier Als3 de *Candida albicans* qui sont essentielles à son adhérence.

La famille des gènes d'adhésion et d'intégrine ALS de *Candida auris* est composée d'un nombre d'exemplaires inférieur à celui de *Candida albicans*. Ce résultat révèle

que d'autres mécanismes d'adhésion sont probablement présents dans *C. auris* tels que les protéines de la paroi cellulaire ancrées au GPI (El Baradei, 2020).

3.2. Agrégation

Candida auris semble utiliser d'autres approches pour adhérer et persister sur les différentes surfaces. L'une de ces stratégies est la capacité de certaines souches de *Candida auris* à former des agrégats de grands clusters difficiles à perturber (photo n°5).

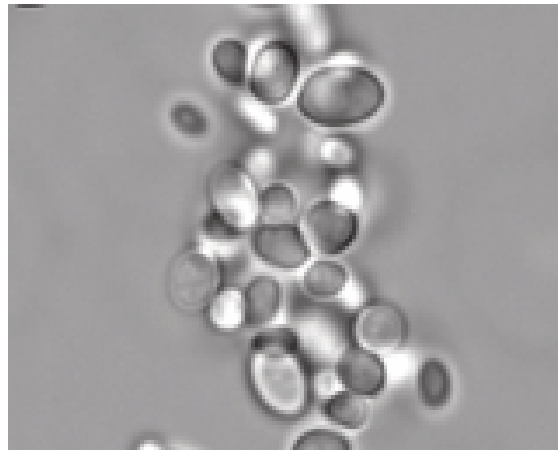


Photo n°5: Souches de *Candida auris* constituées de certaines souches hautement agrégatives (Pathirana et coll., 2017).

En 2016, **Borman et ses collaborateurs**, ont montré que des isolats de *C. auris* peuvent croître en formant des touffes où le bourgeonnement a lieu sans libération de cellules filles, conduisant ainsi à la formation de gros agrégats. Un traitement par des détergents suivi d'une agitation au vortex ne perturbe pas ces agrégats, ce qui laisse supposer que ce phénomène améliore la survie de *Candida auris* en milieu hospitalier. Par ailleurs, en 2016, **Borman et ses collaborateurs**, ont étudié la virulence de *Candida auris* en provoquant une infection systémique chez un modèle d'insecte, *Galleria mellonella*. Les résultats obtenus ont montré que les souches agrégées sont moins virulentes que les souches non agrégées. Ils ont constaté que les souches non agrégées avaient une pathogénicité équivalente voire plus élevée que celle de *Candida albicans*. De plus, les souches non agrégées de *Candida auris* possèdent un fort potentiel de formation de biofilm avec une virulence accrue. Ils ont montré également que l'exposition d'isolats non agrégés de *Candida auris* aux triazolés et aux échinocandines peut provoquer la formation d'agrégats.

3.3. Formation de biofilms

Candida auris peut adhérer aux surfaces et aux matières en plastique et former un biofilm (Emily et coll., 2017).

Les biofilms sont des groupements de micro-organismes adhérant à une surface produisant une matrice exopolymérique. La formation du biofilm par les levures du genre *Candida* se décrit en plusieurs étapes (Figure n°1).

La première est l'adhésion à la surface du support par les cellules à l'état de blastopore. Celles-ci se multiplient alors pour former des micro-colonies constituant la couche basale du biofilm. La deuxième étape est la production de micorcolonies ainsi que d'une matrice extracellulaire fabriquée par les cellules englobées dans le biofilm. La composition de cette matrice dépend de l'espèce de *Candida* et sa quantité dépend des conditions environnementales. Enfin, la dernière étape entrant dans la formation de biofilm est la communication entre les différentes cellules du biofilm, le « Quorum sensing ». Celui-ci est fondamental dans la dissémination et le développement d'infections à distance [(Baillie et Douglas, 2000) ; (Al- Fattani et Douglas 2006)].

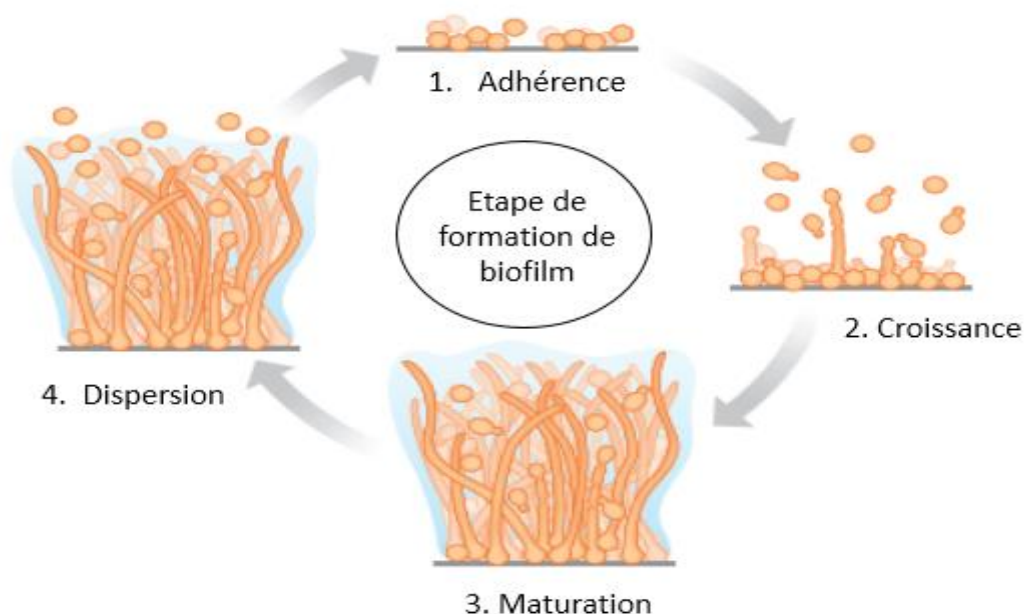


Figure n°1: Etapes de formation de biofilm (Nobile et coll., 2015).

Les biofilms de *Candida auris* présentent la particularité d'être très denses avec une charge 10 fois supérieure à ceux formés par *Candida albicans* et sont caractérisés par la présence d'une matrice extracellulaire très réduite et des blastospores en herbe [(Sherry et coll., 2017) ; (Horton et coll., 2020)] (photo n°6)

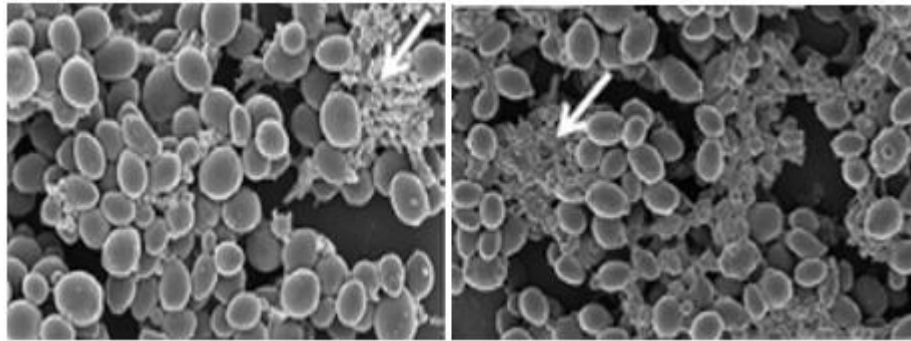


Photo n°6: Biofilm de *Candida auris* formé *in vitro* sur lamelle observé au microscope électronique à balayage (Dominguez et coll., 2019).

La quantification du biofilm sur la base de l'activité métabolique et de la biomasse a révélé que *Candida auris* forme beaucoup moins de biofilm que *Candida albicans* (Larkin et coll., 2017).

À ce jour, il existe peu d'études détaillant l'implication clinique des biofilms de *Candida auris* concernant les facteurs de risque des mycoses invasives. Des isolats ont cependant été récupérés à partir d'un certain nombre de sites cliniques, y compris des plaies, des sondes de température et des lignes centrales, suggérant un mode de vie lié au biofilm chez l'hôte (Kean et coll., 2020).

De plus, ces isolats provoquent rarement des infections invasives et des épidémies à grande échelle, ce qui pourrait expliquer l'incapacité de ces organismes à former des biofilms (Welsh et coll., 2019). Dernièrement, des études ont examiné le rôle des biofilms de *Candida auris* dans la tolérance aux médicaments. Ces études ont montré que divers isolats de *Candida auris* peuvent tolérer sélectivement des concentrations cliniquement significatives des principaux antifongiques systémiques [(Hager et coll., 2018) ; (Kean et coll., 2018) ; (Romera et coll., 2019)].

Les biofilms de *Candida auris* contribuent certainement à sa virulence, à sa résistance antifongique et à ses propriétés de survie dans l'environnement et probablement chez l'hôte aussi (Han et coll., 2020).

4. Résistance de *Candida auris* aux antifongiques

La prise en charge des mycoses invasives repose sur l'utilisation de quatre classes d'antifongiques, les échinocandines, les dérivés azolés, les polyènes et les pyrimidines fluorées. Cependant, l'antifongothérapie se trouve confrontée au problème de la résistance des levures aux différents antifongiques à usage systémique.

4.1. Résistance aux échinocandines

Les infections à *Candida auris* sont généralement traitées par les échinocandines représentées par la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine. Cependant, l'apparition de quelques cas de résistance à ces molécules, leur utilisation parentérale et leur prix élevé constituent des inconvénients majeurs.

Les échinocandines agissent par inhibition de la 1,3-Bêta-D-glucane synthétase (codée par FKS1 et FKS2), nécessaire à la synthèse de la paroi cellulaire.

Chez *Candida auris*, la résistance aux échinocandines fait intervenir la mutation du gène FKS1 et le passage de l'acide aminé sérine en position 639 à une proline(S639P). Il en résulte une altération dans la région hotspot 1 du gène FKS1 (Amira, 2020).

L'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) et la Société européenne de microbiologie clinique et d'infectiologie infectieuses (ESCMID) recommandent de traiter les mycoses à *Candida auris* par l'administration par voie parentérale d'une échinocandine qui sera suivie par la prise d'un autre antifongique per os. L'antifongothérapie doit être maintenue pendant au moins 14 jours après l'obtention de la première culture négative [(Capoor, 2019) ; (Pristov et coll., 2019)].

Récemment une étude menée *in vitro* par Dudiuk et coll., 2019 a montré que l'anidulafungine et la caspofungine possèdent un effet fongicide sur *Candida auris*, contrairement à la caspofungine qui a un effet fongistatique. De plus, les travaux de Kordalewska et coll., 2018 ont rapporté que la micafungine est l'échinocandine la plus efficace envers *Candida auris*. Ils ont également révélé que la rezafungine présente une excellente activité *in vitro* vis-à-vis de *Candida auris* et une puissante

activité *in vivo* chez des modèles murins neutropéniques suite à une mycose disséminée. Aussi, une nouvelle formulation intraveineuse de la rezafungine, est en cours d'essai clinique de phase 3.

4.2. Résistance aux azolés

Les dérivés azolés inhibent spécifiquement le site actif de la Lanostérol 14- α -déméthylase qui convertit le lanostérol en ergostérol. La Lanostérol14- α -déméthylase est codée par le gène ERG11. Les principaux représentants de cette classe d'antifongique sont le fluconazole, le voriconazole, l'itraconazole et le posaconazole. Il est à noter que plusieurs mécanismes participent à la diminution de la sensibilité aux azolés chez *Candida auris*, les plus importants étant, la mutation d'ERG11, les pompes d'efflux et la duplication d'ERG11 (El Baradei et coll., 2020).

En effet, en 2017, Lockhart et coll., ont montré que la sensibilité de *Candida albicans* et de *Candida auris* au fluconazole est liée à des mutations sur le gène ERG11 à savoir F126T, Y132F et K143R. De même, en 2018, l'équipe de Healey ont révélé que la mutation Y132F réduisait fortement la sensibilité aux azolés. En revanche, l'étude menée en 2019 par Kwon et ses collaborateurs a montré que seul un nombre réduit d'isolats cliniques de *Candida auris* résistants au fluconazole possédaient des mutations ERG11, ce qui laisse supposer que d'autres mécanismes de résistance au fluconazole existent chez cette levure émergente. En effet, *C. auris* présente des gènes identiques aux transporteurs ABC et MFS de *Candida albicans*, responsables de la surexpression des pompes à efflux suite à une exposition aux dérivés azolés [(Chow et coll., 2018) ; (Amira, 2020)].

4.3. Résistance aux polyènes

Le mécanisme moléculaire de la résistance de *Candida auris* aux polyènes reste encore mal connu et n'a pas été signalé chez cette souche. Néanmoins, une mutation ponctuelle de FLO8 a été constatée dans un isolat de *Candida auris* résistant à l'amphotéricine B (Escandón et coll., 2018). Cependant, le mécanisme par lequel la mutation de FLO8 entraîne une résistance à cet antifongique est encore mal connu. Selon les travaux de Laprade et coll., (2016), le facteur de transcription FLO8 protège les cellules de *Candida albicans*, de façon indirecte de la mort cellulaire induite par l'amphotéricine B en favorisant la formation d'hyphes. Etant donné que *Candida auris* ne produit pas de véritables hyphes, le rôle de FLO8 dans la morphogénèse cellulaire de *Candida auris* n'est toujours pas clair.

4.4. Résistance à la 5-flucytosine

La résistance à la 5-flucytosine est liée à des mutations du gène *FUR1* qui code pour l'uracile phosphoribosyl transférase. Chez *Candida auris*, un isolat résistant à la 5-flucytosine portant un SNP dans *FUR1* qui aboutit à un changement de résidu F211I a été rapporté (**Rhodes et coll., 2018**).

5. Physiopathologie de *Candida auris*

5.1. Transmission

La transmission de *Candida auris* est différente de la plupart des autres espèces du genre *Candida*. Vu qu'elle ne provient pas de la microflore commensale de l'hôte, elle se transmet entre personnes (**Day et coll., 2018**). En effet, *Candida auris* se trouve essentiellement sur la peau et sa transmission se fait par contact direct d'une personne infectée à une autre, ou par contact indirect via l'environnement et le matériel de soins contaminés (**Spivak et coll., 2018**).

La transmission de *Candida auris* en milieu hospitalier provoque des éclosions car les patients peuvent rester colonisés et leur environnement contaminé pendant des semaines, voire des mois, après l'infection (**Schwartz et coll., 2018**). De ce fait, il est important d'identifier les patients colonisés asymptomatiques pour prendre des précautions supplémentaires car ils peuvent être une source de transmission à d'autres patients et de contamination environnementale surtout lorsqu'ils subissent la mise en place d'appareils à demeure ou une intervention chirurgicale (**Sikora et coll., 2021**).

5.2. Colonisation et infection

Candida auris possède deux caractéristiques qui la rendent importante sur le plan épidémiologique, sa capacité de se propager rapidement et son phénotype multi-résistant aux antifongiques. Pour cela, dès qu'un cas de *Candida auris* est détecté, l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) recommande d'activer le dépistage des personnes en contact étroit avec le patient infecté (**ECDC., 2018**).

Le profil clinique de l'infection à *Candida auris* va de la colonisation asymptomatique à la candidose invasive et se manifeste le plus souvent sous forme d'une candidose associée aux soins. Cependant, la septicémie à *Candida auris* d'origine hospitalière est la manifestation la plus courante avec des taux de mortalité bruts allant de 30 à 60%. L'infection à *Candida auris* peut toucher d'autres sites, notamment les voies

respiratoires, urogénitales, l'abdomen, la peau et les tissus mous (**Schwartz et coll., 2018**).

5.3. Facteurs de risque

Il n'existe pas de différences marquées entre les facteurs de risque rapportés associés à *Candida auris* et à d'autres espèces de *Candida*. Cependant, les principaux facteurs de risque sont une hospitalisation prolongée, patients immunodéprimés, présence d'un dispositif médical, exposition à des antibiotiques à large spectre ou exposition antérieure à des agents antifongiques dans les 30 jours, bactériémie ou candidurie concomitante, nutrition parentérale, transfusion sanguine, hémodialyse, chirurgie dans les 30 jours et l'admission aux unités de soins intensifs. *Candida auris* a également été isolée chez des patients de tous âges, des nourrissons aux personnes âgées [(**Lone et coll., 2019**) ; (**Sikora et coll., 2021**)].

6. Epidémiologie de *Candida auris*

Candida auris est une levure à propagation mondiale dont plus de 4000 isolats ont été récupérés à partir de sang et d'autres prélèvements provenant de plusieurs pays sur tous les continents habités. En effet, selon le *Centre de contrôle et de prévention des maladies* (CDC) des États-Unis d'Amérique, 49 pays ont signalé la présence d'un cas, un groupe de cas ou une épidémie d'infections à *Candida auris* au 15 février 2021.

Actuellement, la prévalence mondiale et l'épidémiologie de *Candida auris* sont encore mal comprises. Cela pourrait être dû à son analogie phénotypique avec d'autres espèces *Candida* ce qui peut emmener à une identification erronée. Cependant, les difficultés initiales à identifier *Candida auris* ont déclenché des études rétrospectives de collections de souches de *Candida* parmi lesquelles celle menée en **2011** par l'équipe de **Lee**. Ces auteurs, en se basant sur l'identification moléculaire, ont montré que la souche de *Candida auris* la plus ancienne était prélevée en 1996 en Corée du sud d'un patient hospitalisé en chirurgie pédiatrique. Un autre isolat de *Candida auris* datant de 2008 a été identifié en 2017 au Pakistan (**Lockhart et coll., 2017**). Historiquement parlant, l'émergence de *Candida auris* avait commencé avant 2009 mais sa prévalence était très faible. En effet, le premier cas a été rapporté au Japon en 2009, après avoir été isolée en 2006 à partir d'une infection du canal de l'oreille externe d'une patiente âgée de 70ans, hospitalisée à l'hôpital gériatrique métropolitain de Tokyo. Les analyses phénotypiques,

été détecté également en Iran et 21 cas au Bangladesh. Plus récemment, en 2020, 14 cas ont été signalés au Liban et un cas au Qatar.

En 2013, *Candida auris* est entré en Europe, avec des premiers cas apparaissant au Royaume-Uni, suivi d'une épidémie entre 2015 et 2017 allant jusqu'à plus de 225 cas. Puis, *Candida auris* a commencé à se propager à travers l'Espagne avec une épidémie de 470 cas en 2016, la Belgique 1 cas, l'Allemagne, la France et en Suisse 7, 2 et 1 cas respectivement de 2017 jusqu'à ce jour. En 2018, des cas isolés ont été rapportés en Autriche (1 cas), en Grèce (1 cas), au Pays-Bas (2 cas), en Norvège (1 cas) et en Pologne (1 cas). Plus récemment, en 2019, 1 cas a été identifié en Italie.

En cette même période de 2013, *Candida auris* a émergé aux USA et une épidémie est apparue et depuis 806 cas ont été signalés. Peu de temps après, en 2016, 18 cas ont été rapportés au Venezuela où un an plus tard une épidémie a été signalée et 138 cas ont été répertoriés jusqu'à ce jour. En 2017, 1 cas a été détecté au Canada, et 18 au Panama. Une propagation a été notée en 2018 au Chili et en 2019 au Costa Rica et au Brésil (5 cas). Dernièrement, en 2020, les premiers cas ont été détectés au Mexique (12 cas) et au Pérou.

Candida auris a également été identifié en Australie en 2015 et en Afrique du Sud à partir de 2009 où plus de 2031 cas sont répertoriés actuellement. C'est le pays qui a enregistré le plus de cas dans le monde. Ensuite, en 2010, *Candida auris* a été rapporté au Kenya avec 77 cas à ce jour. Plus tard, en 2017, la levure s'est propagée en Egypte, et dernièrement en 2019, 26 cas ont été signalés au Soudan [(Chen et coll., 2020) ; (Chakrabarti et coll., 2021)],

A l'inverse des pays à revenu élevé qui ont signalé et étudié dans une certaine mesure la distribution de *Candida auris*, les pays qui sont colorés en blanc, dont l'Algérie, dans la carte du monde (**figure n°2**), ne sont pas dotés de laboratoires de microbiologie performants qui permettraient la recherche approfondie de cette espèce. L'infection à *Candida auris* peut également être présente dans ces pays, mais son apparition n'a pas encore été étudiée (Osman et coll., 2020).

Une étude a montré que l'infection de la circulation sanguine est l'infection la plus courante, les autres infections comprennent les infections des plaies et des oreilles, et rarement les infections pulmonaires, cutanées et des tissus mous, cérébrales, intra-abdominales et osseuses. En effet, *Candida auris* a été isolée de divers échantillons tels que le sang, l'urine, les tissus, les écouvillons de plaies, le liquide

pleural, les embouts du liquide céphalo-rachidien, les expectorations et la bile (**Chakrabarti et coll., 2020**). Cependant, les infections invasives sporadiques des premières années ont été remplacées par des épidémies nosocomiales qui sont signalées plus fréquemment et qui semblent impliquer des personnes de tous âges. En outre, des études ont montré qu'une fois que *Candida auris* est introduit dans un établissement de santé, elle se propage rapidement parmi les patients sensibles (**Ahmad et coll., 2021**).

7. *Candida auris* et la pandémie de la Covid-19

Fin 2019-début 2020, l'émergence du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (Sars-CoV-2) a provoqué la pandémie de la Covid-19. Il est connu que les patients sous ventilation mécanique atteints de la Covid-19 présentent un risque plus élevé de colonisation et d'infection par *Candida auris*. En effet, les patients atteints de la Covid-19 qui sont pré-colonisés par *Candida auris* et qui portent des dispositifs à demeure tels que des cathéters ont des risques plus élevés d'infection de la circulation sanguine et urinaires dues à *Candida auris*. Une étude menée dans une unité de soins intensifs Covid-19 en Inde a signalé une infection du sang par *Candida auris*. Dans cette étude, la pandémie a été détectée chez 2,5% des 596 patients et *Candida auris* était l'agent prédominant chez 67 % d'entre eux (**Chowdhary et coll., 2020**). Dans un rapport, il a été révélé que les microbiomes fongiques fécaux changent chez les patients atteints de la Covid-19. En effet, on observe une prévalence accrue d'agents pathogènes fongiques opportunistes tels que *Candida auris*, *Candida albicans*, et *Aspergillus fumigatus*.

Récemment, au Mexique, l'équipe de **Hiram Villanueva-Lozano (2020)** a réalisé une étude sur l'éclosion d'infection à *Candida auris* dans un hôpital à Covid-19. Les résultats obtenus ont révélé un début d'épidémie de *Candida auris* chez un patient non Covid-19, ensuite l'infection s'est propagée chez 12 patients atteints de la Covid-19. Ces patients présentaient plusieurs facteurs de risque à savoir, une ventilation mécanique, la présence de cathéters centraux à insertion périphérique (PICC), de sondes urinaires et un séjour hospitalier prolongé (20 à 70 jours). Cette étude a montré également que seuls trois échantillons environnementaux étaient positifs au *Candida auris*. Ceci étant probablement dû aux mesures sanitaires prises au cours du processus de transformation du lieu de l'étude d'un hôpital général à un établissement exclusif Covid-19, telles que le renforcement de la

conformité du lavage des mains et l'utilisation d'équipements de protections individuelles (EPI). Néanmoins, la mortalité chez les patients atteints d'une infection sanguine à *Candida auris* associée au COVID-19 était extrêmement élevée.

Toutes ces études ont montré que la pandémie du Covid-19 peut fournir des conditions idéales pour les épidémies de *Candida auris* dans des établissements de santé. Il est donc important de poursuivre une surveillance étroite de *Candida auris* et qu'un contrôle strict des facteurs de risque, tels que les faisceaux de soins en ligne centrale, les corticoïdes et la gestion des antibiotiques, doit être mis en œuvre pour éviter la combinaison mortelle de ces deux menaces infectieuses émergentes dans le monde [(AL Bidaud et coll., 2020) ; (Villanueva-Lozano et coll., 2021)].

Deuxième partie :
Conclusion générale

L'émergence de *Candida auris* comme cause majeure d'infections fongiques invasives au cours des dernières années constitue un réel problème de santé public de par le monde.

Cette levure représente actuellement une menace sérieuse pour les établissements de santé car les épidémies se produisent principalement chez les patients immunodéprimés présentant des comorbidités.

Les épidémies à *Candida auris* sont difficiles à contrôler, en raison de son identification déficiente par les tests de routine, sa transmission rapide et sa résistance à l'élimination de l'environnement par les procédures de désinfection.

Candida auris est devenue la cause principale ou parmi les principales causes d'infections fongiques invasives dans de nombreux centres de santé, cela est principalement lié à son potentiel à présenter ou développer une résistance à plusieurs classes de médicaments antifongiques et à sa capacité à persister dans les établissements de santé.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que les infections de *Candida auris* sont plus fréquentes dans les pays développés et en développement que dans les pays pauvres. Cela peut être expliqué par le fait que, dans ces pays, les outils de diagnostic efficaces sont encore hors de portée de nombreux laboratoires de microbiologie.

Bien que des progrès aient été accomplis, il reste encore un long chemin à parcourir afin de maîtriser ce nouvel agent pathogène. De ce fait, un diagnostic rapide par une identification fiable basée sur des outils moléculaires, peut aider à contenir la propagation de cette levure, prévenir les épidémies qui lui sont associées et les contrôler.

Troisième partie :
Références bibliographiques

1. **Ahmad S. and Alfouzan W. (2021).** *Candida auris*: Epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities. *Microorganisms*, 9(4), 807.
2. **Allaw F., Kara Z.N., Ibrahim A., Tannous J., Taleb H., Bizri A.R. and Kanj S.S. (2021).** First *Candida auris* Outbreak during a Covid-19 pandemic in a Tertiary-Care Center in Lebanon. *Pathogens*, 10(2), 157.
3. **Alnnasouri M. (2010).** *Etude du développement de biofilms dans des réacteurs de traitement d'eau. Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine.*
4. **Biswal M., Rudramurthy S.M., Jain N., Shamanth A.S., Sharma D., Jain K. and Chakrabarti A. (2017).** Controlling a possible outbreak of *Candida auris* infection: lessons learnt from multiple interventions. *Journal of Hospital Infection*, 97(4), 363-370.
5. **Borman A.M., Szekely A. and Johnson E.M. (2016).** Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *MSphere*, 1(4), e00189-16.
6. **Calvo B., Melo AS, Perozo-Mena A., Hernandez M., Francisco EC, Hagen F. and Colombo A.L. (2016).** Premier rapport de *Candida auris* en Amérique : aspects cliniques et microbiologiques de 18 épisodes de candidémie. *Journal of Infection* , 73 (4), 369-374.
7. **Capoor M.R., Subudhi C.P., Collier A. and Bal A.M. (2019).** Antifungal stewardship with an emphasis on candidaemia. *Journal of global antimicrobial resistance*, 19, 262-268.
8. **Černáková L., Roudbary M., Brás S., Tafaj S. and Rodrigues C.F. (2021).** *Candida auris*: a quick review on identification, current treatments, and challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4470.
9. **Chakrabarti A. and Singh S. (2020).** Multidrug-resistant *Candida auris*: an epidemiological review. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(6), 551-562.
10. **Chakrabarti A. and Sood P. (2021).** On the emergence, spread and resistance of *Candida auris*: Host, pathogen and environmental tipping points. *Journal of medical microbiology*, 001318.

11. Chakrabarti A., Sood P., Rudramurthy S.M., Chen S., Kaur H., Capoor M. and Mendiratta D. (2015). Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive care medicine*, 41(2), 285-295.
12. Chen J., Tian S., Han X., Chu Y., Wang Q., Zhou B. and Shang H. (2020). Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. *BMC infectious diseases*, 20(1), 1-10.
13. Chow NA, De Groot T., Badali H., Abastabar M., Chiller T.M. and Meis J.F. (2019). Potentiel cinquième clade de *Candida auris*, Iran, 2018. *Maladies infectieuses émergentes*, 25 (9), 1780.
14. Chowdhary A., Sharma C., Duggal S., Agarwal K., Prakash A., Singh P.K. and Meis J.F. (2013). Nouvelle souche clonale de *Candida auris*, Delhi, Inde : Nouvelle souche clonale de *Candida auris*, Delhi, Inde. *Maladies infectieuses émergentes*, 19 (10), 1670.
15. Chowdhary A., Tarai B., Singh A. and Sharma A. (2020). Multidrug-resistant *Candida auris* infections in critically ill coronavirus disease patients, India, April–July 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(11), 2694.
16. Costerton J.W., Stewart P.S. and Greenberg E.P. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318-1322.
17. Day A.M., Mc Niff M.M., Da Silva Dantas A., Gow N.A. and Quinn J. (2018). Hog1 regulates stress tolerance and virulence in the emerging fungal pathogen *Candida auris*. *MSphere*, 3(5), e00506-18.
18. Dewaele K., Frans J., Smismans A., Ho E., Tollens T. and Lagrou K. (2018). First case of *Candida auris* infection in Belgium in a surgical patient from Kuwait. *Acta Clinica Belgica*.
19. Dominguez E.G., Zarnowski R., Choy H.L., Zhao M., Sanchez H., Nett J.E. and Andes D.R. (2019). Conserved role for biofilm matrix polysaccharides in *Candida*.
20. Du H., Bing J., Hu T., Ennis C.L., Nobile C.J. and Huang G. (2020). *Candida auris* : épidémiologie, biologie, résistance aux antifongiques et virulence. *Pathogènes PLoS*, 16 (10), e1008921.
21. Dudiuk C., Berrio I., Leonardelli F., Morales-Lopez S., Theill L., Macedo D. and Garcia-Effron G. (2019). Antifungal activity and killing kinetics of

- anidulafungin, caspofungin and amphotericin B against *Candida auris*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(8), 2295-2302.
22. **Dutta S., Rahman M.H., Hossain K.S. and Haq J.A. (2019).** Detection of *Candida auris* and its antifungal susceptibility: first report from Bangladesh. *IMC Journal of Medical Science*, 13(2), 18-22.
23. **Escandón P., Chow N.A., Caceres D.H., Gade L., Berkow E.L., Armstrong P. and Chiller T.M. (2019).** Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly related, countrywide colonization with regional patterns in amphotericin B resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 68(1), 15-21.
24. **Espinasse F., Page B. and Cottard-Boulle B. (2010).** Risques infectieux associés aux dispositifs médicaux invasifs. *Revue francophone des laboratoires*, 2010(426), 51-63.
25. **Eyre D.W., Sheppard A.E., Madder H., Moir I., Moroney R., Quan T.P. and Jeffery K.J. (2018).** A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. *New England Journal of Medicine*, 379(14), 1322-1331.
26. **Farooqi J.Q., Soomro A.S., Baig M.A., Sajjad S.F., Hamid K., Jabeen K. and Asghar R.J. (2020).** Outbreak investigation of *Candida auris* at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Journal of Infection Prevention*, 21(5), 189-195.
27. **Fitzpatrick D.A., Logue M.E., Stajich J.E. and Butler G. (2006).** Une phylogénie fongique basée sur 42 génomes complets dérivés de super tree et d'une analyse génétique combinée. *Biologie évolutive BMC*, 6 (1), 1-15.
28. **Ghosh A.K., Paul S., Sood P., Rudramurthy S.M., Rajbanshi A., Jillwin T.J. and Chakrabarti A. (2015).** Spectrométrie de masse à temps de vol à ionisation par désorption laser assistée par matrice pour l'identification rapide des levures causant des infections sanguines. *Microbiologie clinique et infection*, 21 (4), 372-378.
29. **Girard V., Mailler S., Chetry M., Vidal C., Durand G., Van Belkum A. and Chowdhary A. (2016).** Identification and typing of the emerging pathogen

- Candida auris* by matrix-assisted laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry. *Mycoses*, 59(8), 535-538.
30. Grenfell R.C., Da Silva Jr A.R., Del Negro G., Munhoz R.B., Gimenes V.M., Assis D.M. and De Almeida Jr J.N. (2016). Identification of *Candida haemulonii* complex species: Use of ClinPro Tools TM to overcome limitations of the Bruker BiotyperTM, VITEK MSTM IVD, and VITEK MSTM RUO databases. *Frontiers in microbiology*, 7, 940.
31. Hager C.L., Larkin E.L., Long L., Abidi, Z.F., Shaw K.J. and Ghannoum M.A. (2018). *In vitro* and *in vivo* evaluation of the antifungal activity of APX001A/APX001 against *Candida auris*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(3), e02319-17.
32. Healey K.R., Kordalewska M., Jiménez Ortigosa C., Singh A., Berrío I., Chowdhary A. and Perlin D.S. (2018). Limited ERG11 mutations identified in isolates of *Candida auris* directly contribute to reduced azole susceptibility. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(10), e01427-18.
33. Horton M.V., Johnson C.J., Kernien J.F., Patel T.D., Lam C.B., Cheong J.A. and Nett J.E. (2020). *Candida auris* forme des biofilms à charge élevée dans des conditions de niche cutanée et sur la peau de porc. *MSphere*, 5 (1), e00910-19.
34. Huang X., Hurabielle C., Drummond R.A., Bouladoux N., Desai J.V., Sim C.K. and Segre J.A. (2021). Murine model of colonization with fungal pathogen *Candida auris* to explore skin tropism, host risk factors and therapeutic strategies. *Cell Host & Microbe*, 29(2), 210-221.
35. Iguchi S., Itakura Y., Yoshida A., Kamada K., Mizushima R., Arai Y. and Kikuchi K. (2019). *Candida auris* : un pathogène difficile à identifier, traiter et éradiquer et ses caractéristiques dans les souches japonaises. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 25 (10), 743-749.
36. Jeffery-Smith A., Taori S.K., Schelenz S., Jeffery K., Johnson E.M., Borman A. and Brown C.S. (2018). *Candida auris* : une revue de la littérature. *Revue de microbiologie clinique*, 31 (1), e00029-17.
37. Johnson C.J., Davis J.M., Huttenlocher A., Kernien J.F. and Nett J.E. (2018). Emerging fungal pathogen *Candida auris* evades neutrophil attack. *MBio*, 9(4), e01403-18.

38. **Johnson E.M. (2009)**. Espèces rares et émergentes de *Candida*. *Rapports d'infection fongique actuels* , 3 (3), 152-159.
39. **Jung J., Kim M.J., Kim J.Y., Lee J.Y., Kwak S.H., Hong M.J. and Kim S.H. (2020)**. Colonisation ou infection de l'oreille à *Candida auris* : Une étude monocentrique en Corée du Sud de 2016 à 2018. *Mycologie médicale* , 58 (1), 124-127.
40. **Kathleen Park Talaro (2008)**. Foundations in Microbiology
41. **Kathuria S., Singh P.K., Sharma C., Prakash A., Masih A., Kumar A. and Chowdhary A. (2015)**. 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. *Journal of clinical microbiology*, 53(6), 1823-1830.
42. **Kean R., Brown J., Gulmez D., Ware A. and Ramage G. (2020)**. *Candida auris*: a decade of understanding of an enigmatic pathogenic yeast. *Journal of Fungi*, 6(1), 30.
43. **Kean R., Delaney C., Sherry L., Borman A., Johnson E.M., Richardson M.D. and Ramage G. (2018)**. Transcriptome assembly and profiling of *Candida auris* reveals novel insights into biofilm-mediated resistance. *Msphere*, 3(4), e00334-18.
44. **Kean R., Sherry L., Townsend E., Mc Kloud E., Short B., Akinbobola A. and Ramage, G. (2018)**. Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study. *Journal of Hospital Infection*, 98(4), 433-436.
45. **Kim T.H., Kweon O.J., Kim H.R. and Lee M.K. (2016)**. Identification of uncommon *Candida* species using commercial identification systems. *Journal of microbiology and biotechnology*, 26(12), 2206-2213.
46. **Kordalewska M., Lee A., Park S., Berrio I., Chowdhary A., Zhao Y. and Perlin D.S. (2018)**. Understanding echinocandin resistance in the emerging pathogen *Candida auris*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(6), e00238-18.
47. **Kordalewska M., Zhao Y., Lockhart S.R., Chowdhary A., Berrio I. and Perlin D.S. (2017)**. Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *Journal of clinical microbiology*, 55(8), 2445-2452.

48. Kumar A., Sachu A., Mohan K., Vinod V., Dinesh K. and Karim S. (2017). Simple low cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar *Candida* medium supplemented with Pal's medium. *Revista iberoamericana de micologia*, 34(2), 109-111.
49. Kwon Y.J., Shin J.H., Byun S.A., Choi M.J., Won E.J., Lee D. and Shin M.G. (2019). *Candida auris* clinical isolates from South Korea: identification, antifungal susceptibility, and genotyping. *Journal of clinical microbiology*, 57(4), e01624-18.
50. Laprade D.J., Brown M.S., McCarthy M.L., Ritch J.J. and Austriaco N. (2016). La filamentation protège *Candida albicans* de la mort cellulaire programmée induite par l'amphotéricine B via un mécanisme impliquant la métacaspase de levure, MCA1. *Cellule microbienne*, 3 (7), 285.
51. Larkin E., Hager C., Chandra J., Mukherjee P.K., Retuerto M., Salem I. and Ghannoum M. (2017). L'agent pathogène émergent *Candida auris* : phénotype de croissance, facteurs de virulence, activité des antifongiques et effet de SCY-078, un nouvel inhibiteur de la synthèse des glucanes, sur la morphologie de la croissance et la formation de biofilm. *Agents antimicrobiens et chimiothérapie*, 61 (5), e02396-16.
52. Lee W.G., Shin J.H., Uh Y., Kang M.G., Kim S.H., Park K.H. and Jang H.C. (2011). Les trois premiers cas signalés de fongémie nosocomiale causées par *Candida auris*. *Journal de microbiologie clinique*, 49 (9), 3139-3142.
53. Lockhart S.R., Berkow E.L., Chow N. and Welsh R.M. (2017). *Candida auris* for the clinical microbiology laboratory: not your grandfather's *Candida* species. *Clinical microbiology newsletter*, 39(13), 99-103.
54. Lockhart S.R., Etienne K.A., Vallabhaneni S., Farooqi J., Chowdhary A., Govender N.P. and Litvintseva A.P. (2017). Émergence simultanée de *Candida auris* multirésistants sur 3 continents confirmée par séquençage du génome entier et analyses épidémiologiques. *Maladies infectieuses cliniques*, 64 (2), 134-140.
55. Lone S.A. and Ahmad A. (2019). *Candida auris*-the growing menace to global health. *Mycoses*, 62(8), 620-637.
56. Magobo R.E., Corcoran C., Seetharam S. and Govender N.P. (2014). *Candida auris*-associated candidemia, South Africa. *Emerging infectious diseases*, 20(7), 1250.

57. **Mathur P., Hasan F., Singh P.K., Malhotra R., Walia K. and Chowdhary A. (2018)**. Five-year profile of candidemia at an Indian trauma centre: high rates of *Candida auris* blood stream infections. *Mycoses*, 61(9), 674-680.
58. **Mizusawa M., Miller H., Green R., Lee R., Durante M., Perkins R. and Zhang S.X. (2017)**. Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories?. *Journal of clinical microbiology*, 55(2), 638-640.
59. **Mohsin J., Weerakoon S., Ahmed S., Puts Y., Al Balushi Z., Meis J.F. and Al-Hatmi A. (2020)**. A cluster of *Candida auris* blood stream infections in a tertiary care hospital in Oman from 2016 to 2019. *Antibiotics*, 9(10), 638.
60. **Mulet Bayona J.V., Tormo Palop N., Salvador García C., Herrero Rodríguez P., Abril López de Medrano V., Ferrer Gómez C. and Gimeno Cardona C. (2020)**. Caractéristiques et gestion des épisodes de candidémie dans une épidémie établie de *Candida auris*. *Antibiotiques*, 9 (9), 558.
61. **Navarro-Arias M.J., Hernández-Chávez M.J., Garcia-Carnero L.C., Amezcua-Hernández D.G., Lozoya-Pérez N.E., Martínez-Duncker I. and Mora-Montes H.M. (2019)**. Reconnaissance différentielle de *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei* et *Candida auris* par les cellules immunitaires innées humaines. *Infection et résistance aux médicaments*, 12, 783.
62. **Nobile C.J. and Johnson A.D. (2015)**. Biofilms de *Candida albicans* et maladies humaines. *Revue annuelle de microbiologie*, 69, 71-92.
63. **Oh B.J., Shin J.H., Kim M.N., Sung H., Lee K., Joo M.Y. and Ryang D.W. (2011)**. Biofilm formation and genotyping of *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, and a proposed new species (*Candida auris*) isolates from Korea. *Medical mycology*, 49(1), 98-102.
64. **Papon N., Courdavault V., Clastre M. and Bennett R.J. (2013)**. Espèces de *Candida* pathogènes émergentes et émergentes : au-delà du paradigme de *Candida albicans*. *Pathogènes PLoS*, 9 (9), e1003550.
65. **Pappas P.G., Lionakis M.S., Arendrup M.C., Ostrosky-Zeichner L. and Kullberg B.J. (2018)**. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-20.

66. Pathirana R.U., Friedman J., Norris H.L., Salvatori O., Mc Call A.D., Kay J. and Edgerton M. (2018). Fluconazole-resistant *Candida auris* is susceptible to salivary histatin 5 killing and to intrinsic host defenses. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(2), e01872-17.
67. Prakash A., Sharma C., Singh A., Singh P.K., Kumar A., Hagen F. and Chowdhary A. (2016). Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(3), 277-e1.
68. Pristov K.E. and Ghannoum M.A. (2019). Résistance de *Candida* aux azoles et aux échinocandines dans le monde. *Microbiologie clinique et infection*, 25 (7), 792-798.
69. Rhodes J., Abdolrasouli A., Farrer R.A., Cuomo C.A., Aanensen D.M., Armstrong-James D. and Schelenz S. (2018). Genomic epidemiology of the UK outbreak of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *Emerging microbes & infections*, 7(1), 1-12.
70. Romera D., Aguilera-Correa J.J., Gadea I., Viñuela-Sandoval L., García-Rodríguez J. and Esteban J. (2019). *Candida auris*: une comparaison entre la sensibilité planctonique et biofilm aux médicaments antifongiques. *Journal de microbiologie médicale*, 68 (9), 1353-1358.
71. Rumbaugh K.P. and Sauer K. (2020). Biofilm dispersion. *Nature Reviews Microbiology*, 18(10), 571-586.
72. Sathyapalan D.T., Antony R., Nampoothiri V., Kumar A., Shashindran N., James J. and Moni M. (2021). Evaluating the measures taken to contain a *Candida auris* outbreak in a tertiary care hospital in South India: an outbreak investigational study. *BMC infectious diseases*, 21(1), 1-10.
73. Satoh K., Makimura K., Hasumi Y., Nishiyama Y., Uchida K. and Yamaguchi H. (2009). *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and immunology*, 53(1), 41-44.
74. Schelenz S., Hagen F., Rhodes J.L., Abdolrasouli A., Chowdhary A., Hall A. and Fisher M.C. (2016). Première épidémie hospitalière de *Candida auris*,

émergente à l'échelle mondiale, dans un hôpital européen. *Résistance aux antimicrobiens et contrôle des infections*.

75. **Schwartz I.S., Smith S.W. and Dingle T.C. (2018)**. Un micro-organisme redoutable à nos portes: ce que les fournisseurs de soins de santé doivent savoir au sujet de *Candida auris*. *RMTC*, 44, 11.
76. **Sharma C., Kumar N., Meis J.F., Pandey R. and Chowdhary A. (2015)**. Draft genome sequence of a fluconazole-resistant *Candida auris* strain from a candidemia patient in India. *Genome announcements*, 3(4), e00722-15.
77. **Sherry L., Ramage G., Kean R., Borman A., Johnson E.M., Richardson M.D. and Rautemaa-Richardson R. (2017)**. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerging infectious diseases*, 23(2), 328.
78. **Sikora A. and Zahra F. (2020)**. *Candida auris*. *Stat Pearls [Internet]* .
79. **Silva S., Negri M., Henriques M., Oliveira R., Williams D.W. and Azeredo J. (2012)**. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS microbiology reviews*, 36(2), 288-305.
80. **Spivak E.S. and Hanson K.E. (2018)**. *Candida auris* : un champignon pathogène émergent. *Journal de microbiologie clinique* , 56 (2), e01588-17.
81. **Stevenson L.G., Drake S.K. and Murray P.R. (2010)**. Rapid identification of bacteria in positive blood culture broths by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of clinical microbiology*, 48(2), 444-447.
82. **Tian S., Bing J., Chu Y., Chen J., Cheng S., Wang Q. and Shang H. (2021)**. Épidémiologie génomique de *Candida auris* dans un hôpital général de Shenyang, Chine : une étude de surveillance de trois ans. *Microbes et infections émergents*
83. **Vallabhaneni S., Kallen A., Tsay S., Chow N., Welsh R., Kerins J. and Chiller T.M. (2016)**. Enquête sur les sept premiers cas signalés de *Candida auris*, un champignon envahissant et multirésistant émergent dans le monde-États-Unis, mai 2013–août 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report* , 65 (44), 1234-1237.

84. **Wang X., Bing J., Zheng Q., Zhang F., Liu J., Yue H. and Huang G. (2018).** The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. *Emerging microbes & infections*, 7(1), 1-9.
85. **Wattal C., Oberoi J.K., Goel N., Raveendran R. and Khanna S. (2017).** Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for rapid identification of micro-organisms in the routine clinical microbiology laboratory. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 36(5), 807.
86. **Welsh R.M., Bentz M.L., Shams A., Houston H., Lyons A., Rose L.J. and Litvintseva A.P. (2017).** Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. *Journal of clinical microbiology*, 55(10), 2996-3005.
87. **Welsh R.M., Sexton D.J., Forsberg K., Vallabhaneni S. and Litvintseva A. (2019).** Insights into the unique nature of the East Asian clade of the emerging pathogenic yeast *Candida auris*. *Journal of clinical microbiology*, 57(4), e00007-19.