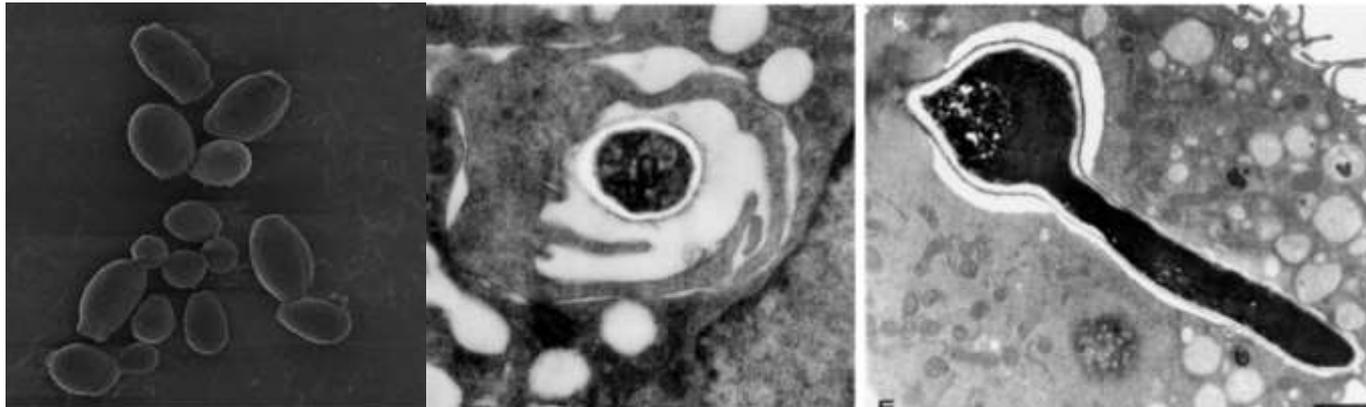




Résistance antifongique chez *Candida* spp. et *Aspergillus* spp. Est-ce important en Amérique latine?



Carlos Arturo Alvarez Moreno. MD; MSc; PhD;FIDSA
Professeur de Médecine. Université Nationale de Colombie
Directeur, Clinica Universitaria Colombia, COLSANITAS



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : ALVAREZ-MORENO , CARLOS

Titre : Résistance antifongique chez *Candida spp.* et *Aspergillus spp.* Est-ce important en Amérique latine?

 L'orateur ne souhaite pas répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique

Merck Sharp and Dhome

 OUI NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

Merck Sharp and Dhome, Pfizer Inc

 OUI NON

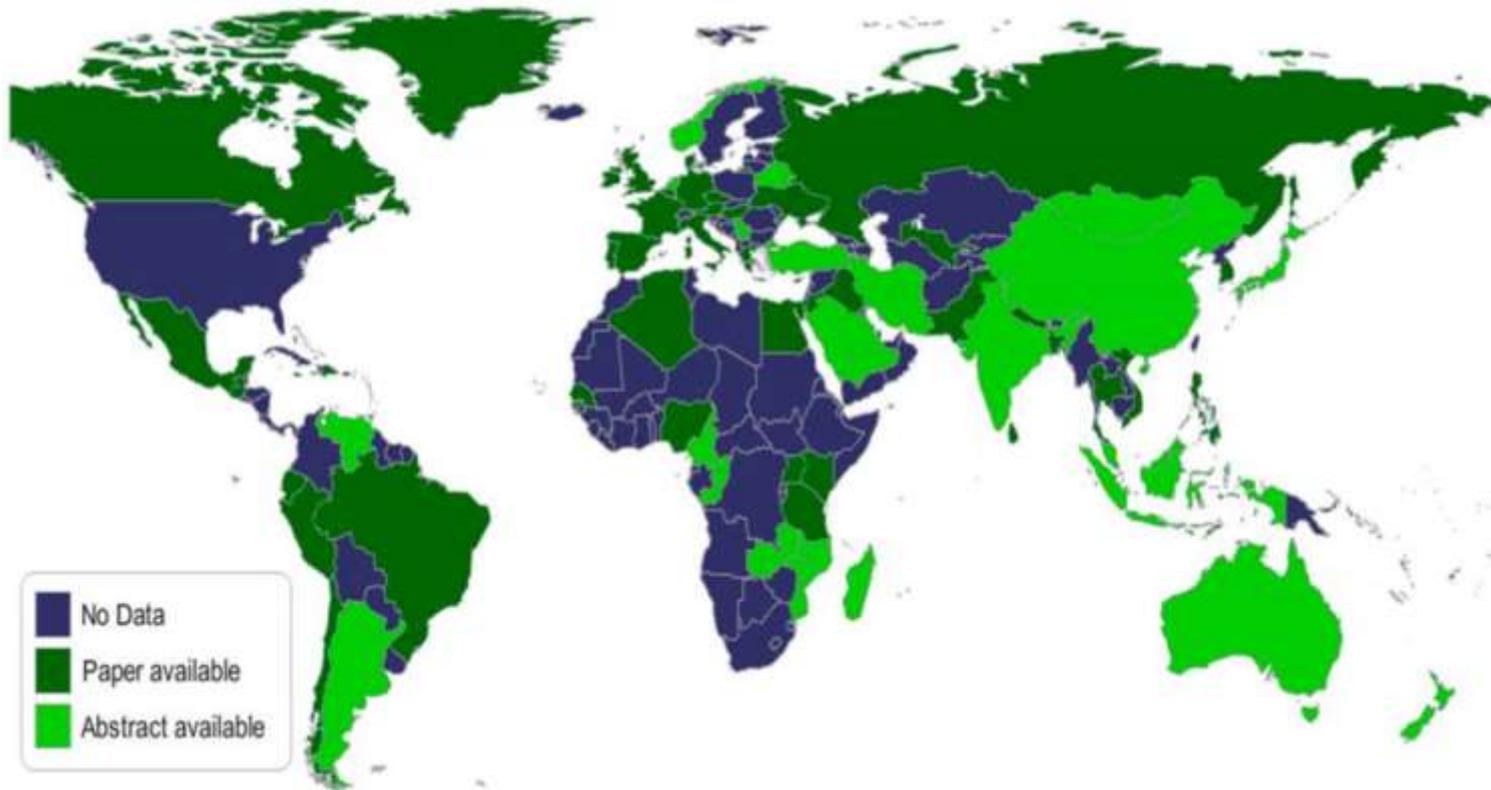
 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

 OUI NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

 OUI NON

Carte mondiale montrant les estimations nationales des maladies fongiques complétées jusqu'à août 2017



Review

Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision

Felix Bongomin ^{1,2,3,4}, Sara Gago ^{2,3,4,5}, Rita O. Oladele ^{2,3} and David W. Denning ^{1,2,3,4,6}

Poids épidémiologique des infections fongiques graves en Amérique Latine



Article

Estimating the Burden of Serious Fungal Infections in Uruguay

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2017) 36:983–986
DOI 10.1007/s10996-017-2925-8

ORIGINAL ARTICLE

Serious fungal infections in Chile



Article

Burden of Fungal Infections in Colombia

Carlos Arturo Alvarez-Moreno ^{1,2,†}, Jorge Alberto Cortes ^{1,*,†} and David W. Denning ³



Article

Burden of Serious Fungal Infections in Argentina

Mycoses. 2015 Oct;58 Suppl 5:34-44. doi: 10.1111/myc.12395.

Burden of serious fungal infections in Mexico.

Mycoses. 2016 Mar;59(3):145-50. doi: 10.1111/myc.12427. Epub 2015 Dec 22.

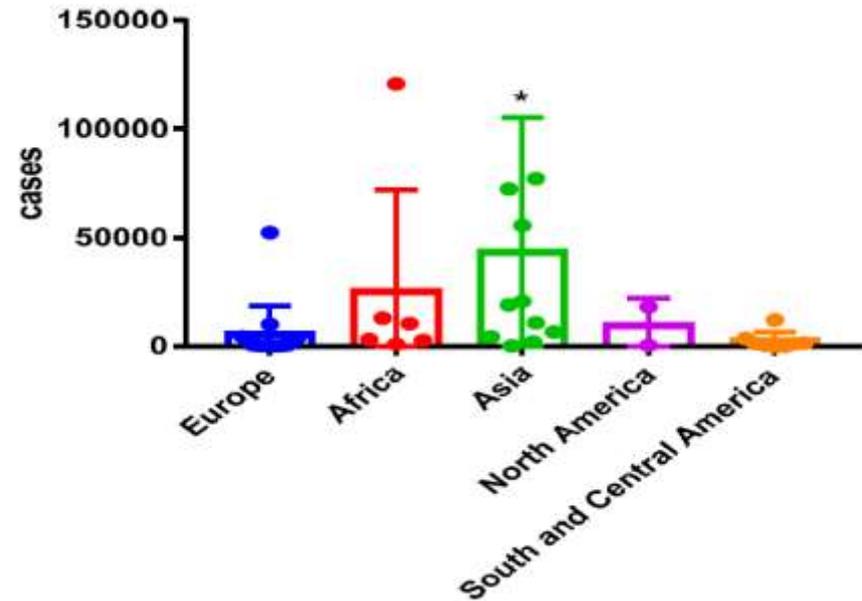
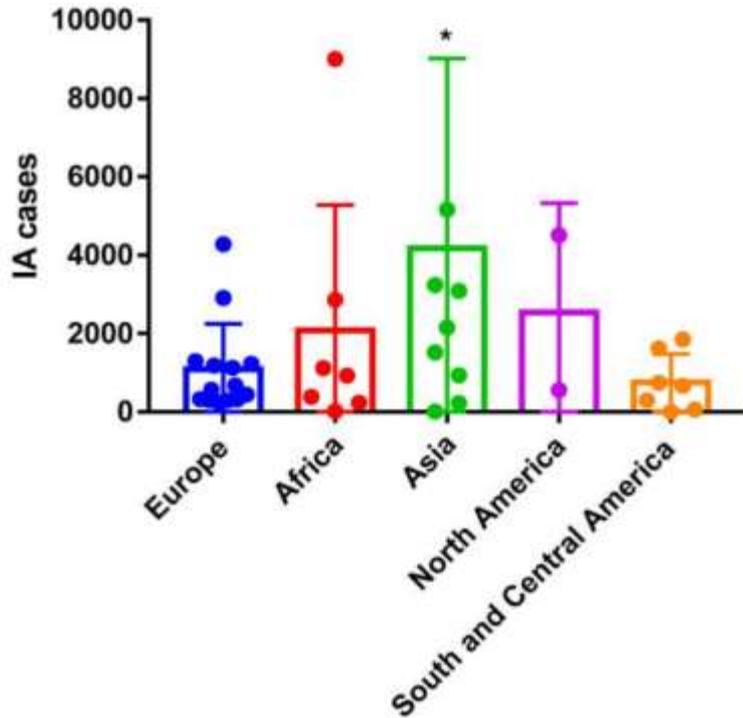
The burden of serious human fungal infections in Brazil.

Table 3. Annual incidence of selected fungal infections in Colombia in comparison with the global incidence.

Fungal Infection	Colombian Incidence	Global Incidence	Rate/100,000
Histoplasma infection	286	500,000	0.6
Invasive candidiasis	6296	750,000	12.8
Invasive aspergillosis	2820	300,000	5.7
<i>P. jirovecii</i> pneumonia	1525	500,000	3.1
Cryptococcosis in AIDS	719	223,000	1.5
Mucormycosis	99	>10,000	0.2

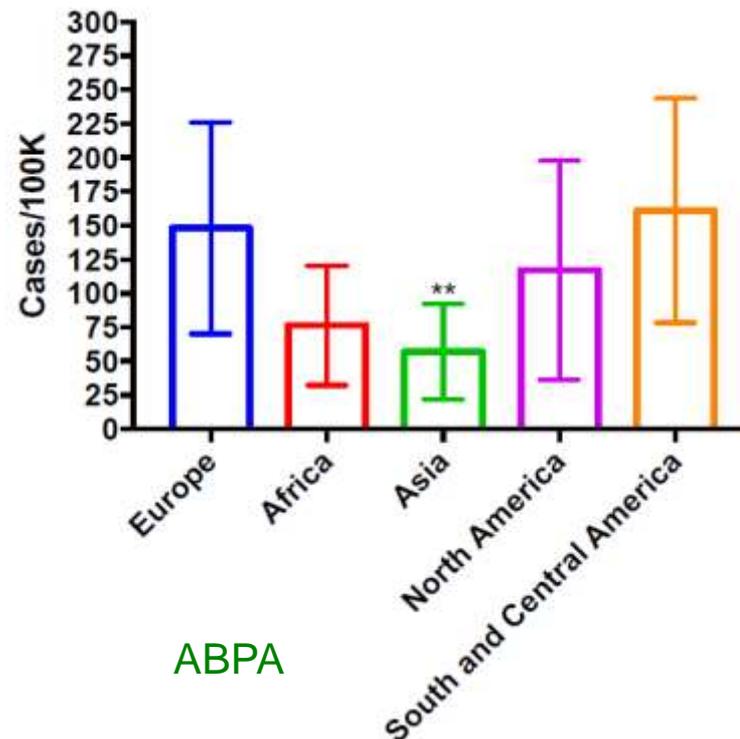
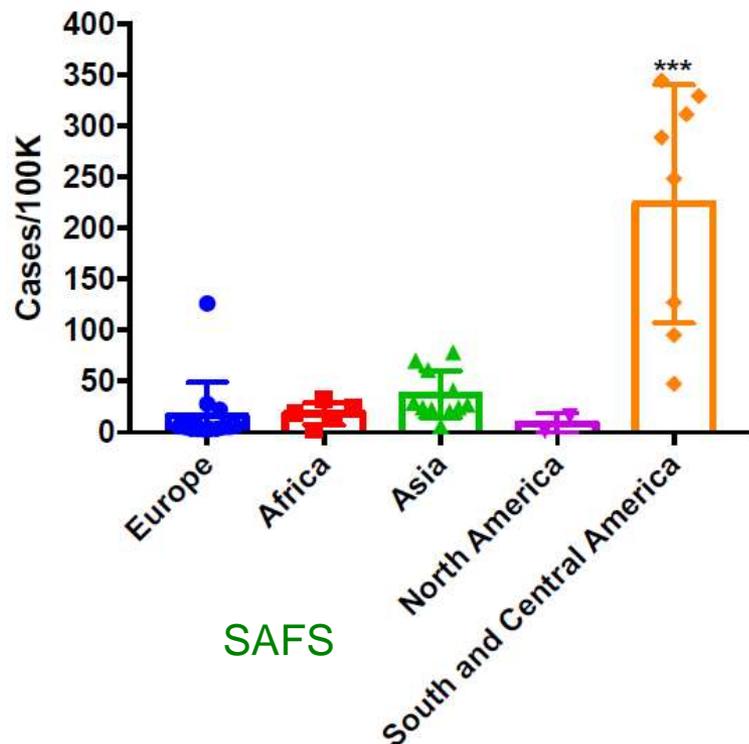


Prévalence de l'Aspergillose invasive et Aspergillose pulmonaire chronique par continent



La prévalence est faible
problèmes de sous-enregistrement ou
erreurs dans le diagnostic ?

Prévalence de SAFS et ABPA par continent



Review
Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision

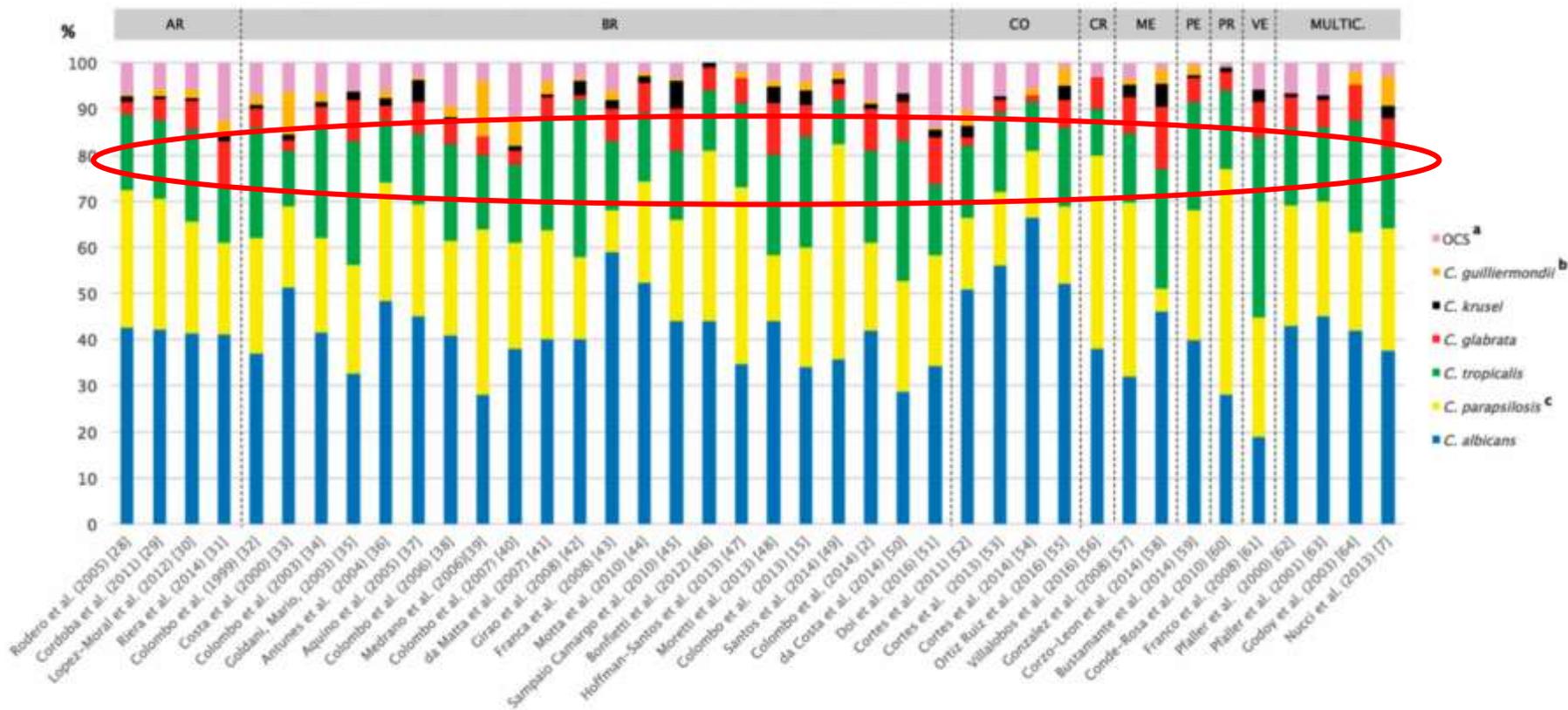
Felix Bongomin^{1,2,3,†}, Sara Gago^{2,3,4,†}, Rita O. Oladele^{2,3} and David W. Denning^{1,2,3,4,*}



19^{es} JNI, Nantes, du 13 au 15 juin 2018

La prévalence de SAFS est plus élevée en Amérique latine, en raison des données rapportées au Brésil

Proportion des espèces de *Candida* les plus communes isolées à la suite d'épisodes de candidémie dans les centres médicaux d'Amérique latine et des Caraïbes (1997-2016)



AR: Argentina – BR: Brazil – CO: Colombia – CR: Costa Rica – ME: Mexico – PE: Peru – PR: Puerto Rico (Caribbean) – VE: Venezuela – MULTIC: Multicenter studies^d

a Other *Candida* Species—species other than *C. albicans*, *C. parapsilosis* (sensu lato), *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* (sensu lato);

La troisième espèce en importance est *C. tropicalis*

Incidence des candidemies dans 20 hôpitaux de 7 pays Latino américains



Country	Incidence per 1,000 admissions (range)	Incidence per 1,000 patients.day (range)
Argentina	1.95 (1.26–2.98)	0.24 (0.13–0.39)
Brazil	1.38 (0.55–2.11)	0.26 (0.14–0.30)
Chile	0.33 (0.21–0.47)	0.09 (0.06–0.16)
Colombia	1.96*	0.16 (0.12–0.24)
Ecuador	0.90 (0.30–1.10)	0.16 (0.10–0.17)
Honduras	0.90 (0.88–0.98)	0.25 (0.24–0.30)
Venezuela	1.72 (1.04–2.90)	NA
Overall	1.18	0.23

Poids épidémiologique des infections fongiques graves en Amérique latine. Cette première grande étude épidémiologique de la candidemie en Amérique latine a montré une forte incidence des candidémies



Incidence des candidemias dans 20 hôpitaux de 7 pays Latino américains



Table 4. Species distribution and treatment of 672 episodes of candidemia by age strata.

	Neonates N = 89	Infants N = 70	Older children N = 138	Adults N = 223	Elderly N = 152	Overall N = 672
Species distribution						
<i>Candida albicans</i>	39 (43.8)	34 (48.6)	41 (29.7)	75 (33.6)	64 (42.1)	253 (37.6)
<i>Candida parapsilosis</i>	24 (27.0)	17 (24.3)	39 (28.3)	67 (30.0)	31 (20.4)	178 (26.5)
<i>Candida tropicalis</i>	13 (14.6)	6 (8.6)	22 (15.9)	49 (22.0)	28 (18.4)	118 (17.6)
<i>Candida guilliermondii</i>	4 (4.5)	11 (15.7)	16 (11.6)	9 (4.0)	4 (2.6)	44 (6.5)
<i>Candida glabrata</i>	3 (3.4)	1 (1.4)	5 (3.6)	10 (4.5)	23 (15.1)	42 (6.3)
<i>Candida krusei</i>	4 (4.5)	–	5 (3.6)	9 (4.0)	–	18 (2.7)
Received antifungal therapy	71 (79.8)	64 (91.4)	122 (88.4)	191 (85.6)	126 (82.9)	574 (85.4)
Primary treatment*						
Fluconazole	25/71 (35.2)	37/64 (57.8)	76/122 (62.3)	141/191 (73.8)	99/126 (78.6)	378/574 (65.8)
d-AMB	39/71 (54.9)	21/64 (32.8)	39/122 (32.0)	27/191 (14.1)	13/126 (10.3)	139/574 (24.2)
Caspofungin	4/71 (5.6)	–	3/122 (2.4)	14/191 (7.3)	8/126 (6.3)	29/574 (5.0)
Anidulafungin	–	3/64 (4.7)	1/122 (0.8)	3/191 (1.6)	4/126 (3.2)	11/574 (1.9)
Voriconazole	2/71 (2.8)	1/64 (1.6)	1/122 (0.8)	6/191 (3.1)	2/126 (1.6)	12/574 (2.1)
I-AMB	1/71 (1.4)	2/64 (3.1)	2/122 (1.6)	–	–	5/574 (0.9)
15-day survival**	56 (64.4)	47 (74.6)	95 (76.0)	137 (64.9)	56 (39.4)	391 (62.3)
30-day survival***	46 (59.7)	44 (73.3)	84 (73.7)	120 (61.9)	52 (37.7)	346 (59.3)

Dans cette étude multicentrique, l'incidence chez les enfants était plus grande

OPEN ACCESS Freely available online



Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey



Mécanismes de résistance à *Candida spp.* aux antifongiques principaux en usage clinique



Antifungals	Mode of action and cellular target	Mechanism of Resistance	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. krusei</i>
Polyenes AmB	Binding to ergosterol	Absence/decreased ergosterol	√	√	√	–	–
		Cross resistance to Azole	√	√	√	–	–
Azoles FCZ ITC VRC PSC	Competitive Inhibition of 14 α -lanosterol demethylase (ERG11)	Efflux mediated by multidrug transporters upregulation	CDR1 CDR2 MDR1	– –	CDR1 CDR2 SNQ2	CDR1 CDR2 MDR1	ABC1p ABC2
		Transcription Factor (TF) mutation	TAC1 MRR1	–	PDR1	–	–
		Decrease of affinity in Erg11p by mutations	√	√	–	√	–
		Upregulation of ERG11	TF UPC2	–	–	–	–
		Alterations in the ergosterol biosynthetic pathway (ERG3)	√	√	√	√	–
Echinocandins CPF ANF MCF	Inhibition of β -1,3 glucan synthase (FKS1 and/or FKS2)	Alteration of affinity of ECHs for β -1,3 glucan synthase FK1	F641P S645F	S645P F641L	FK1 F625Y/S S629P R631S D632E/Y S663P	FK2 F659V/S S633P S666G/F P667T W1375L	– F655C
Alteration of affinity of ECHs for β -1,3 glucan synthase FK2 (only <i>C. glabrata</i>)		S645P	–	–	–	–	

AMB, amphotericin B; FCZ, fluconazole; ITZ, itraconazole; VRC, voriconazole; PSC, posaconazole; CPF, caspofungin; ANF, anidulafungin; MCF, micafungin; GS, β -(1,3)-D-glucan synthase; TF, transcription factor.

Candida spp en Colombie, 2001



Evaluación mediante tres técnicas de susceptibilidad a fluconazol en especies de *Candida* aisladas en pacientes con infecciones invasoras. Bogotá – Colombia

Niña A. Torres D., Carlos A. Álvarez M. y Martín A. Rondón S.

Tabla 1. Distribución de especies de *Candida* sp aisladas de muestras de procesos invasores

Especies	n	%
<i>Candida albicans</i>	49	54,5
<i>Candida tropicalis</i>	30	33,3
<i>Candida parapsilosis</i>	5	5,6
<i>Candida guilliermondii</i>	4	4,4
<i>Candida lusitanae</i>	2	2,2
Total	90	100

La résistance aux azolés a changé faiblement.
Au début du 21ème siècle, la plupart des souches étaient encore sensibles ...

Tabla 5. Susceptibilidad *in vitro* con microdilución en caldo de 90 cepas de *Candida* sp aisladas de procesos invasores

Antimicótico	Rango (µg/ml)	CIM ₉₀ (µg/ml)	% S	% SDD	% R
Fluconazol	< 0,25-32	< 0,25	97,8%	2,2%	0%

Candidose en Colombie, Equateur, Venezuela



Biomédica 2003;23:31-7

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión de disco

Catalina de Bedout¹, Julio Ayabaca², Ricardo Vega³, Matilde Méndez³, Áxel R. Santiago⁴, María Lucrecia Pabón², Angela Tabares¹, Myrtha Arango^{1,5}, Angela Restrepo¹, Vance Newell⁶

Cuadro 1. Susceptibilidad al fluconazol en los aislamientos de *Candida* spp, región CELA.

Aislamientos*	Susceptibilidad							
	Susceptibles		Susceptibles dosis dependientes		Resistentes		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	1223	92,1	44	3,3	61	4,6	1.328	62,0
<i>C. parapsilosis</i>	206	87,7	16	6,8	13	5,5	235	11,0
<i>C. tropicalis</i>	163	90,0	10	5,5	8	4,5	181	8,5
<i>C. glabrata</i>	53	71,6	8	10,8	13	17,6	74	3,5
<i>C. krusei</i>	33	68,8	5	10,4	10	20,8	48	2,2
<i>Candida</i> spp**	207	75,8	27	9,9	39	14,3	273	12,8
Total	1885	88,1	110	5,1	144	6,8	2.139	100,0

Épidémiologie de la candidémie en Amérique latine: une enquête en laboratoire



Table 5. *In vitro* susceptibility of *Candida* species to four antifungal agents.

Species (N)	Antifungal agent	MIC* (µg/ml)			SDD or I, n (%)	Resistant, n (%)
		Range	MIC 50	MIC 90		
<i>C. albicans</i> (253)	Amphotericin B	0.125–1.0	0.5	1.0	NA	0
	Fluconazole	0.125–4.0	0.125	0.5	1 (0.4)	0
	Voriconazole	0.03–0.125	0.03	0.03	0	0
	Anidulafungin	0.03–0.5	0.03	0.125	1 (0.4)	0
<i>C. parapsilosis</i> (178)	Amphotericin B	0.25–1.0	0.5	1.0	NA	0
	Fluconazole	0.125–4.0	0.25	1.0	2 (1.1)	0
	Voriconazole	0.03–0.25	0.03	0.25	0	0
	Anidulafungin	0.03–2.0	1.0	2.0	0	0
<i>C. tropicalis</i> (118)	Amphotericin B	0.25–1.0	0.5	1.0	NA	0
	Fluconazole	0.125–1.0	0.25	0.5	0	0
	Voriconazole	0.03–0.125	0.03	0.03	0	0
	Anidulafungin	0.03–0.5	0.03	0.25	2 (1.7)	0
<i>C. guilliermondii</i> (44)	Amphotericin B	0.25–1.0	0.5	1.0	NA	0
	Fluconazole	0.125–16	2.0	8.0	ND	ND
	Voriconazole	0.03–0.5	0.06	0.25	0	0
	Anidulafungin	0.03–2.0	1.0	2.0	ND	ND
<i>C. glabrata</i> (42)	Amphotericin B	0.25–1.0	0.5	1.0	NA	0
	Fluconazole	0.25–64	4.0	16	39 (92.9)	3 (7.1)
	Voriconazole	0.03–2.0	0.125	0.5	0	0
	Anidulafungin	0.03–0.25	0.06	0.125	2 (4.8)	0
<i>C. krusei</i> (18)	Amphotericin B	0.5–1.0	0.5	1.0	NA	0
	Fluconazole	8.0–32	16	32	0	18 (100)
	Voriconazole	0.03–0.25	0.125	0.25	0	0
	Anidulafungin	0.03–0.125	0.06	0.125	0	0

OPEN ACCESS freely available online



Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey

Marcio Ricci^{1,2}, Flavio Castro-Tello³, Tito Alvarado-Mateo⁴, Iris Nora Tinobuchi⁵, Jorge Carrero-Jarama⁶, Manuel Guzman-Blanco⁷, Maria Elena Santolaya⁸, Luis Thompson⁹, Jose Silva-Osorio¹⁰, Juan L. Echevarria¹¹, Arnaldo L. Colombo¹², on behalf of the Latin American Invasive Mycosis Network^{*}



Taux de résistance aux azoles de *C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* isoles de hémocultures et provenant de centres médicaux latino-américains (1997-2016).



Bien que les taux de résistance au fluconazole soient inférieurs à 3%, les taux de résistance de *C. albicans*, de *C. parapsilosis* et de *C. tropicalis* ont légèrement augmenté.

La résistance aux échinocandines a été rapportée dans quelques enquêtes, mais aucune étude n'a confirmé ce phénotype de résistance par l'utilisation de méthodes moléculaires.

Country	Reference; Number of Isolates	Method	Species	Fluconazole		Voriconazole	
				SDD ^a	R ^b	SDD	R
Argentina	Rodero et al. (2006) [28]; n = 265	CLSI ^c × (EUCAST)	<i>Ca</i> ^e	NR ^f	15.7% (1.8%)	NT ^g	NT
			<i>Cp</i> ^f	NR	0% (0%)	NT	NT
			<i>Ct</i> ^g	NR	43% (5.4%)	NT	NT
Argentina	Condoba et al. (2011) [29]; n = 420	EUCAST ^d	<i>Ca</i>	NR	0%	NR	0.5%
			<i>Cp</i>	NR	2.5%	NR	0.8%
			<i>Ct</i>	NR	4.2%	NR	4.2%
Brazil	Colombo et al. (2003) [34]; n = 200	CLSI	<i>Ca</i>	1.2%	0%	NT	NT
			<i>Cp</i>	0%	0%	NT	NT
			<i>Ct</i>	0%	0%	NT	NT
Brazil	Antunes et al. (2004) [36]; n = 120	CLSI	<i>Ca</i>	0%	0%	NT	NT
			<i>Cp</i>	0%	0%	NT	NT
			<i>Ct</i>	0%	0%	NT	NT
Brazil	Aquino et al. (2005) [37]; n = 131	CLSI	<i>Ca</i>	0%	0%	NT	NT
			<i>Cp</i>	0%	0%	NT	NT
			<i>Ct</i>	0%	0%	NT	NT
Brazil	Colombo et al. (2006) [38]; n = 712	CLSI	<i>Ca</i>	0.3%	0.3%	0%	0.3%
			<i>Cp</i>	0%	0%	0%	0%
			<i>Ct</i>	1.3%	0%	0%	0%
Brazil	Colombo et al. (2007) [40]; n = 282	CLSI	<i>Ca</i>	0%	0%	NT	NT
			<i>Cp</i>	0%	0%	NT	NT
			<i>Ct</i>	0%	0%	NT	NT
Brazil	da Matta et al. (2007) [41]; n = 1000	CLSI	<i>Ca</i>	0%	0%	0%	0%
			<i>Cp</i>	0%	0%	0%	0%
			<i>Ct</i>	0%	0%	0%	0%
Brazil	Bonfietti et al. (2012) [46]; n = 100	EUCAST	<i>Ca</i>	0%	0%	0%	0%
			<i>Cp</i>	6%	0%	0%	3%
			<i>Ct</i>	0%	0%	0%	0%
Brazil	Colombo et al. (2013) [15]; n = 300	CLSI	<i>Ca</i>	0%	0%	0%	0%
			<i>Cp</i>	1.3%	0%	0%	0%
			<i>Ct</i>	2.5%	0%	0%	0%
Brazil	Santos et al. (2014) [49]; n = 422	CLSI	<i>Ca</i>	9.9%	0%	2.6%	0%
			<i>Cp</i>	7%	0%	3.5%	0%
			<i>Ct</i>	19.5%	7.3%	12%	4.9%
Brazil	da Costa et al. (2014) [50]; n = 108	EUCAST	<i>Ca</i>	NR	3.7%	NR	3.7%
			<i>Cp</i>	NR	26.9%	NR	0%
			<i>Ct</i>	NR	3.2%	NR	3.2%
Mexico	Gonzalez et al. (2014) [57]; n = 398	CLSI	<i>Ca</i>	0%	0.8%	0%	0.8
			<i>Cp</i>	0%	0%	0%	0%
			<i>Ct</i>	0%	0%	0%	0%
Mexico	Corzo-Leon et al. (2014) [58]; n = 74	CLSI	<i>Ca</i>	0%	0%	0%	0%
			<i>Cp</i>	0%	0%	0%	0%
			<i>Ct</i>	0%	0%	0%	0%
Peru	Bustamante et al. (2014) [59]; n = 153	CLSI	<i>Ca</i>	NR	NR	0%	5%
			<i>Cp</i>	NR	2.3%	NR	NR
			<i>Ct</i>	NR	NR	NR	NR
Multicenter studies ^h	Godoy et al. (2003) [64]; n = 103	CLSI	<i>Ca</i>	0%	0%	NT	NT
			<i>Cp</i>	0%	0%	NT	NT
			<i>Ct</i>	0%	0%	NT	NT
Multicenter studies	Nucci et al. (2013) [7]; n = 672	CLSI	<i>Ca</i>	0.4%	0%	0%	0%
			<i>Cp</i>	1.1%	0%	0%	0%
			<i>Ct</i>	0%	0%	0%	0%



La résistance et la mortalité



Original article

Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia



Table 4 – Predictors of mortality in bivariate and multivariate logistic regression analysis.

Variable	Outcome		Univariate model		Multivariate model	
	Dead n = 47	Alive n = 84	OR	95% CI	OR	95% CI
Age (median in years)	60	30	4.4	1.9–9.8	1.03	1.017–1.058
Shock	26	19	4.2	1.9–9.1	5.05	1.96–13.01
Dysfunction of 3 or more organs	20	13	4.0	1.7–9.2	2.56	0.93–6.98
Solid tumor	12	10	2.5	1.0004–6.4	2.94	0.93–9.2
Treatment	72	37	2.3	0.9–5.9	3.18	0.76–13.2
Use of fluconazole (empirical)	23	52	0.5	0.28–1.2	0.23	0.07–0.70
Resistance 2008 ^a	1	3	0.5	0.05–5.7	0.54	0.03–7.6
Resistance 2012 ^a	9	13	1.2	0.5–3.3	1.65	0.53–5.15
Abdominal surgery	25	28	2.2	1.09–4.7	–	–
Hemodialysis	5	3	3.2	0.7–14	–	–
Type 2 diabetes mellitus	9	8	2.2	0.8–6.1	–	–
Peripheral vascular disease	8	7	2.2	0.7–6.6	–	–
Use of steroids	18	21	1.8	0.8–4	–	–
Leukocytosis	24	32	1.6	0.8–3.4	–	–
Stay in ICU	39	63	1.6	0.6–4	–	–

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

^a For this analysis, the six mixed infections were not included (n = 125).

La prévalence de la résistance est faible
mais la résistance est un facteur de mortalité

Susceptibilité aux azolés et à l'amphotéricine B dans les isolats de *Candida spp* dans un réseau de CHU en Colombie entre 2004-2010.



Tabla 2. Susceptibilidad a antifúngicos en aislados de *Candida spp*

Especie de <i>Candida</i>	Categoría	Antifúngicos (%)		
		Anfotericina B	Fluconazol	Voriconazol
<i>C. albicans</i> (n: 110)	S	110 (100%)	101 (91,8%)	96 (100%)
Voriconazol (n: 96)	SDD	--	7 (6,4%)	--
	R	--	2 (1,8%)	--
<i>C. glabrata</i> (n = 89)	S	89 (100%)	27 (30,3%)	67 (85,9%)
Voriconazol (n: 78)	SDD	--	35 (39,3%)	2 (2,6%)
	R	--	27 (30,3%)	9 (11,5%)
<i>C. tropicalis</i> (n: 33)	S	33 (100%)	31 (93,9%)	27 (100%)
Voriconazol (n: 27)	SDD	--	1 (3%)	--
	R	--	1 (3%)	--
<i>C. parapsilosis</i> (n: 30)	S	30 (100%)	27 (90%)	27 (96,4%)
Voriconazol (n: 28)	SDD	--	2 (6,7%)	--
	R	--	1 (3,3%)	1 (3,6%)
<i>C. krusei</i> (n: 12)	S	11 (92%)	--	10 (100%)
Voriconazol (n: 10)	SDD	--	--	--
	R	1 (8%)	12 (100%)	--
<i>C. lusitanae</i> (n: 8)	S	8 (100%)	7 (88%)	7 (100%)
Voriconazol (n: 7)	SDD	--	1 (12%)	--
	R	--	--	--
<i>C. guilliermondii</i> (n: 7)	S	7 (100%)	5 (71%)	7 (100%)
Voriconazol (n:7)	SDD	--	2 (29%)	--
	R	--	--	--
Otras:				
<i>Candida spp.</i> (n: 2);	S	4 (100%)	2 (100%)	4 (100%)
<i>C. kefyr</i> (n: 1);	SDD	--	1** (50%)	--
<i>C. sake</i> (n: 1)	R	--	1** (50%)	--
Voriconazol (n: 4)				

S = sensible; SDD = sensible dosis dependiente; R = resistente; * = no se obtuvo porcentaje de susceptibilidad por tratarse de menos de 30 aislados; ** = 1 *C. sake* SDD a fluconazol y 1 *Candida spp.* resistente a fluconazol.

Incidence de *C. albicans* versus *C. non albicans* en Colombie

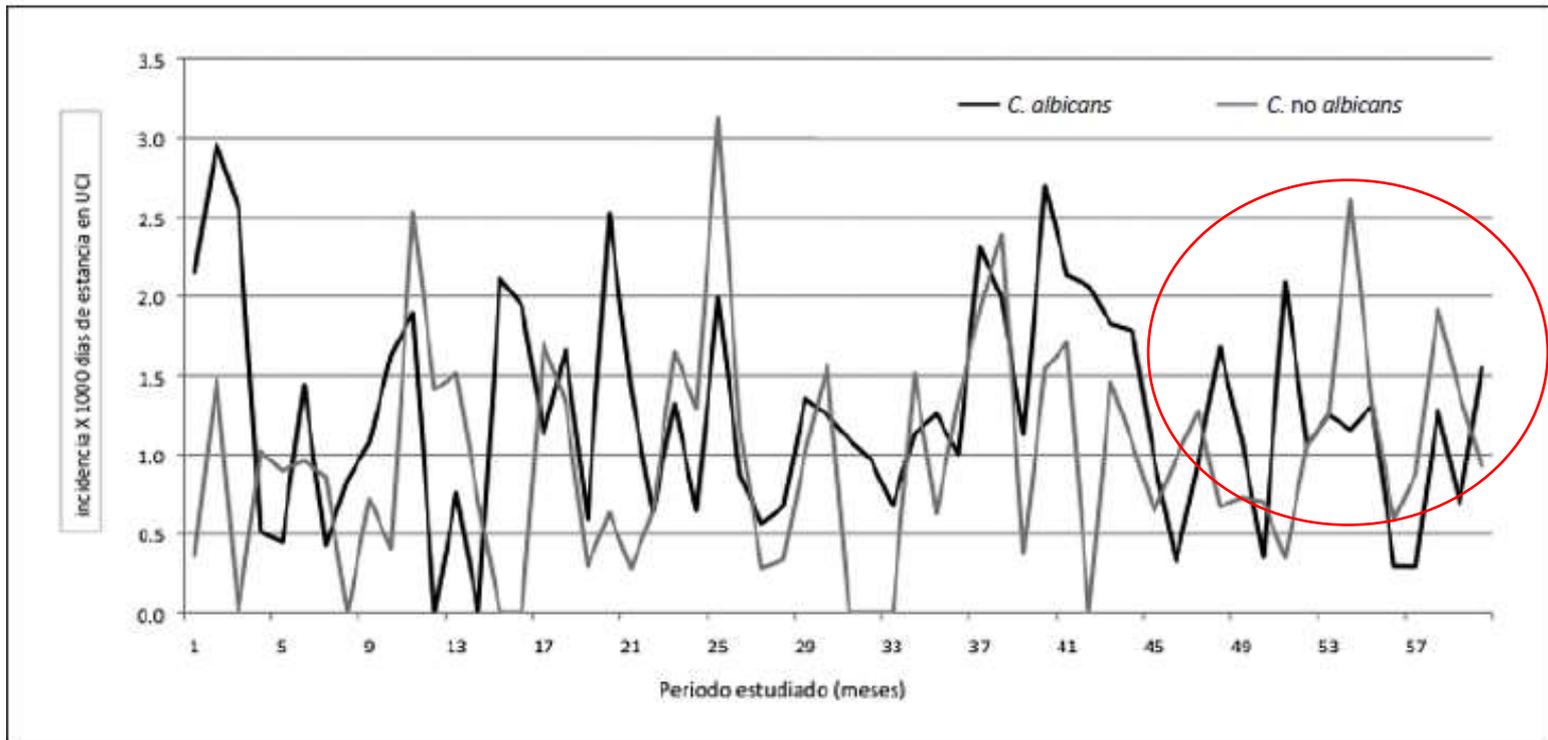
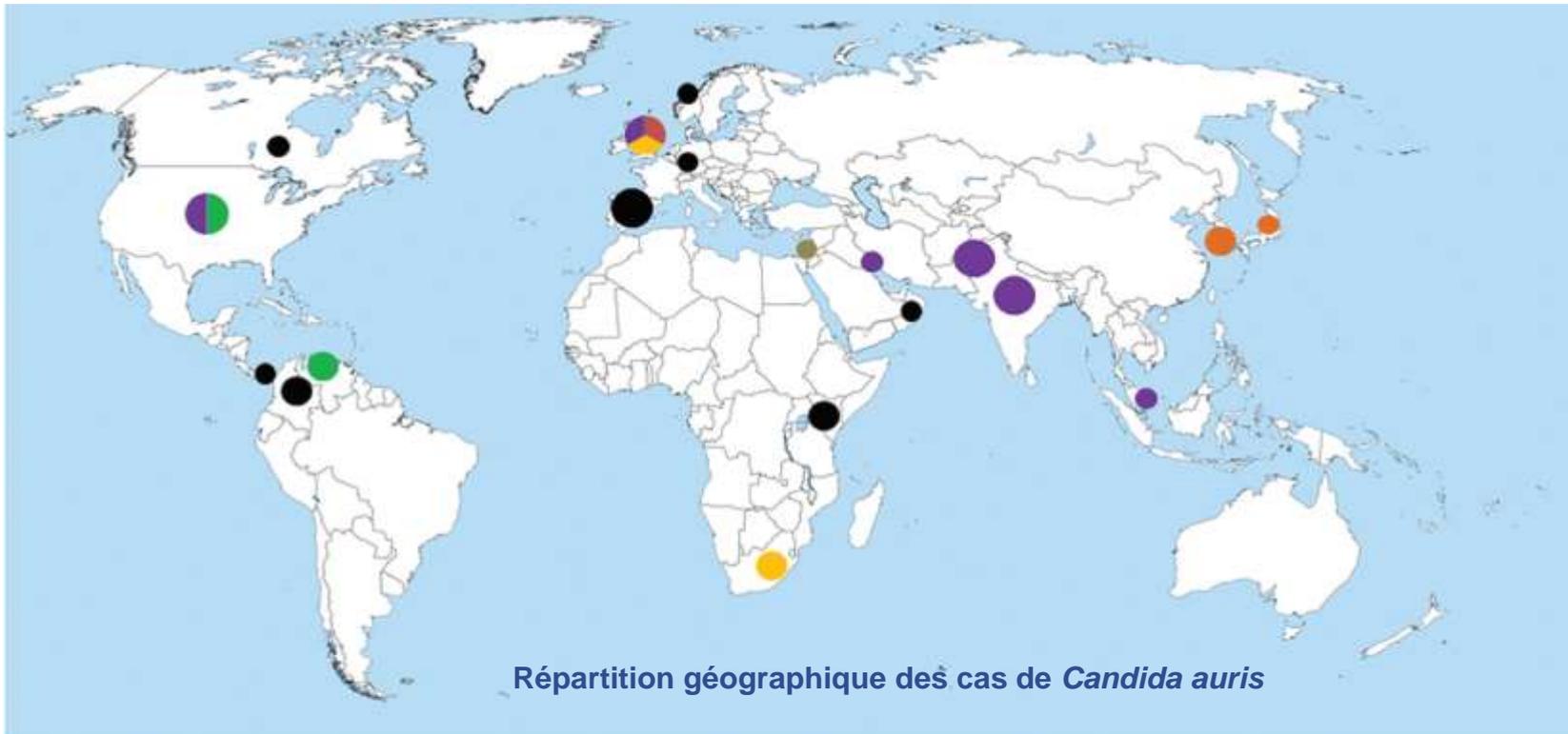


Figura 2. Incidencia del total de candidemias durante el período estudiado y la línea de tendencia en promedios móviles de seis meses.



Emergence mondiale de *Candida auris* multirésistant



Origin of clades

East Asia (Japan, South Korea)

South Asia (India, Pakistan, Kuwait)

Israel

South Africa

South America

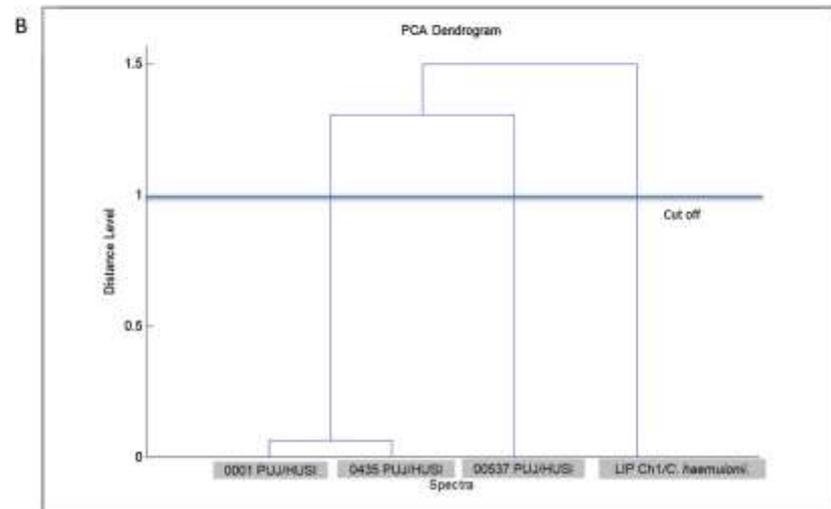
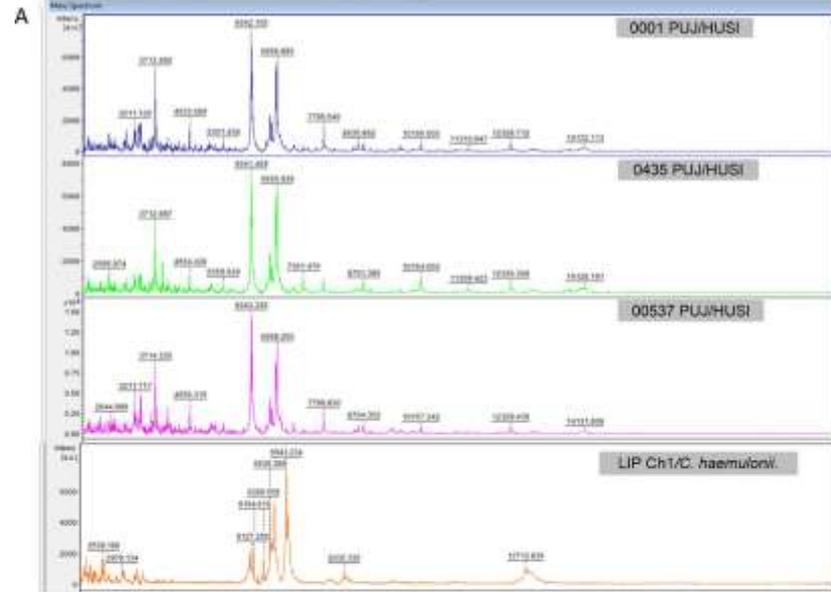
Unspecified



First report of sporadic cases of *Candida auris* in Colombia^{1†}

Claudia M. Parra-Giraldo^{a,b,1,*}, Sandra L. Valderrama^{b,c,1}, Gloria Cortes-Fraile^{b,d,e}, Javier R. Garzón^{b,c}, Beatriz E. Ariza^{b,d}, Florent Morio^e, Melva Y. Linares-Linares^{a,b}, Andrés Ceballos-Garzón^a, Alejandro de la Hoz^b, Catalina Hernández^b, Carlos Alvarez-Moreno^b, Patrice Le Pape^e

Il est important de rechercher activement et de réaliser une identification correcte des espèces de *Candida* par MALDI-TOF MS ou des méthodes de biologie moléculaire en considérant la circulation accrue des espèces cryptiques avec la résistance aux multiples agents antifongiques signalés en Amérique latine.



Epidémie a *Candida auris* en Colombie



Invasive Infections with Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*, Colombia

Soraya E. Morales-López,
Claudia M. Parra-Giraldo,
Andrés Ceballos-Garzón, Heidys P. Martínez,
Gerson J. Rodríguez, Carlos A. Álvarez-Moreno,
José Y. Rodríguez

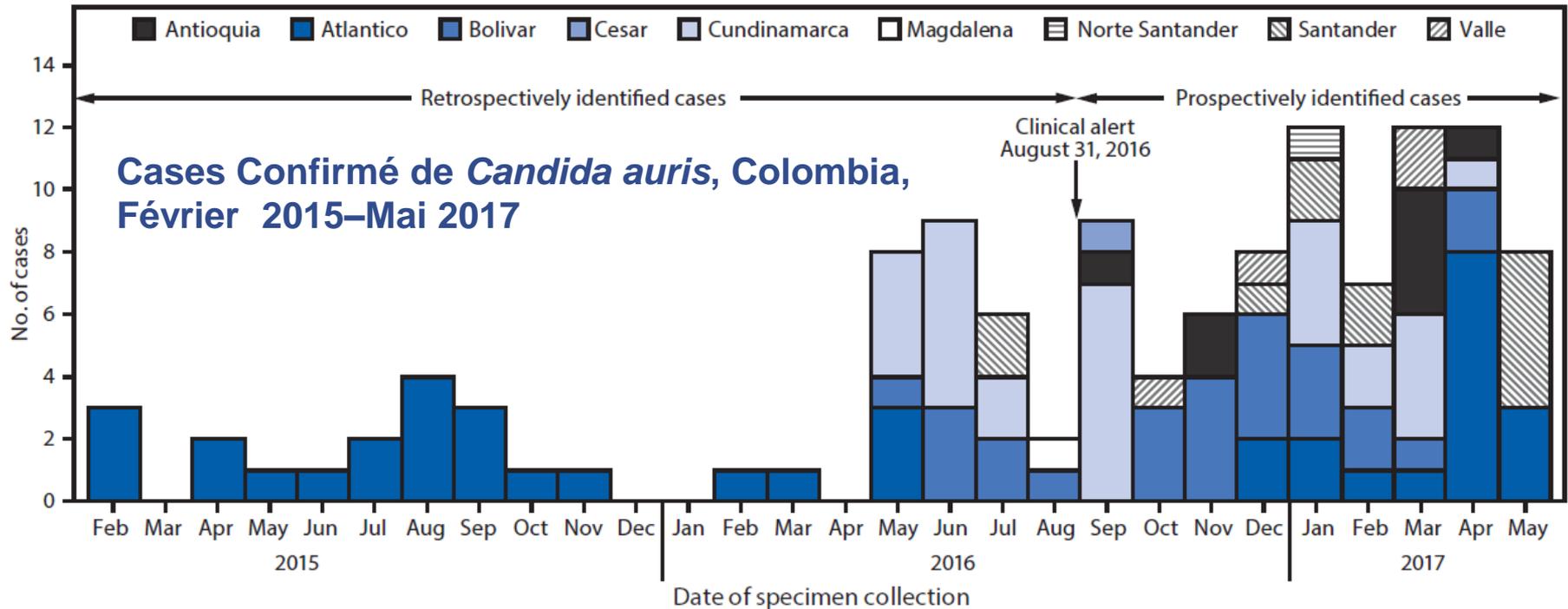
Emerging Infectious Diseases •
www.cdc.gov/eid • Vol. 23, No. 1, January 2017

Table. Identification and antifungal susceptibilities of *Candida auris* clinical isolates of six hospitals, northern region of Colombia, 2016*

Isolate ID	Hospital no.	Specimen origin	Biochemical identification (system)	Pre-AFT	VITEK cards					Etest/AMB	
					FLC	MCF	CAS	VRC	AMB	24 h	48 h
001	1	Blood	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	None	16	0.12	<0.25	0.25	8	0.75	1
002	1	CSF	<i>C. tropicalis</i> (MicroScan Walkaway)	CAS	16	0.12	<0.25	<0.12	8	0.75	1
003	1	Blood	<i>C. famata</i> (API Candida)	FLC	16	<0.06	<0.25	<0.12	8	1	1
004	5	Blood	<i>C. haemulonii</i> (Phoenix)	FLC	16	0.12	<0.25	0.25	>16	1	1.5
005	2	Blood	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	FLC	>64	0.25	0.5	2	>16	1	1.5
006	4	Blood	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	None	>64	0.12	<0.25	0.5	8	1	1
007	3	Peritoneal fluid	<i>C. albicans</i> (MicroScan autoSCAN)	FLC	16	0.12	<0.25	0.25	8	1	1.5
008	2	Blood	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	FLC	16	0.12	<0.25	0.25	8	0.38	0.75
009	1	Blood	<i>C. tropicalis</i> (MicroScan Walkaway)/ <i>C. famata</i> (API Candida)	FLC, CAS	32	0.12	<0.25	0.25	8	2	3
010	5	Bone	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	FLC, AFG, CAS	16	0.12	<0.25	0.25	8	0.75	1
011	6	Urine	<i>C. haemulonii</i> (Phoenix)	None	32	0.12	<0.25	0.25	8	1.5	1.5
012	3	Blood	<i>C. albicans</i> (MicroScan AutoSCAN)	FLC	32	0.12	<0.25	1	8	1	2
013	3	Blood	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	None	32	0.12	<0.25	1	8	0.75	2
014	3	Blood	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	FLC	>64	0.12	<0.25	2	8	1.5	1.5
015	2	Blood	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	None	32	0.12	<0.25	0.25	8	0.75	2
016	2	Blood	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	FLC	>64	0.12	<0.25	2	>16	1	2
017	4	Blood	<i>C. haemulonii</i> (VITEK)	CAS	>64	0.12	<0.25	2	>16	2	4
MIC (mg/L) range					16 to >64	<0.06 to 0.25	<0.25 to 0.5	<0.12 to 2	8 to >16	0.38 to 2	0.75 to 4
MIC ₅₀					32	0.12	<0.25	0.25	8	1	1.5
MIC ₉₀					>64	0.12	<0.25	2	>16	2	2

Nous rapportons la découverte de 17 cas d'infection à *C. auris*. Les patients présentant un diagnostic tardif de *C. auris* présentaient un taux de mortalité à 30 jours de 35,2%.

Persistence of *Candida auris* in Colombia



Surveillance for *Candida auris* — Colombia, September 2016–May 2017

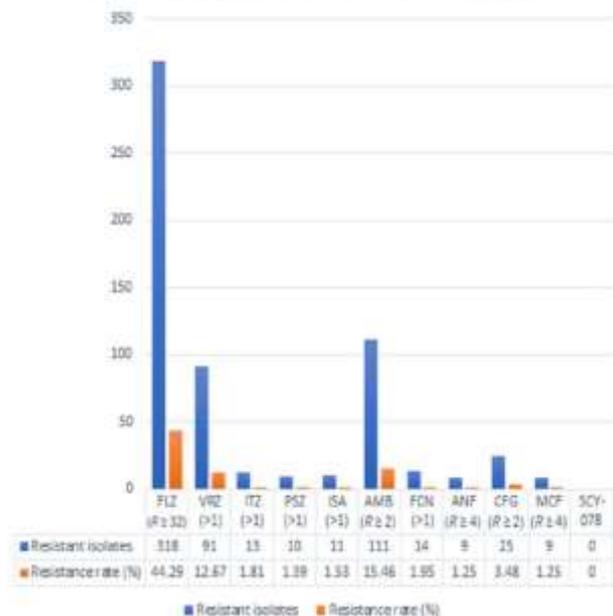
Patricia Escandón^{1,*}; Diego H. Cáceres^{2,3,*}; Andres Espinosa-Bode⁴;
 Sandra Rivera¹; Paige Armstrong²; Snigdha Vallabhaneni²;
 Elizabeth L. Berkow²; Shawn R. Lockhart²; Tom Chiller²;
 Brendan R. Jackson²; Carolina Duarte¹

MMWR / April 20, 2018 / Vol. 67 / No. 15

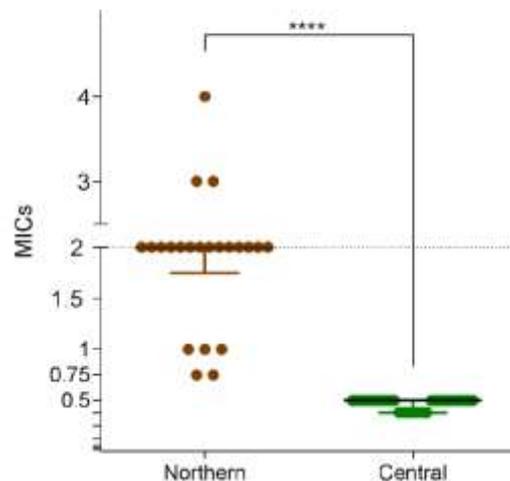


Multirésistance de *Candida auris* et sa relation avec la mortalité

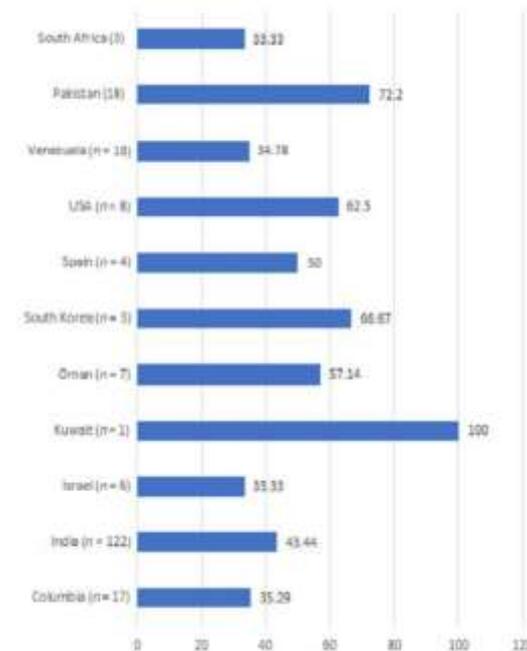
Antifungal resistance rates of *C. auris* strains



AmB MICs for isolates recovered from Hospitals A-D



Crude *C. auris* mortality rate (%)

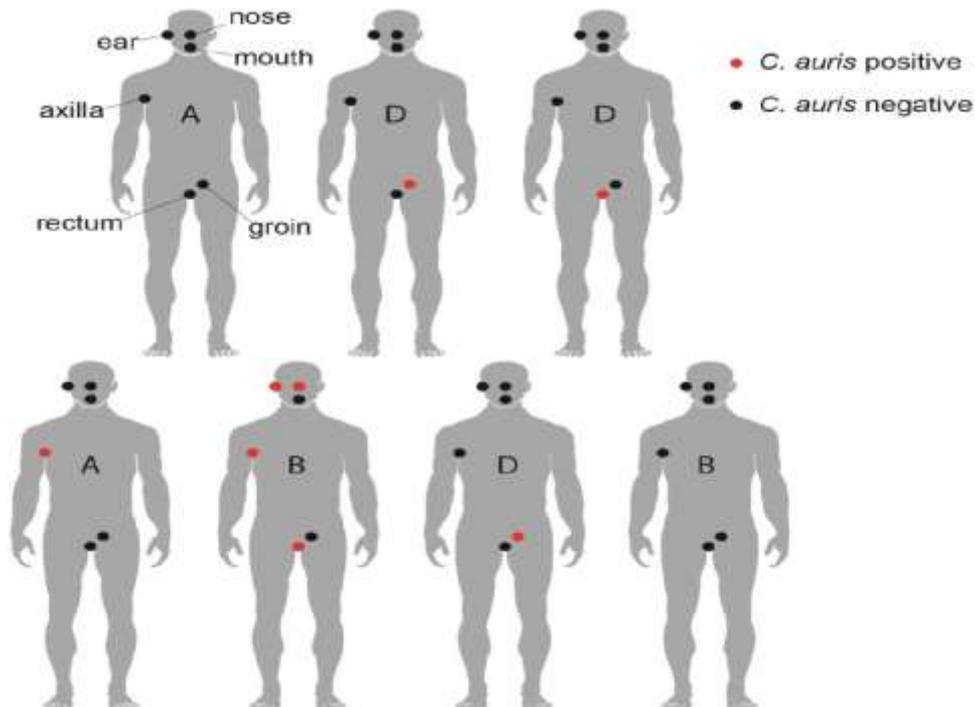


Le nombre total d'isolats, de comorbidés et de mortalités déclarés par étude a été calculé par pays

	<i>C. auris</i> n=27	<i>C. albicans</i> n=20	<i>C. no albicans</i> N= 37
Mortalité à la fin du traitement	9%	35%	43%
Survie à 30 jours	91%	65%	56%
Traitement	Fluconazole: 1 Caspofungine: 20 Ampho B: 3	Fluconazole: 8 Caspofungine: 10	Fluconazole: 13 Caspofungine: 9 Ampho B: 5 Fluco+Ampho: 3 Fluco+Caspofungine: 4

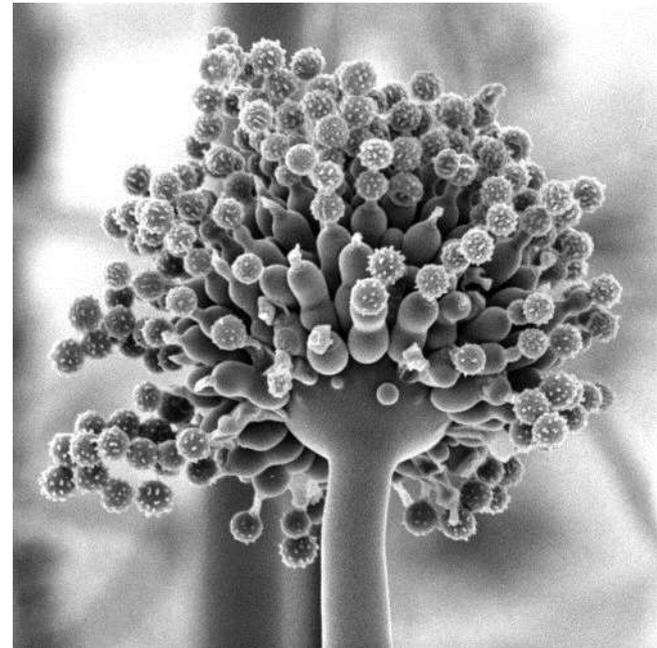
La mortalité dépend du bon traitement dès le départ?

Etudes moléculaires de *Candida auris* Colombie révèle un taux élevé de colonisation du personnel soignant et des patients.



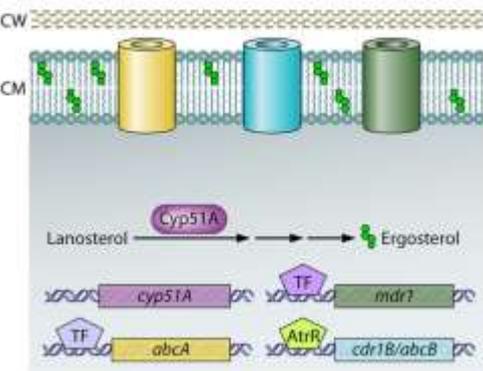
C. auris peut persister sur les surfaces dans les milieux de soins de sante. Les produits a base d'ammonium quaternaire qui sont couramment utilises pour la désinfection peuvent ne pas être efficaces.

Aspergillus spp

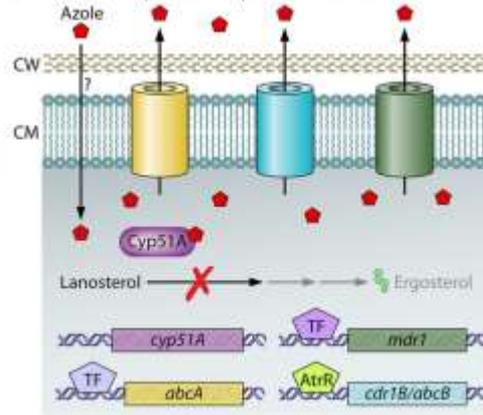


Résistance d'*Aspergillus fumigatus* aux triazolés

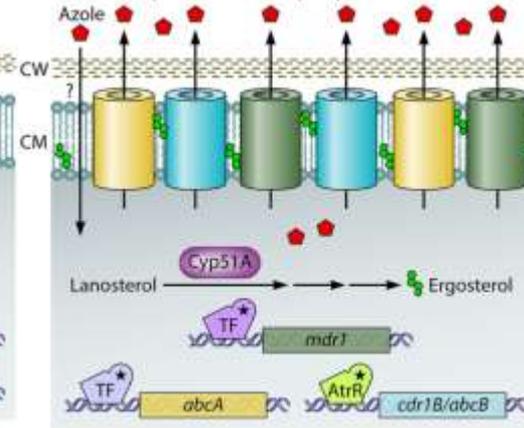
A Normal susceptible cell in absence of azoles



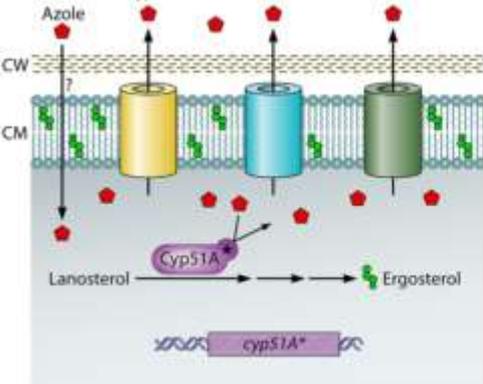
B Normal susceptible cell in presence of azoles



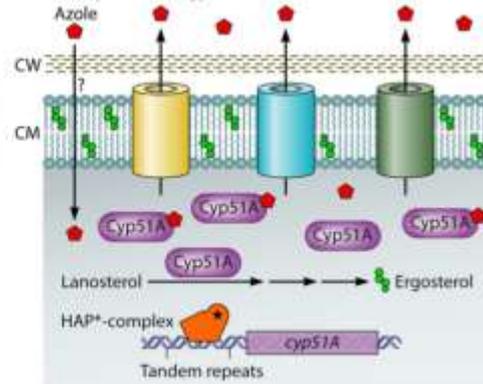
E Increased expression of efflux pumps



C Mutations in *cyp51A*



D Overexpression of *cyp51A*



- Altération de la cible des azolés résultant d'une ou plusieurs mutations.
- Surexpression de la cible.
- Diminution de la concentration intracellulaire en antifongique par phénomène d'efflux actif résultant de la surexpression des transporteurs..

Résistance croissante d'*Aspergillus fumigatus* aux triazolés



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et
maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses 45 (2013) 139–145

General review

Azole resistant *Aspergillus fumigatus*: An emerging problem

Résistance aux azolés chez *Aspergillus fumigatus*: un problème émergent

L. Lelièvre^{a,*}, M. Groh^a, C. Angebault^{b,c}, A.-C. Maheraoui^a, E. Didier^a, M.-E. Bougnoux^{b,c}



**Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*:
a growing public health concern**

Edith Vermeulen^a, Katien Lagrou^{a,b}, and Paul E. Verweij^c

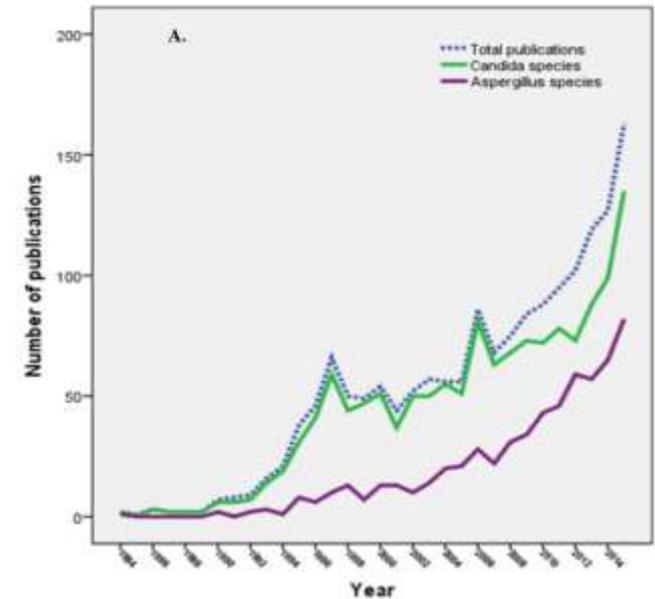
REVIEW

10.1111/1469-0691.12513

Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*

M. C. Arendrup

Unit of Mycology and Parasitology, Department Microbiology and Infection Control, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark



**Azolés : traitement de première
ligne dans l'aspergillose,**



19^e JNI, Nantes, du 13 au 15 juin 2018

Résistance et fongicides

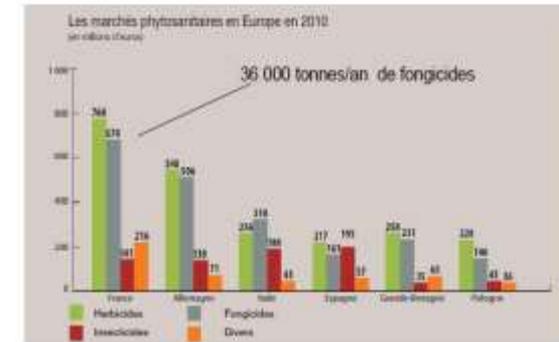
L'hypothèse actuelle

Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a side-effect of environmental fungicide use?

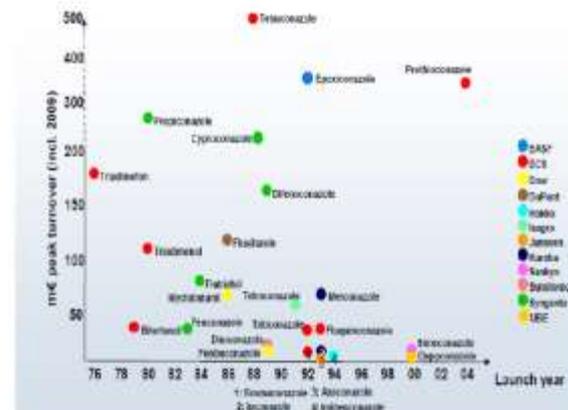
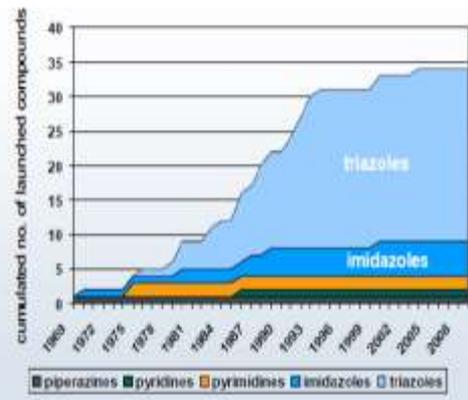
Paul E. Verweij, Eveline Smeekens, Ger H. J. Kema, Ernesto Melkano, Willem J. G. Meekers

Au moins cinq composés inhibiteurs de la stérol 14 α -déméthylase de la famille des triazolés, autorisés aux Pays-Bas entre 1990 et 1996:

- propioconazole,
- tébuconazole,
- époxiconazole
- et difénoconazole.



35 fongicides triazolés commercialisés entre 1976 et 2008

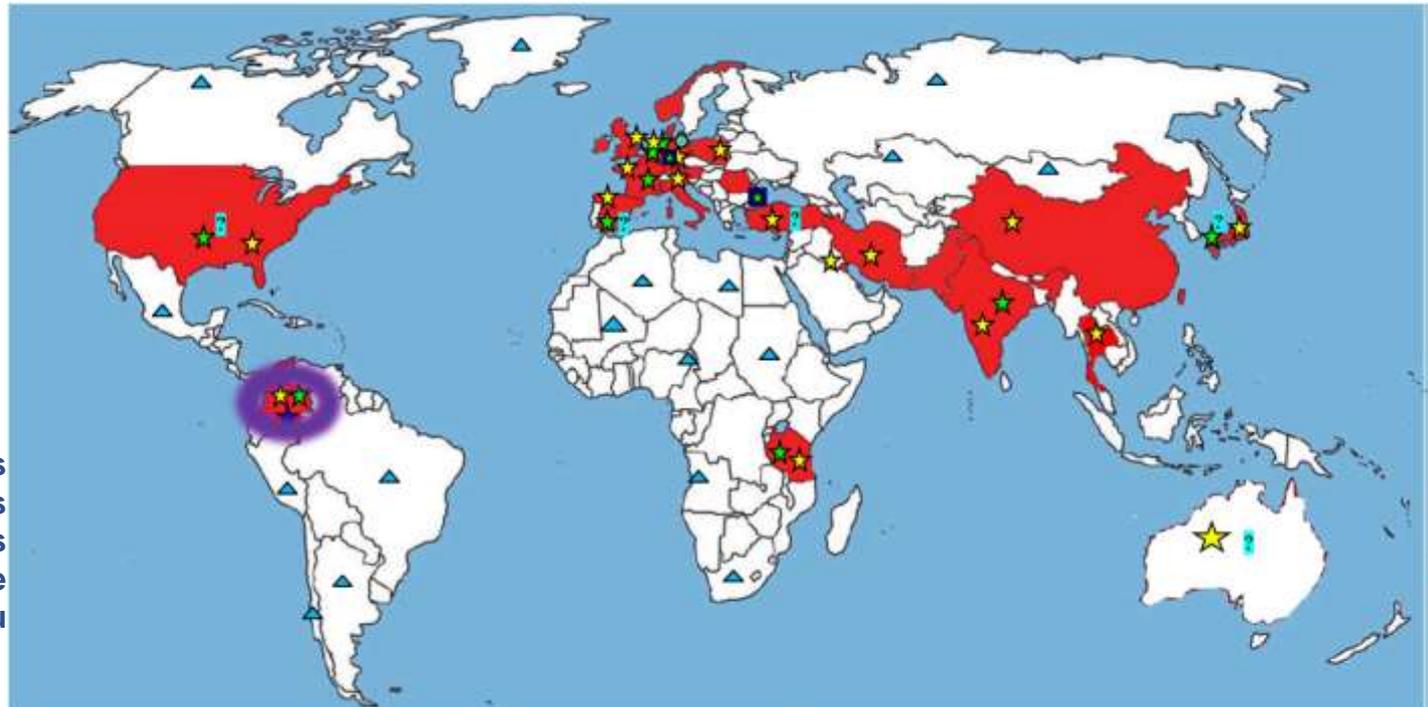


Résistance d'*Aspergillus fumigatus* aux triazolés

Plusieurs souches avec *cyp51A* de type sauvage (*wild type*):
Quel est le mécanisme de résistance aux azolés de ces souches?.

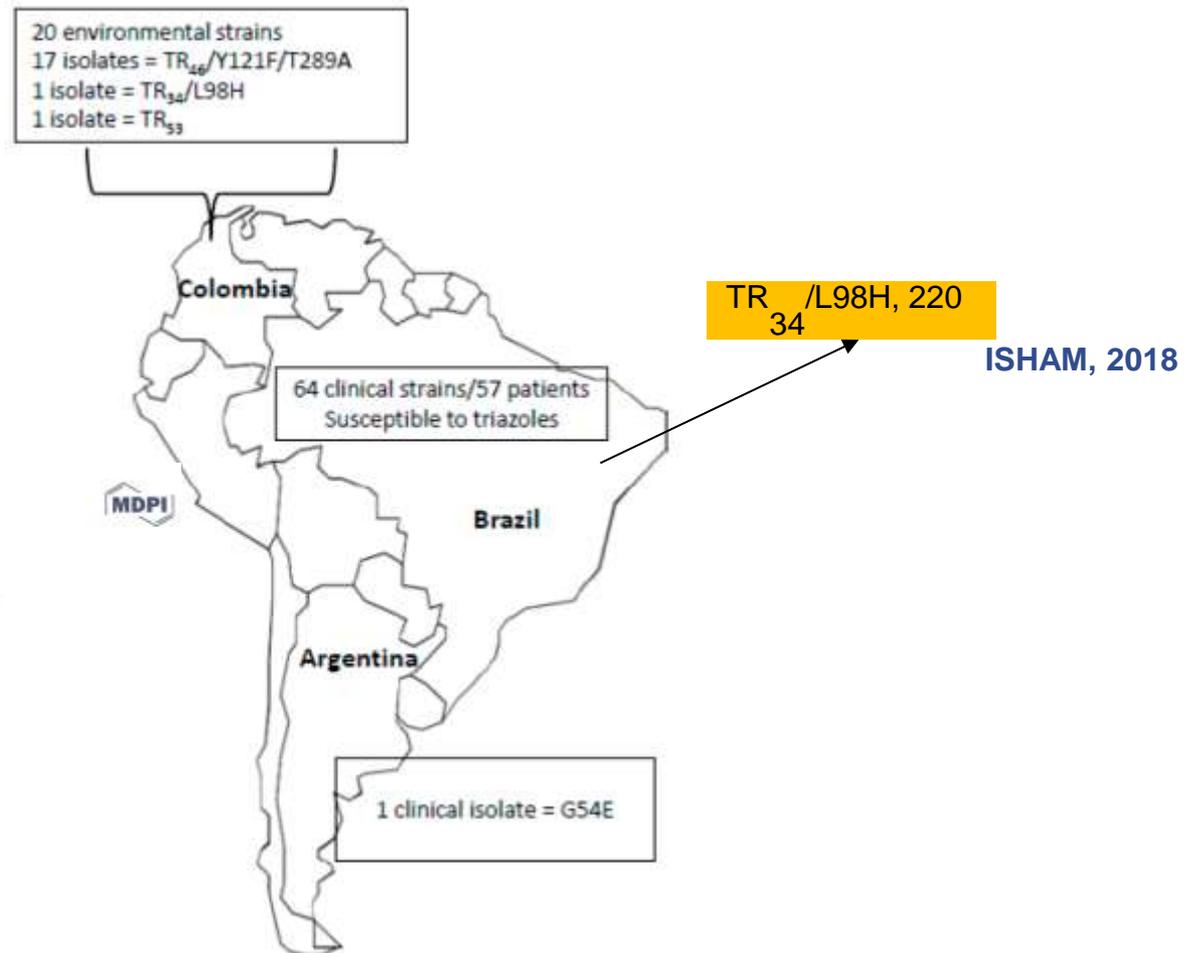
Pompes efflux, Hap E,
...

Mais la situation est plus complexe; il y a aussi dans l'environnement des mécanismes de résistance normalement liés au traitement : M220I, G54E



★ TR₃₄/L98H ★ TR₄₀/Y121F/T289A ★ TR₅₃ ● M220I ■ G54A/E ▲ Région ou Pays par étudier

épidémiologie de la résistance d'azoles en Amérique Latine et des principaux mécanismes de résistance



Review
Global Aspects of Triazole Resistance in *Aspergillus fumigatus* with Focus on Latin American Countries

Sarah Santos Gonçalves



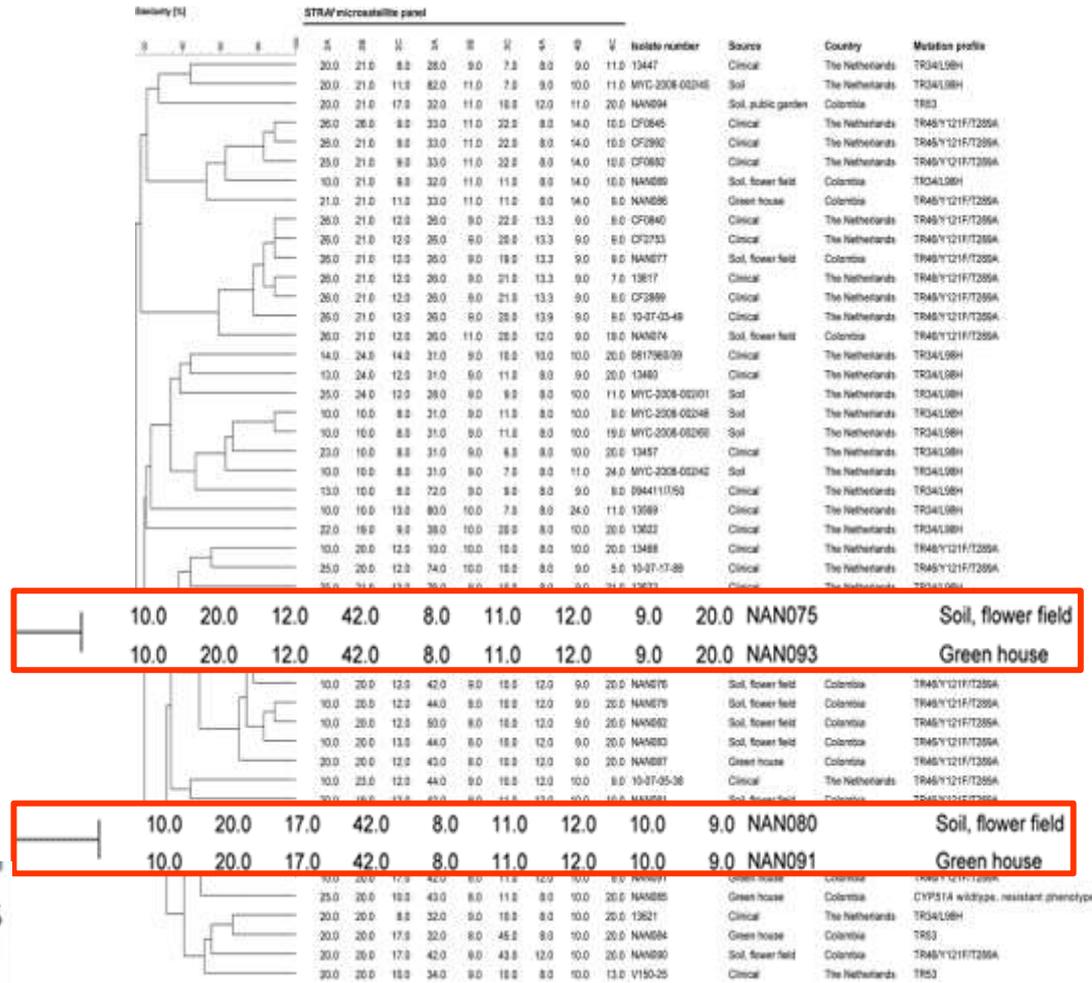
- Bogotá et Cundinamarca produisent 70% de fleurs en Colombie.

- Savane de Bogotá:
Extension: environ 1413 km carrés

Le tébuconazole et le difénoconazole sont largement utilisés dans l'industrie des fleurs.

Résistance d'*Aspergillus fumigatus* aux triazolés en Colombie

- Le génotypage des souches résistantes aux azolés a mis en évidence une grande diversité génotypique, quelque soit le mécanisme de résistance moléculaire.
- Les souches colombiennes TR₄₆/Y121F/T289A n'étaient génétiquement pas liées aux isolats cliniques et environnementaux néerlandais.
- Certains isolats prélevés dans les cultures de fleurs étaient génétiquement indiscernables d'autres souches recueillies dans les parterres de fleurs à la périphérie de Bogota, distants de quelques kilomètres



EMERGING INFECTIOUS DISEASES
Multiple Fungicide-Driven Alterations in Azole-Resistant *Aspergillus fumigatus*, Colombia, 2015

SCIENTIFIC REPORTS
Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* harboring TR₄₆/L98H, TR₄₆/Y121F/T289A and TR₅₃ mutations related to flower fields in Colombia

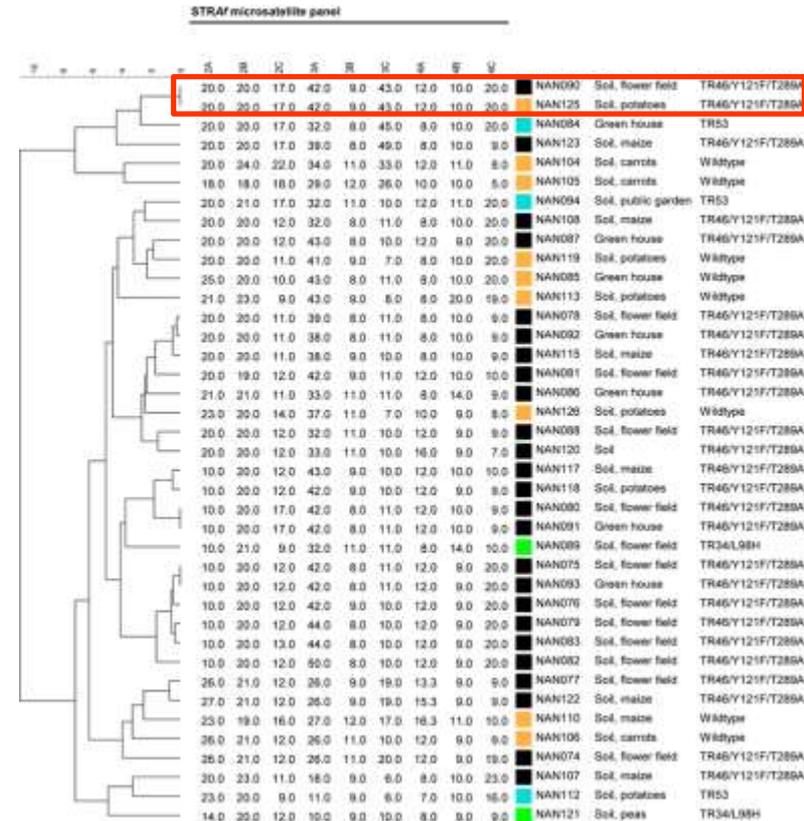
Résistance d'*Aspergillus fumigatus* aux triazolés en Colombie



8 TR₄₆/Y121F/T289A
 1 TR₄₆/L98H
 1 TR₃₄
 8 Wildtype

- 34 (56,6%) prélèvements positifs pour *A. fumigatus*
- Dans 15 prélèvements, des souches (n = 18) poussent sur agar supplémenté par itraconazole ou voriconazole.

Resistance présente dans l'agriculture diversité et génotypage comme avec l'horticole



Résistance d'*Aspergillus fumigatus* aux triazolés en Colombie

L'analyse chromatographique a montré **pour la première fois la présence de 4 fongicides triazolés (tébuconazole, tétraconazole, penconazole et difénoconazole) dans les mêmes échantillons où les souches résistantes avaient été isolées**. Ceci augmente la suspicion d'une association entre utilisation des fongicides et propagation de la résistance d'*A. fumigatus* dans la floriculture, élément encore manquant dans l'argumentaire.

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* harboring TR₃₄/L98H, TR₄₆/Y121F/T289A and TR₅₃ mutations related to flower fields in Colombia

Received: 11 August 2016

Accepted: 21 February 2017

Published: 30 March 2017

Carlos Álvarez-Moreno^{1,2,3}, Rose-Anne Lavergne^{1,4}, Ferry Hagen⁵, Florent Morio^{1,4}, Jacques F. Meis^{1,6} & Patrice Le Pape^{1,4}

Résistance d'*Aspergillus fumigatus* aux triazolés en Colombie

- Ce phénomène de résistance acquise est lié à l'utilisation intensive et croissante des fongicides azolés dans l'horticulture et le secteur agricole.
- A souligner que l'altération TR₄₆/Y121F/T289A est associée à une résistance de haut niveau au voriconazole et à l'isavuconazole, traitements de première ligne pour les patients atteints d'aspergillose invasive.

Devrions-nous faire des programmes de contrôle des fongicides dans l'agriculture? Supprimer des molécules?

Des programmes robustes de *stewardship* des antifongiques qui intègrent des diagnostics rapides, une surveillance thérapeutique des médicaments et des équipes d'intervention clinique sont nécessaires pour vaincre la résistance aux médicaments en clinique.

Remerciements



Département de parasitologie et mycologie médicale – EA1155
Laboratoire de parasitologie CHU de Nantes
Universidad Nacional
Clinicas ColSanitas
Hospital Universitario San Ignacio

