



Government of Canada Gouvernement du Canada

Rapport final d'évaluation préalable sur la souche ATCC 9950 de *Candida utilis*

**Environnement et Changement climatique Canada
Santé Canada**

Mai 2016

Canada

N° de cat. : En14-249/2016F-PDF
ISBN 978-0-660-05036-2

Le contenu de cette publication ou de ce produit peut être reproduit en tout ou en partie, et par quelque moyen que ce soit, sous réserve que la reproduction soit effectuée uniquement à des fins personnelles ou publiques mais non commerciales, sans frais ni autre permission, à moins d'avis contraire.

On demande seulement :

- de faire preuve de diligence raisonnable en assurant l'exactitude du matériel reproduit;
- d'indiquer le titre complet du matériel reproduit et l'organisation qui en est l'auteur;
- d'indiquer que la reproduction est une copie d'un document officiel publié par le gouvernement du Canada et que la reproduction n'a pas été faite en association avec le gouvernement du Canada ni avec l'appui de celui-ci.

La reproduction et la distribution à des fins commerciales est interdite, sauf avec la permission écrite de l'auteur. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec l'informathèque d'Environnement et Changement climatique Canada au 1-800-668-6767 (au Canada seulement) ou 819-997-2800 ou par courriel à ec.enviroinfo.ec@canada.ca.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de l'Environnement et Changement climatique, 2016.

Also available in English

Sommaire

Conformément à l'alinéa 74b) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE], la ministre de l'Environnement et du Changement climatique et la ministre de la Santé ont procédé à une évaluation préalable de la souche ATCC 9950 de *Candida utilis*.

La souche ATCC 9950 de *C. utilis* est une levure qui a des caractéristiques en commun avec d'autres souches de l'espèce *C. utilis*. *C. utilis* peut s'adapter à diverses conditions et prospère dans le sol et dans l'eau. Il existe plusieurs utilisations possibles de *C. utilis* dans les secteurs industriel, commercial, agricole et de la consommation. Ces utilisations comprennent la production d'aliments, d'aliments pour le bétail, d'agents biochimiques utilisés dans les cosmétiques et les médicaments thérapeutiques, et pour la biorestauration et le traitement des eaux usées.

C. utilis a un historique établi d'utilisation en tant que supplément dans les régimes alimentaire des secteurs de l'aquaculture, des porcs, de la volaille et du bétail. Deux incidents d'infection chez les vertébrés ont été attribués à *C. utilis*. Dans les deux cas, les animaux touchés avaient des conditions préexistantes et les infections ont été traitées efficacement à l'aide d'antifongiques. Aucun rapport dans la littérature n'a révélé des effets importants de *C. utilis* dans les plantes terrestres ou aquatiques ou chez les invertébrés. Certaines souches de *C. utilis* ont des propriétés anti-algues, antibactériennes et antifongiques qui permettent son utilisation comme agent de lutte biologique contre les micro-organismes nuisibles.

Bien que *C. utilis* ait également été largement utilisée dans l'industrie alimentaire, la fréquence des infections humaines liées à *C. utilis* est extrêmement faible. Aucune infection humaine n'a été signalée concernant la souche ATCC 9950 de *C. utilis* inscrite à la *Liste intérieure*, toutefois, certaines souches de *C. utilis* peuvent agir en tant qu'agents pathogènes opportuniste chez les personnes sensibles, en particulier celles dont le système immunitaire est affaibli ou qui présentent une condition médicale sous-jacente.

La présente évaluation prend en compte les caractéristiques de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* susmentionnées à l'égard des effets sur la santé humaine et l'environnement associés à l'utilisation des produits commerciaux et de consommation et des procédés industriels visés par la LCPE, notamment les rejets dans l'environnement par l'entremise de flux de déchets et l'exposition humaine fortuite par l'intermédiaire des milieux naturels. Une conclusion établie en vertu de la LCPE à l'égard de cet organisme vivant n'empêche pas l'évaluation des produits obtenus contenant la souche ATCC 9950 de *C. utilis* comme le prévoit la *Loi sur les aliments et drogues*, et n'a pas d'incidence sur cette évaluation. La souche ATCC 9950 de *C. utilis* a été inscrite à la *Liste intérieure* aux fins d'utilisation dans l'industrie alimentaire. Afin de mettre à jour les renseignements sur les utilisations actuelles, le gouvernement a lancé une enquête pour la collecte obligatoire de

renseignements en vertu de l'article 71 de la LCPE [avis en vertu de l'article 71], qui a été publiée dans la Partie I de la *Gazette du Canada* le 3 octobre 2009. Les renseignements fournis en réponse à l'avis indiquaient que la souche ATCC 9950 de *C. utilis* a été importée au Canada en 2008 aux fins d'utilisation dans la production et la préparation des aliments. Aucune utilisation dans les produits de consommation n'a été signalée au Canada.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, la souche ATCC 9950 de *C. utilis* présente un faible risque d'effets nocifs sur les organismes et sur l'intégrité globale de l'environnement. On conclut que la souche ATCC 9950 de *C. utilis* ne satisfait pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la LCPE, car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

À la lumière des renseignements contenus dans la présente évaluation préalable, on conclut que la souche ATCC 9950 de *C. utilis* ne satisfait pas aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE, car elle ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Table des matières

Sommaire	ii
Introduction.....	vii
Décisions d'autorités compétentes sur le plan national et international.....	ix
Échelle nationale.....	ix
Échelle internationale	ix
Évaluation du danger	10
1.1 Caractérisation de la levure <i>Candida utilis</i>	10
1.1.1 Identification taxonomique et historique de la souche.....	10
1.2 Propriétés biologiques et écologiques.....	15
1.2.1 Présence naturelle	15
1.2.2 Conditions de croissance	16
1.2.3 Cycle des éléments nutritifs	18
1.2.4 Lutte biologique.....	18
1.2.5 Biosorption des métaux.....	19
1.2.6 Susceptibilité aux agents antifongiques et chimiques	19
1.2.7 Caractéristiques pathogènes et toxigènes	20
1.3 Effets	23
1.3.1 Environnement.....	23
1.3.2 Humains	26
1.4 Gravité du danger	27
Évaluation de l'exposition	28
2.1 Sources d'exposition	28
2.2 Caractérisation de l'exposition	29
2.2.1 Exposition de l'environnement	29
2.2.2 Exposition humaine.....	31
Caractérisation des risques	31
Conclusion.....	33
Références	34
Annexes	47
Annexe A : Caractérisation de la souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i>	47

Liste des tableaux

Tableau 1-1 : Propriétés morphologiques de la souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i>	11
Tableau 1-2 : Propriétés biochimiques de la souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i>	12
Tableau 1-3 : Propriétés moléculaires de la souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i> prévues à partir de séquences en aveugle	14
Tableau 1-4 : Concentrations inhibitrices minimales d'agents antifongiques pour la souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i>	20
Tableau A-1 : Croissance de la souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i> sur divers milieux et à des températures variées.....	48

Liste des figures

Figure 1-1 : Analyse de l'ester méthylique d'acide gras (EMAG) de la souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i> à l'aide de la base de données des levures MIDI YST28 ...	13
Figure 1-2 : Analyse phylogénique de certaines espèces <i>Candida</i> fondée sur l'alignement des séquences ITS1 et ITS2 des gènes d'ARNr 18S et 28S	14
Figure 1-3 : Persistance de la souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i> , selon les analyses de la PCR quantitative de l'ADN du sol extractible	16
Figure A-1 : Photomicrographies montrant la croissance différentielle de a) souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i> et b) souche SC5314 de <i>C. albicans</i> sur gélose à la farine de maïs Tween 80 à 37 °C pendant 72 heures	47
Figure A-1 : Photomicrographie montrant des modèles de croissance différentielle de a) souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i> et b) souche SC5314 de <i>C. albicans</i> sur	47

Introduction

Conformément à l'alinéa 74b) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE), la ministre de l'Environnement et du Changement climatique et la ministre de la Santé sont tenues de procéder à l'évaluation préalable des organismes vivants ajoutés à la Liste intérieure en vertu de l'article 105 de la Loi, afin de déterminer si lesdits organismes présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine [d'après les critères énoncés à l'article 64 de la LCPE]¹. La souche ATCC 9950 de *Candida utilis* a été ajoutée à la *Liste intérieure des substances* en vertu du paragraphe 25(1) de la LCPE (1988) et du paragraphe 105(1) de la LCPE parce qu'elle a été fabriquée ou importée au Canada entre le 1^{er} janvier 1984 et le 31 décembre 1986 et qu'elle a pénétré ou a été rejetée dans l'environnement sans être assujettie à la LCPE ou à toute autre loi fédérale ou provinciale.

La présente évaluation préalable tient compte des renseignements sur les risques tirés du domaine public et de données de recherche non publiées, ainsi que des commentaires d'examineurs scientifiques. Les renseignements liés à l'exposition ont aussi été obtenus à partir du domaine public et des renseignements découlant de l'avis obligatoire relatif à l'article 71 de la LCPE publié le 3 octobre 2009 dans la Partie I de la *Gazette du Canada*. De plus amples précisions concernant la méthode d'évaluation des risques utilisée sont accessibles dans le « [Cadre d'évaluation scientifique des risques liés aux micro-organismes réglementés en vertu de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement \(1999\)](#) » (Environnement Canada et Santé Canada, 2011).

Dans le présent rapport, les données propres à la souche ATCC 9950 de *C. utilis* inscrite sur la *Liste intérieure des substances* sont ainsi indiquées. Les données propres à la souche contiennent des renseignements provenant des sources suivantes : les données du proposant, l'American Type Culture Collection (ATCC) ainsi que des données non publiées produites par les chercheurs scientifiques de Santé Canada² et d'Environnement Canada³. Lorsque les données propres à une souche n'étaient pas disponibles, des données de substitution provenant de recherches documentaires ont été utilisées. Lorsqu'il y a lieu, les recherches documentaires sur l'organisme comprenaient ses synonymes ainsi que ses noms communs et périmés. Les organismes de substitution sont identifiés dans chaque cas au niveau taxonomique fourni par la source. Les recherches documentaires ont

¹ La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE est basée sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine liés à l'exposition dans l'environnement en général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s'y limiter, l'exposition par l'air, l'eau et l'utilisation de produits contenant la substance. Une conclusion établie en vertu de la LCPE peut ne pas être pertinente à une évaluation, qu'elle n'empêche pas non plus, par rapport aux critères définis dans le *Règlement sur les produits contrôlés*, qui fait partie d'un cadre réglementaire pour le Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à être utilisés au travail.

² Essais dirigés par le Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale de Santé Canada.

³ Essais réalisés par la Division des méthodes biologiques d'Environnement Canada.

été effectuées à l'aide de bases de données de publications scientifiques (SCOPUS, CAB Abstracts et PubMed du NCBI), de recherches sur le Web, et de termes de recherche clés afin de cerner les dangers pour la santé humaine et l'environnement. Les renseignements déterminés jusqu'en juin 2014 ont été pris en compte afin d'être inclus dans le présent rapport d'évaluation préalable.

Décisions d'autorités compétentes sur le plan national et international

Échelle nationale

L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) a inscrit *C. utilis* (en tant qu'espèce) au groupe de risque 1 pour les humains et les animaux terrestres (communication personnelle, ASPC, 2014).

L'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) ne considère pas *C. utilis* comme un phytoravageur réglementé au Canada (communication personnelle, ACIA, 2014). En outre, les aliments à ingrédient unique contenant de la levure de torula déshydratée (nom commun pour *C. utilis*) sont exemptés de l'exigence liée à l'enregistrement en vertu de la Partie I de l'annexe IV du *Règlement sur les aliments* (ACIA, 2014).

C. utilis est inscrite en tant que levure de torula séchée.

Échelle internationale

En 2013, la Food and Drug Administration des États-Unis (USFDA), en vertu de l'article 172.896 du Code of Federal Regulations, a permis d'utiliser la *C. utilis* séchée (également connue sous le nom de levure de torula) en tant qu'additif alimentaire pour la consommation humaine, à condition que la quantité totale d'acide folique de la levure ne dépasse pas 0,04 mg/g de levure (USFDA, 2013).

1. Évaluation du danger

1.1 Caractérisation de la levure *Candida utilis*

1.1.1 Identification taxonomique et historique de la souche

Nom binomial	<i>Candida utilis</i> (<i>C. utilis</i>)
Désignation taxonomique	
Règne	Champignons
Embranchement	Ascomycota
Sous-embranchement	Saccharomycotina
Catégorie	Saccharomycetes
Ordre	Saccharomycetidae
Famille	<i>Saccharomycetales</i>
Genre	<i>Candida</i>
Espèce	<i>utilis</i> (Henneberg) Lodder et Kreger-van Rij (1952)
Souche	ATCC 9950 (équivalent à NRRL Y-900, CSB 5609, DSM 2361, NBRC 0988)

Noms périmés : *Torula utilis* (Henneberg), *Saccharomyces jadinii* (Sartory, R. Sartory, Weill et J. Meyer), *Torulopsis utilis* (Henneberg) Lodder var. *utilis*

Forme imparfaite de : *Hansenula jadinii* (Sartory, R. Sartory, Weill et J. Meyer), *Pichia jadinii* (Sartory *et al.*) Wickerham, *Lindnera jadinii* (A. et R. Satory, Weill et J. Meyer), *Cyberlindnera jadinii* (R. Sartory, R. Sartory, Weill et J. Meyer).

C. utilis est un ascomycète asexué non filamenteux. Il s'agit de la forme asexuée (imparfaite) de *Pichia* (*Hansenula*, *Cyberlindnera*) *jadinii* (Kurtzman *et al.*, 1979; Yamada *et al.*, 1995). Quel que soit l'état de reproduction, les noms *P. jadinii* et *C. utilis* ont été utilisés comme synonymes dans de nombreuses publications (Kurtzman, 1988; Barnett, 2004).

Noms communs : levure de torula, levure fourragère

Historique de la souche

D'après la ARS Culture Collection du Department of Agriculture des États-Unis, l'organisme a été initialement isolé à partir d'aliments pour animaux (USDA ARS, 2014). Elle a été déposée à la USDA ARS Culture Collection (NRRL) en tant que

NRRL Y-900 et à l'American Type Culture Collection sous le numéro d'enregistrement ATCC 9950. La souche a aussi été déposée dans diverses souchothèques avec l'une des désignations suivantes : CCRC 20325, IFO 0988, NCYC 707, NRCC 2721, VTT C-78085.

1.1.1.2 Caractéristiques phénotypiques et moléculaires

Le genre *Candida* compte plus de 150 espèces (Barnett *et al.*, 2000; Dorko *et al.*, 2000). À l'exception de *C. glabrata* et de *C. krusei*, presque toutes les espèces *Candida* pathogènes, y compris *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, et *C. parapsilosis*, appartiennent à une seule variante *Candida* caractérisée par la traduction unique de codons CUG comme sérine plutôt que leucine (Butler *et al.*, 2009). *C. utilis*, par ailleurs, fait partie d'une variante distincte des autres levures *Candida*, y compris celles qui sont couramment associées à des maladies humaines (Buerth *et al.*, 2011; Tomita *et al.*, 2012).

L'objectif de la présente section est de décrire les méthodes qui peuvent être utilisées pour faire la distinction entre *C. utilis* et d'autres espèces *Candida*, en particulier *C. albicans* qui est une levure intestinale commensale chez les humains, mais qui est également la cause la plus courante d'infections fongiques opportunistes. Une approche polyphasique est importante pour générer une identification taxonomique solide qui permet la différenciation claire entre *C. utilis* et les espèces pathogènes étroitement reliées de *Candida*.

En milieu clinique, les méthodes d'identification rapide à base de cultures en fonction de paramètres biochimiques et métaboliques, comme *Candida* ID, API *Candida*, API 20C, API ID 32C, système VITEK et RapID Yeast Plus (Barnett *et al.*, 2000; Fricker-Hidalgo *et al.*, 2001; Hata *et al.*, 2007; Verweij *et al.*, 1999) sont souvent utilisés pour l'identification diagnostique de levures *Candida* et d'autres levures pertinentes sur le plan clinique.

Les propriétés phénotypiques comparant la souche ATCC 9950 de *C. utilis* avec *C. albicans* sont résumées dans les tableaux 1-1 et 1-2. La morphologie de *C. utilis* sur une gélose chromogène, une gélose à la farine de maïs Tween 80 et dans un essai en tube germinatif est distinctement différente (tableau 1-1).

Tableau 1-1 : Propriétés morphologiques de la souche ATCC 9950 de *C. utilis*

Caractéristique	Souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i> (Souche inscrite sur la LIS) ^a	Souche ATCC MYA-2786 de <i>C. albicans</i> (équivalent à SC5314) ^a
Gélose chromogène	Circulaire, rose, brillante	Circulaire, verte, lisse
Gélose à la farine de maïs Tween 80	Filaments pseudo-mycéliens Aucune chlamydospore	Hyphes Chlamydospores

Essai en tube germinatif	Négatif	Positif
Gélose de Czapek	3 mm de diamètre, circulaire, entière, aplatie-convexe, blanc/blanc cassé, humide, opaque	1 mm de diamètre, circulaire, entière, aplatie-convexe, blanc/blanc cassé, opaque

^a Données non publiées générées par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada. Se reporter à la figure A-1 de l'annexe A pour la croissance sur gélose à la farine de maïs Tween et au tableau A-1 pour la croissance sur différents milieux à des températures diverses

Contrairement à *C. albicans*, *C. utilis* ne forme pas de chlamydospores (Kondo *et al.*, 1995; NCYC, 2014) [voir la figure A-1] qui, lorsqu'elles sont présentes dans *C. albicans*, se développent aux extrémités réelles des hyphes. La présence de chlamydospores constitue la base d'une méthode d'identification présumée rapide d'infection par des espèces *Candida* : essai en tube germinatif (Sheppard *et al.*, 2008).

Contrairement aux hyphes réels observés dans *C. albicans*, *C. utilis* (y compris la souche ATCC 9950) produit seulement de simples filaments pseudo-mycéliens (Kurtzman *et al.*, 1979) [se reporter à la figure A-1]. Sur le plan structurel, les hyphes sont plus étroits et plus uniformes que les bourgeons pseudohyphaux, qui ont une constriction entre les cellules mère et fille (examiné dans Sudbery *et al.*, 2004).

Tableau 1-2 : Propriétés biochimiques de la souche ATCC 9950 de *C. utilis*

Caractéristique	Souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i> (inscrite sur la LIS)	Souche ATCC MYA-2786 de <i>C. albicans</i> (équivalent à SC5314)
Croissance à 37 °C sur YPD	Oui (CBS-KNAW, 2014)	Oui (Thewes <i>et al.</i> , 2008)
Croissance à 42 °C sur YPD	Non (CBS-KNAW, 2014)	Oui (Lorenz et Fink, 2001)
Effet Crabtree (production d'éthanol dans des conditions aérobies)	Négatif (Tomita <i>et al.</i> , 2012)	Négatif (Helmerhorst <i>et al.</i> , 2006)
Assimilation de tréhalose	Négative ^a	Positive ^a
Assimilation de maltose	Négative ^a	Positive ^a
Assimilation de saccharose	Positive ^a	Positive ^a
Assimilation de L-rhamnose	Négative (Kurtzman <i>et al.</i> , 1979)	Négative (CBS-KNAW, 2014)

^a Données non publiées générées par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada.

L'analyse de la composition des acides gras, illustrée à la figure 1-1, a été réalisée par les scientifiques de Santé Canada sur la souche ATCC 9950 de *C. utilis* à l'aide de GC-FAME et du système d'identification microbienne MIDI Sherlock^{MD}.

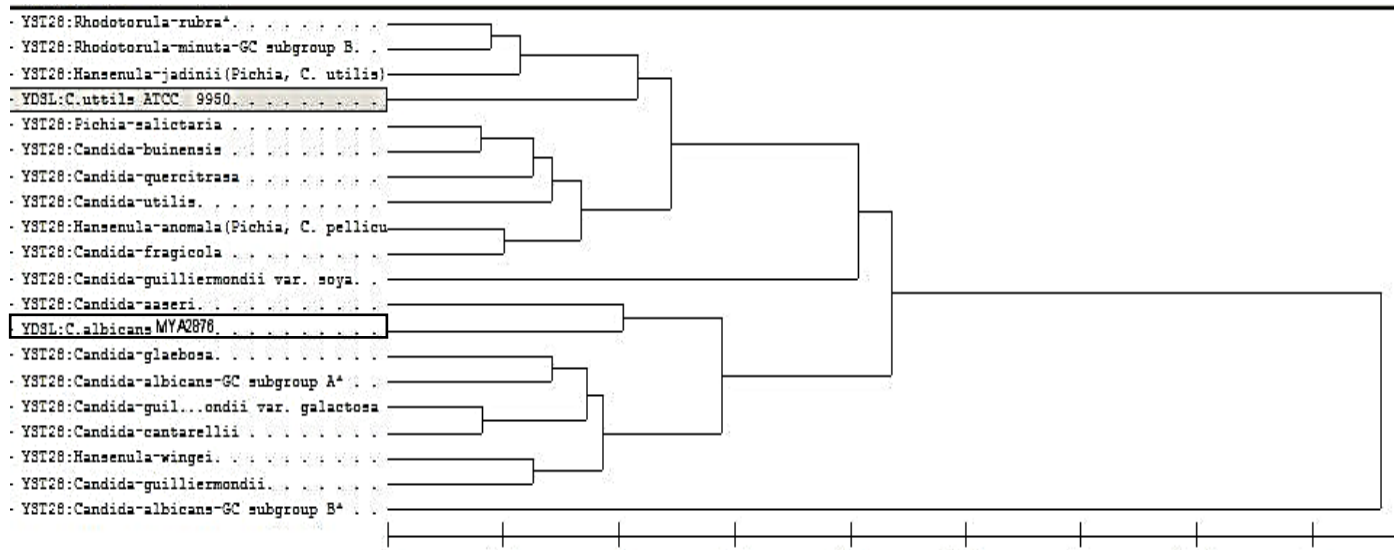


Figure 1-1 : Analyse de l'ester méthylique d'acide gras (EMAG) de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* à l'aide de la base de données des levures MIDI YST28

D'après la composition des acides gras cellulaires, la souche ATCC 9950 de *C. utilis* inscrite sur la LIS n'est pas directement liée à *C. albicans*. De la même manière, Singh *et al.* (2010) ont démontré que *C. utilis* a un profil phospholipide très propre par rapport à *C. albicans* à l'aide de la spectrométrie de masse en tandem avec ionisation par électrobulbation.

Le protéome sécrété de la souche ATCC 9950 de *C. utilis*, cultivée dans un milieu de DD, a été analysée par Buerth *et al.* (2011) à l'aide de la spectroscopie de masse. En tout, 37 protéines ont été identifiées et comparées au protéome sécrété de *Saccharomyces cerevisiae*, *C. albicans* et *C. glabrata*. La plupart des protéines sécrétées de la souche ATCC 9950 de *C. utilis*, notamment les glucanases, la glucanosyltransférase, la transglycosylase de la chitine et la thiorédoxine, sont homologues et fonctionnent de façon similaire à celles sécrétées par *C. albicans* et *C. glabrata*. Ces protéines sont utilisées pour la formation et le maintien de la paroi cellulaire et la réaction au stress. D'autres sont propres à la souche ATCC 9950 de *C. utilis*, et leur présence pourrait être utile dans le cadre de son identification. Elles comprennent des protéines associées au métabolisme du carbone et à l'assimilation de nitrates, notamment l'invertase et l'asparaginase, respectivement (Buerth *et al.*, 2011). Les protéines liées à la pathogénicité de *C. albicans*, notamment les protéases aspartiques et les protéines Op4, n'ont pas été décelés dans la souche ATCC 9950 de *C. utilis* (Buerth *et al.*, 2011). Pour obtenir de plus amples renseignements sur le rôle de ces protéines dans la pathogénicité, se reporter à la section 1.2.9.

Les analyses phylogénétiques ont été réalisées par les scientifiques de Santé Canada en 2013 sur la souche ATCC 9950 de *C. utilis* et des espèces *Candida* cliniquement significatives à l'aide des séquences génétiques de l'ARNr 28S et 18S de *Candida* accessibles au public et sur des séquences de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* générées à l'interne. Le dendrogramme ainsi obtenu (figure 1-2) montre la divergence entre la souche ATCC 9950 de *C. utilis* et les espèces *Candida* pathogènes, telles *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis* et

C. parapsilosis et, dans une moindre mesure, *C. glabrata*. Cette constatation est cohérente avec d'autres publiées dans les revues scientifiques (Buerth *et al.*, 2011; Tomita *et al.*, 2012).

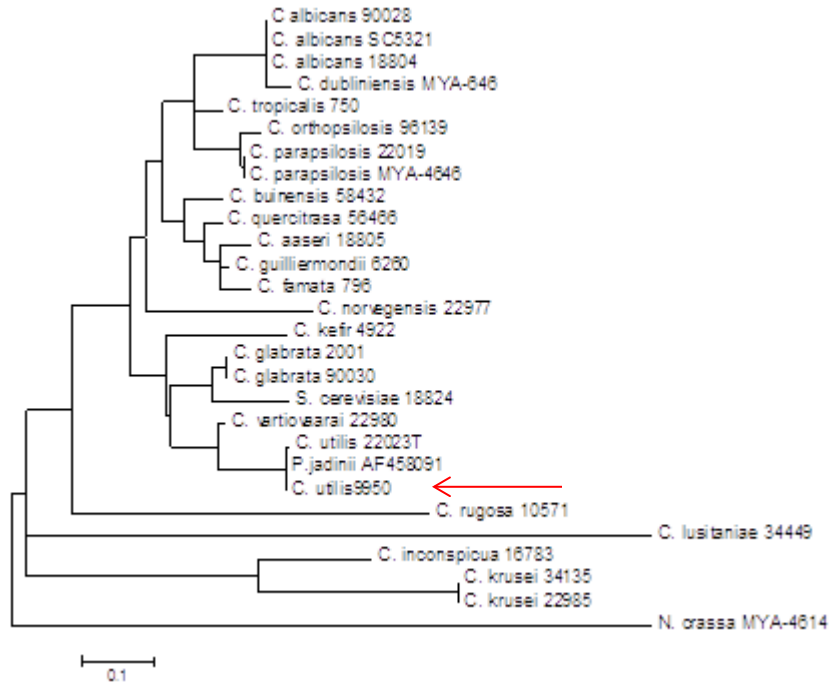


Figure 1-2 : Analyse phylogénique de certaines espèces *Candida* fondée sur l'alignement des séquences ITS1 et ITS2 des gènes d'ARNr 18S et 28S

Le génome de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* a été séquencé par Buerth *et al.* (2011) et Tomita *et al.* (2012). La composition génomique déterminée à partir de la séquence en aveugle déterminée par Tomita *et al.* (2012) est résumée dans le tableau 1-3.

Tableau 1-3 : Propriétés moléculaires de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* prévues à partir de séquences en aveugle

Caractéristique	Souche ATCC 9950 de <i>C. utilis</i> ^a
Taille du génome	14,6 Mb
Nombre de gènes prévu	8 864
Chromosomes assemblés	13
Chromosomes non cartographiés	1
Taux de GC	45,36
Encodage (%)	59,2
Gènes d'ARNt	191
Gènes d'ARNr	27
Ploïdie	Tétraploïde
Numéros d'enregistrement des séquences génomiques	BAEL01000001 – BAEL01001163

^a Adapté de Tomita *et al.* (2012)

La grande sous-unité (LSU) D2 de l'ADNr et les régions ITS1-5.8S et ITS2 de l'ADNr de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* ont été séquencées par les chercheurs de Santé Canada à l'aide des méthodes de Chen *et al.* (2000) et de Ciardo *et al.* (2006) et ont été utilisées comme séquence d'interrogation par rapport à la base de données fongiques de l'Applied BioSystems Microseq et aux bases de données sur l'ADN du National Center for Biotechnology Information (NCBI) au moyen du Basic Local Alignment Search Tool (BLAST). À l'aide de la séquence de la région de la LSU D2 aux fins de comparaison dans la base de données MicroSeq, la souche ATCC 9950 de *C. utilis* est 99,8 % homologue à son téléomorphe *Pichia jadinii* (souche type ATCC 18201). Les alignements de séquence à l'aide du BLAST du NCBI des régions ITS1-5.8S et ITS2 de l'ADNr indiquent une homologie de l'ADNr de 95 % et de 100 % à la souche type de *P. jadinii*.

Parmi les autres techniques moléculaires qui peuvent être utilisées pour compléter les méthodes phénotypiques et pour distinguer de façon fiable les espèces étroitement apparentées *Candida*, mentionnons :

- Test réalisé à l'aide de techniques de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) au moyen d'amorces fongiques universelles et de sondes propres aux espèces ciblant la région ITS2 (Elie *et al.*, 1998)
- Séquençage de l'ARNr 18S provenant d'espèces ayant des phénotypes caractéristiques, notamment la production d'ubiquinone (Suzuki et Nakase, 2002)
- Typage génomique multilocus (MLST) des gènes domestiques (examiné dans Spampinato et Leonardi, 2013; Bougnoux *et al.*, 2004; Odds et Jacobsen, 2008; Tavanti *et al.*, 2005)
- Polymorphisme de longueur des microsatellites de courtes séquences répétées en tandem (Botterel *et al.*, 2001; Enache-Angoulvant *et al.*, 2010; Garcia-Hermoso *et al.*, 2010; L'Ollivier *et al.*, 2012; Tavanti *et al.*, 2003)

À l'heure actuelle, les méthodes publiées ne permettent pas de faire la distinction entre les différentes souches de *C. utilis*.

1.2 Propriétés biologiques et écologiques

1.2.1 Présence naturelle

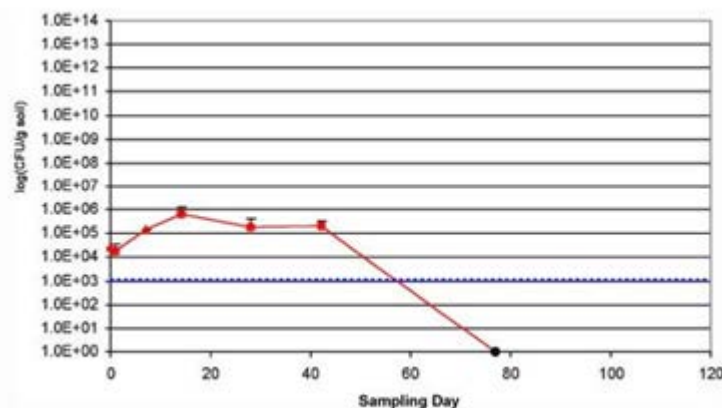
Des souches environnementales de *C. utilis* ont été isolées à partir de divers emplacements géographiques et habitats, notamment :

- phyllosphère du halophyte *Halocnemum strobilaceum* (type d'arbuste) dans le sol de la côte Sud du Koweït (Al-Mailem *et al.*, 2010);
- (Atuanya et Oseghe, 2006; Pan *et al.*, 2009; Zheng *et al.*, 2001);
- dans des lacs eutrophes à Olsztyn, en Pologne, à partir d'une profondeur de 30 cm et jusqu'à 4,5 m de la rive (Biedunkiewicz *et al.*, 2013),
- dans l'air (Pisman et Somova, 2003),
- dans l'eau de fonte de glaçons dans le Nord-Est de la Pologne (Biedunkiewicz et Ejdy, 2011),
- en puits profond à Qena, en Égypte (Mohawed, 1994)

- à l'usine de traitement des eaux usées d'hydrophyte à Nowa Słupia, en Pologne (Biedunkiewicz et Ozimek, 2009),
- dans le lixiviat de sites d'enfouissement, les floccs de boues activées et l'effluent du réacteur à fonctionnement discontinu des usines de traitement des eaux usées en Pologne (Szyłak-Szydłowski et Kornilłowicz-Kowalska, 2012), et
- dans les eaux usées provenant des usines de transformation de manioc au Nigeria (Arotupin, 2007).

La présence d'autres espèces de *Candida*, notamment *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. solani* et *C. zeylanoides*, dans les habitats aquatiques (p. ex. l'eau douce, les estuaires, l'eau marine, les eaux usées et l'eau polluée) a été mentionnée dans la documentation (Ahearn *et al.*, 1968; Buck, 1977; Buck et Bubucis, 1978; Cook et Schlitzer, 1981; Jones et Schmitt, 1978). Étant donné que la plupart des espèces de *Candida* sont considérées des levures intestinales commensales chez les humains, on a avancé l'hypothèse que leur isolement des milieux aquatiques découle probablement de la contamination par des excréments d'animaux ou d'humains (Ahearn *et al.*, 1968).

Une étude sur la persistance dans le sol de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* entreprise par Environnement Canada en 2005 a utilisé le polymorphisme de longueur de fragments amplifiés non codant propre à la souche pour estimer les changements en concentration du micro-organisme. L'étude a révélé que si elle est rejetée dans le sol à une densité initiale de 10^4 UFC/g de sol, la population de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* augmente en 15 jours et passe à une densité de 10^6 UFC/g de sol. La population persiste pendant une période allant jusqu'à 42 jours, puis descend à des concentrations inférieures à la limite de détection de 10^3 UFC/g de sol (figure 1-3) [communication personnelle, Beaudette, 2014].



-- indique la limite de détection de la PCR quantitative

Figure 1-3 : Persistance de la souche ATCC 9950 de *C. utilis*, selon les analyses de la PCR quantitative de l'ADN du sol extractible

1.2.2 Conditions de croissance

C. utilis est un anaérobie facultatif. Dans le cas des sucres, la fermentation ne se fait que dans des conditions anaérobies et la croissance est lente (Kurtzman *et al.*,

1979; Visser *et al.*, 1990; Franzblau et Sinclair, 1983; Ordaz *et al.*, 2001; Weusthuis *et al.*, 1994). Dans des conditions aérobies, aucune accumulation d'éthanol n'est observée (appelée l'effet Crabtree) [Kaliterna *et al.*, 1995; Tomita *et al.*, 2012].

La souche ATCC 9950 de *C. utilis* a une plage de températures de croissance allant de 10 °C à 39 °C, la croissance optimale étant observée à 35 °C (NCYC, 2014). La cinétique de croissance de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* dans différents milieux de croissance à différentes températures a été réalisée par Santé Canada et est présentée au tableau A-1 de l'annexe A.

C. utilis peut s'adapter à un vaste éventail de conditions et de substrats. L'espèce prospère dans les environnements riches en glucides comme le xylose, le pentose et l'hexose (Buerth *et al.*, 2011; Chakravorty *et al.*, 1962; Chang, 1985; Kurtzman *et al.*, 1979; Lee et Kyun Kim, 2001). *C. utilis*, y compris la souche ATCC 9950, est généralement cultivée sur des sous-produits contenant des sucres à l'état libre, tels que les déchets provenant de la fabrication de produits alimentaires et de boissons (Gold *et al.*, 1981).

C. utilis pousse également sur des acides organiques et des alcools. Une tendance à la croissance diauxique a été observée pour la souche CBS621 de *C. utilis* sur des mélanges de sucres et d'éthanol (Weusthuis *et al.*, 1994). Pendant la croissance sur des substrats de glucose et d'éthanol, les deux substrats sont utilisés simultanément, mais lorsque les levures sont en présence de mélanges de maltose et l'éthanol, ce dernier substrat est utilisé de préférence.

L'organisme prospère dans des milieux auxquels on ajoute des composés d'azote, notamment urée, sels d'ammonium, pyrimidine et divers acides aminés (Buerth *et al.*, 2011). *C. utilis* pousse bien également dans des environnements riches en soufre. Lorsqu'elle est cultivée pour la protéine d'organisme unicellulaire, *C. utilis* est souvent cultivée dans une liqueur au bisulfite provenant du traitement des pâtes et papiers (Gold *et al.*, 1981; Streit *et al.*, 1987).

Certaines souches de *C. utilis* peuvent se développer sur un vaste éventail d'hydrocarbures aliphatiques et aromatiques en tant que seules sources de carbone et d'énergie (Al-Mailem *et al.*, 2010).

Des souches de *C. utilis* qui ont été utilisées dans des procédés de fermentation industrielle ont été exposées à des fluctuations de température, de concentration en oxygène, de pression osmotique, de pH, de disponibilité d'éléments nutritifs et de sels. Les exemples suivants illustrent la mesure dans laquelle les souches de *C. utilis* tolèrent les fluctuations dans différents paramètres :

- La viabilité de la souche RD898 de *C. utilis* a diminué avec l'augmentation de la pression osmotique, où une pression osmotique de 15 à 26 MPa a provoqué une perte de 40 % de la population à 22 °C (Mille *et al.*, 2005);
- La souche HP-P1 de *C. utilis* a bien poussé dans des niveaux de salinité variant entre 1 et 2 m de NaCl, mais n'a pas toléré salinités de plus de 2 M NaCl (Al-Mailem *et al.*, 2010);
- La souche WSH 02–08 de *C. utilis* n'a pas été touchée par des extrêmes de pH de 5,5 à 10,5 (Nie *et al.*, 2005). La souche ATCC 60459 de *C. utilis*

a toléré des températures atteignant 50 °C en présence d'un rythme de type circadien du cycle lumière/obscurité; le taux de survie a nettement diminué dans l'obscurité constante (Lapena *et al.*, 2006). Les auteurs ont avancé l'hypothèse que le développement transitoire de la résistance à divers stress de cette souche pendant la phase de croissance stationnaire était en réaction à la génération d'espèces réactives à l'oxygène provoquée par la lumière; et

- Le métabolisme de la souche ATCC 60560 de *C. utilis* a été touché relativement vite à la suite d'une interruption de l'approvisionnement en air de 15 minutes (Vraná et Sobotka, 1989).

1.2.3 Cycle des éléments nutritifs

L'assimilation des nitrates est une caractéristique unique de *C. utilis* (Tomita *et al.*, 2012). La séquence génomique de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* a révélé l'existence d'une famille de gènes contigus d'assimilation de nitrates et de nitrites considérée responsable du phénotype d'assimilation de nitrates dans *C. utilis* (Tomita *et al.*, 2012).

La souche F87 de *C. utilis* peut contrôler l'eutrophisation en convertissant les éléments nutritifs tels que l'azote et le phosphore en protéines microbiennes, tout en bloquant en même temps la croissance de l'algue *Microcystis aeruginosa* (Kong *et al.*, 2013). Les auteurs ont établi que la souche F87 de *C. utilis* a été mieux en mesure d'absorber l'azote ammoniacal et le phosphore que *M. aeruginosa* dans l'eau, et la croissance de *M. aeruginosa* a été bloquée en raison de l'absence d'éléments nutritifs.

1.2.4 Lutte biologique

Diverses souches de *C. utilis* ont des propriétés antibactériennes et antifongiques qui sont exprimées soit par la sécrétion d'enzymes, soit par l'interaction avec d'autres micro-organismes :

- La souche PYCC 3671 de *C. utilis* a montré un phénotype de type killer « potentiel » contre un éventail d'espèces *Candida* et non *Candida* (Antunes et Aguiar, 2012);
- Lorsqu'elle est utilisée pour fermenter la biomasse de *Ecklonia cava* (algues brunes), La souche KCTC 11355 de *C. utilis* a présenté une propriété antibiotique contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (Eom *et al.*, 2013);
- La souche TISTR 5001 de *C. utilis*, en combinaison avec des extraits végétaux, a été utilisée comme fongicide contre la moisissure verte après la récolte sur les tangerines causée par *Penicillium digitatum* (Sukorinia *et al.*, 2013);
- À une concentration de 10⁸ UFC/mL, la souche MPPLY-001 de *C. utilis* seule ou en combinaison avec le chitosane a lutté efficacement contre la pourriture des tomates causée par *Alternaria alternata* et *Geotrichum candidum* (Sharma *et al.*, 2006);

- On a constaté qu'un consortium contenant *C. utilis* bloquait la maladie du feu bactérien causée par *Erwinia amylovora* chez les pommes (Martinez *et al.*, 2008);
- Certaines souches de *C. utilis* ont été utilisées comme agents de lutte biologique contre les agents pathogènes fongiques et bactériens après la récolte dans les agrumes (Sukorinia *et al.*, 2013), les tomates (Sharma *et al.*, 2006), et les pommes (Martinez *et al.* 2008).
- *C. utilis* a agi en tant que probiotique, améliorant la protection contre les bactéries pathogènes *Pasteurella haemolytica* et *Vibrio alginolyticus* pour *Artemia nauplius* (crevette des salines) [Abdelkarim *et al.*, 2010]; et
- *C. utilis* a fourni une protection modérée chez la truite arc-en-ciel contre le pathogène du poisson *Aeromonas salmonicida* (Siwicki *et al.*, 1994).

Il a été démontré qu'un consortium contenant des bactéries et des champignons, notamment *C. utilis*, favorise la croissance sur *Lolium perenne* L. hydroponique (pelouse en plaque), en plus de réduire l'arrachage de l'herbe (Gaggia *et al.*, 2013).

1.2.5 Biosorption des métaux

La capacité des souches naturellement présentes de *C. utilis* d'adsorber certains métaux a fait l'objet d'un examen. Voici quelques exemples :

- La souche ATCC 9950 de *C. utilis* a adsorbé 5,42 mg de magnésium/g de masse cellulaire sèche (Blazejak *et al.*, 2008) et 181,7 mg de zinc/g de masse cellulaire sèche (Ahmad *et al.*, 2013);
- La souche RIBM C8 de *C. utilis* a adsorbé 8,7 mg/g de cadmium de masse cellulaire sèche à un pH de 5,4 et 28 mg/g de masse cellulaire sèche à un pH de 5,5 (Kujan *et al.*, 2006);
- Des cellules intactes et déshydratées de *C. utilis* ont été utilisées pour l'absorption de chrome hexavalent provenant d'une solution aqueuse en présence d'autres métaux (Muter *et al.*, 2002); et
- Failla *et al.* (1976) ont démontré la présence d'un transporteur d'ions de zinc très spécifique dans la souche NRRL-Y-7634 de *C. utilis*, qui permet l'absorption, la solubilisation, le transport et le stockage des ions de zinc provenant de l'environnement.

1.2.6 Susceptibilité aux agents antifongiques et chimiques

Certaines souches de *C. utilis* sont sensibles à l'acriflavine (Keyhani *et al.*, 2009), et à des fongicides agricoles comme cymoxanil, penconazol et dichlofluanide (Ribeiro *et al.*, 2000).

La sensibilité d'autres espèces de *Candida* aux désinfectants chimiques a été signalée dans la littérature. Jones et Schmitt (1978) ont étudié l'effet de la chloration sur la survie de *C. albicans*. Une concentration de cellules de 10^5 UFC/mL exposées à 2 ppm de chlore avec une période de contact de 30 minutes a été réduite à 10^1 UFC/mL et des traitements de 4, 8, 16, et 25 ppm ont été mortels. *C. albicans* est également sensible aux composés d'ammonium quaternaire, notamment le chlorure de benzalkonium et le cétrimide (Gupta *et al.*, 2002; examiné dans McDonnell et Russell, 1999). De plus, *C. albicans* est sensible à l'ozone, un gaz

couramment utilisé dans la purification de l'eau potable, à une concentration moyenne de 0,064 mg O³/L (Restaino *et al.*, 1995).

Les profils de sensibilité aux antifongiques de *C. utilis* isolés à partir de spécimens cliniques indiquent que *C. utilis* est sensible aux échinocandines (caspofungine, micafungine), aux triazoles (itraconazole, fluconazole, voriconazole, kétoconazole, posaconazole), et à l'amphotéricine B (Fleck *et al.*, 2007; Pfaller *et al.*, 2011; Tortorano *et al.*, 2004). Comme l'illustre le tableau 1-4, les essais de sensibilité aux antibiotiques réalisés par Santé Canada en 2013 indiquent que la souche ATCC 9950 de *C. utilis* est sensible à ce qui suit : amphotéricine B, nystatine, clotrimazole, isoconazole, micafungine, terbinafine et 5-fluorocytosine + amphotéricine B, ce qui est cohérent avec les constatations faites dans la documentation pour le traitement des infections à *Candida*.

Tableau 1-4 : Concentrations inhibitrices minimales d'agents antifongiques pour la souche ATCC 9950 de *C. utilis*

Antifongique	CMI (µg/mL) ^a
Amphotéricine B	4,5 ! 1,7
Nystatine	3,8 ! 1,5
5-fluorocytosine	> 24
5-fluorocytosine + amphotéricine B	1,1 ! 0,4
Clotrimazole	1,1 ! 0,4
Isoconazole	0,75
Itraconazole	15 ! 6
Micafungine	0,37
Terbinafine	1,3 ! 0,4
Griséofulvine	> 24

^a Données produites par le Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale de Santé Canada.

1.2.7 Caractéristiques pathogènes et toxigènes

C. utilis présente une virulence relativement faible par rapport aux espèces pathogènes de *Candida*, sans doute parce qu'il manque un ou plusieurs des facteurs de virulence décrits ci-dessous qui contribuent à la pathogénicité de *C. albicans*.

Morphogénèse

La morphogénèse (passer de formes de croissance cellulaire à hyphale à filamenteuse, et passer phénotypes de globules blancs et opaques à phénotypes de colonies) est une partie importante du cycle de vie pathogène de *C. albicans* (Nadeem *et al.*, 2013; Fiala *et al.*, 2010; Ramírez-Zavala *et al.*, 2008; Vylkova *et al.*, 2011; Whiteway et Bachewich, 2007). Une recherche approfondie de la documentation scientifique n'a fourni aucune preuve qui permet de croire que *C. utilis* peut subir une morphogénèse, soit de phénotype blanc à opaque, soit de croissance cellulaire à hyphale.

Adhérence

Dans *C. albicans*, l'adhérence aux cellules épithéliales et endothéliales hôtes est médiée par une gamme de glycoprotéines de la paroi cellulaire (Hoyer, 2001; Kinneberg *et al.*, 1999; Staab *et al.*, 1996). Ces adhésines de surface contribuent également à une variation antigénique fongique (Liu et Filler, 2011) et à la formation de biofilms (Nobile *et al.*, 2008). *C. utilis* peut partager certaines glycoprotéines avec *C. albicans*, étant donné qu'il existe une réactivité croisée antigénique entre la protéine du mur hyphal de *C. albicans* et de *C. utilis* (La n *et al.*, 2007); cependant, en général, ces glycoprotéines sont propres à *C. albicans* selon la spécificité antigénique.

Détection du quorum

Les molécules de détection du quorum, notamment farnesol et tyrosol, contribuent à la régulation de la virulence dans *C. albicans* (Cremer *et al.*, 1999; Westwater *et al.*, 2005). Une recherche approfondie de la documentation scientifique n'a fourni aucune preuve qui permet de croire que la souche ATCC 9950 de *C. utilis* produit ces molécules de détection du quorum.

Biofilm

C. utilis forme des biofilms en milieu clinique. Paulitsch *et al.* (2009) ont indiqué que *C. utilis* a été récupérée de 1 % de dispositifs à demeure provenant d'unités de soins intensifs en Autriche.   l'aide de la microscopie électronique à balayage, on a décrit les cellules de *C. utilis* isolées comme étant à un stade précoce de la formation de biofilms (c.- -d., principalement des cellules de levure dans une couche basale). La formation d'un biofilm *in vitro* par un isolat clinique de *C. utilis* s'est accrue en présence d'un agent de préservation à base d'héparine dans le milieu de culture (bouillon de Sabouraud dextrose à une température de 37  C pendant 6 heures, tandis qu'il était établi que l'EDTA réduisait la formation de biofilms de *C. utilis* (Al Akeel *et al.*, 2013). Les biofilms sont pertinents pour la pathogénicité, car ils présentent une augmentation de la résistance aux médicaments par rapport aux cellules planctoniques et peuvent favoriser des infections sanguines qui peuvent entraîner une maladie systémique extrêmement grave (examiné dans Finkel et Mitchell, 2010).

Enzymes protéolytiques et phospholipases

La production d'enzymes protéolytiques, comme la protéase aspartique (Sap), est considérée comme essentielle pour que *C. albicans* endommage le tissu épithélial, pénètre dans les tissus lors d'une infection disséminée, et provoque une libération et destruction des macrophages (Albrecht *et al.*, 2006; examiné dans Gropp *et al.*, 2009; Hube et Naglik, 2001; Naglik *et al.*, 2004; Schaller *et al.*, 1999). Ces enzymes sont également associées à la formation d'hyphes et à la commutation phénotypique (Naglik *et al.*, 2003). Aucune protéase aspartique n'a été détectée dans la souche ATCC 9950 de *C. utilis* (Buerth *et al.*, 2011). Dans *C. albicans*, des phospholipases extracellulaires ont été associées à l'adhérence et à la rupture de la membrane pendant l'invasion des cellules hôtes (Barrett-Bee *et al.*, 1985; Ibrahim *et al.*, 1995;

Leidich *et al.*, 1998). Une phospholipase B extracellulaire a été définie dans *C. utilis* (Fujino *et al.*, 2006; Buerth *et al.*, 2011).

Résistance aux antimicrobiens

L'induction de pompes d'expulsion, codée par les gènes transporteurs *cdr1*, *cdr2* et *mdr1*, a été impliquée dans la résistance aux composés azolés de *Candida albicans* (Franz *et al.*, 1998; Prasad *et al.*, 1995; Riggle et Kumamoto, 2006; Sanglard *et al.*, 1997; Wirsching *et al.*, 2000). Une régulation positive de ces gènes dans les biofilms de *C. albicans* a été liée à la résistance intrinsèque des cellules sessiles au fluconazole par rapport aux cellules planctoniques (Ramage *et al.*, 2002). Une recherche approfondie de la documentation scientifique n'a fourni aucune preuve qui permet de croire que le génome de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* contient des gènes qui ont été associées à une résistance aux antimicrobiens.

Autres

La souche ATCC 9950 de *C. utilis* est une levure tétraploïde (Ikushima *et al.*, 2009; Tomita *et al.*, 2012). Dans le modèle d'infection chez la souris, on a indiqué que les tétraploïdes de *C. albicans* étaient moins virulents que diploïdes, soit parce qu'ils sont, par nature, moins en mesure de survivre aux défenses de l'hôte, soit parce qu'ils peuvent être supplantés par les parents diploïdes, soit parce qu'ils retournent rapidement à l'état diploïde par perte aléatoire de chromosomes (Ibrahim *et al.*, 2005; Bennett et Johnson, 2003).

La capacité de croître de façon optimale à la température normale (37 °C) et au pH normal du corps humain et de se développer à des températures fébriles contribue également à l'incidence d'infections par *C. albicans* chez les humains. En règle générale, la croissance prolifique d'hyphes nécessite une température de 37 °C (examiné dans Sudbery 2011; Heilmann *et al.*, 2011). Bien que la souche ATCC 9950 de *C. utilis* puisse croître à des températures allant jusqu'à 39 °C, sa croissance optimale se fait à 35 °C.

Un pH de 7,4 a été jugé plus approprié pour l'induction hyphale *in vitro* (Nadeem *et al.*, 2013). Néanmoins, *C. albicans* est connue pour coloniser et infecter les sites anatomiques de divers pH, y compris la bouche légèrement acide, la peau et le vagin, l'intestin et le sang neutre et l'estomac extrêmement acide (examiné dans Davis, 2003; Vylkova *et al.*, 2011).

Des essais *in vitro* et *in vivo* réalisés sur la souche ATCC 9950 de *C. utilis* à Santé Canada ont révélé :

- peu d'effets cytotoxiques sur les cellules épithéliales HT29 du côlon humain et les macrophages J774A.1 après 2, 4 et 6 heures d'exposition à la souche ATCC 9950 de *C. utilis*, présentant une diminution de la cytotoxicité après 24 heures.
- aucune activité hémolytique sur gélose de sang de mouton après 48 heures à des températures de 28 °C et de 37 °C;
- dans quatre souris BALB/c par traitement, $1,0 \times 10^6$ UFC/25 μ L exposées par instillation endotrachéale, on n'a observé aucun changement de

comportement ou d'aspect physique au cours d'une période de surveillance d'une semaine, aucune augmentation significative des granulocytes pulmonaires et des cytokines pro-inflammatoires, ou des niveaux des marqueurs de cytokine dans le sang une semaine après l'exposition; et clairance rapide de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* des poumons, avec un nombre réduit de façon marquée des cellules fongiques après deux heures et aucune cellule de levure décelée une semaine après l'exposition.

1.3 Effets

1.3.1 Environnement

Aucun rapport n'a été spécifiquement attribué à la souche ATCC 9950 de *C. utilis* inscrite sur la *Liste intérieure des substances* dans la documentation scientifique. Néanmoins, de rares rapports ont fait état d'infection naturellement présente dans les mammifères terrestres avec d'autres souches de *C. utilis*.

Plantes

On n'a trouvé aucun rapport dans la documentation concernant *C. utilis* dans des effets nocifs chez les plantes terrestres ou aquatiques.

Certaines souches de *C. utilis* ont été utilisées comme agents de lutte biologique contre les agents causant des maladies chez les plantes (section 1.2.4) sans effets nocifs chez les plantes traitées, ce qui appuie davantage sa nature non pathogène chez les plantes.

Invertébrés

On n'a trouvé aucun rapport dans la documentation concernant *C. utilis* dans des effets nocifs chez les invertébrés terrestres ou aquatiques. Au lieu de cela,

- Lehner (1983) a constaté que *C. utilis* est un substitut de pollen qui convient dans les régimes alimentaires des *Apis mellifera* (abeilles mellifères). Dans une étude similaire, une augmentation de la population d'abeilles a été observée dans les colonies nourries avec de la levure (Peng *et al.*, 1984);
- *C. utilis* a été utilisée avec succès, que ce soit en tant que complément alimentaire ou comme produit de remplacement des algues dans les régimes alimentaires des huîtres de roche de Sydney (Brown *et al.*, 1996; Nell, 1985; Nell *et al.*, 1996) et les huîtres américaines (Epifanio, 1979; Urban et Langdon, 1984), sans effet nocif déclaré; et
- des spécimens vivants et des larves lyophilisées de *C. utilis* ont été utilisés comme source d'alimentation de rechange pour *Penaeus Humulus* (crevettes pénéides) sans effet nocif sur la croissance ou la survie (Rahman, 1996).

Vertébrés

On n'a attribué aucun effet nocif sur les poissons à *C. utilis* dans les études suivantes sur l'alimentation. Au lieu de cela,

- le remplacement des protéines animales avec 30 % de *C. utilis* inactives dans le régime alimentaire du *Oreochromis mossambicus* (tilapia) et des tacons du *Salmo salar* (saumon de l'Atlantique) [Olvera-Novoa *et al.*, 2002; Øverland *et al.*, 2013] a favorisé la croissance;
- de même, un complément protéique de *C. utilis* dans le régime alimentaire des saumons de l'Atlantique a contrebalancé une inflammation intestinale découlant du régime alimentaire traditionnel contenant des extraits de tourteau de soja (Grammes *et al.*, 2013);
- Al-Hafedh et Alam (2013) ont indiqué que la protéine brute de *C. utilis* pourrait également être utilisée pour remplacer la farine de poisson chez les alevins d'un an de tilapia du Nil sans effet nocif sur la croissance des poissons ou l'utilisation d'aliments destinés aux animaux;
- on a jugé que *C. utilis* (viabilité inconnue) était un aliment qui convenait pour les larves de *Cyprius carpio* (carpe), que ce soit seule ou en combinaison avec de la farine de poisson (Hecht et Viljoen, 1982);
- chez *Oncorhynchus mykiss* (truite arc-en-ciel), le régime alimentaire complété par *C. utilis* séchée a stimulé la croissance et amélioré le taux l'indice de conversion (Stevens et Truog 1957);
- de la même manière, Martin *et al.* (1993) ont jugé que *C. utilis* séchée était un bon substitut pour les sources traditionnelles de protéines chez la truite arc-en-ciel; et
- un régime alimentaire contenant *C. utilis* séchée a donné lieu à une immunostimulation chez la truite arc-en-ciel et une protection contre les *Aeromonas salmonicida* (Siwicki *et al.*, 1994).

Dans les études suivantes de l'alimentation de la volaille, des porcs et des bovins, aucun effet nocif n'a été observé en raison de la présence de *C. utilis* séchée dans l'alimentation. Au lieu de cela,

- les poulets exposés à des probiotiques contenant *C. utilis*, *Bacillus subtilis* et *Lactobacillus acidophilus* dans l'eau potable à $4,0 \times 10^9$ UFC/poulet/jour pendant trois jours ont présenté une meilleure réponse immunitaire des muqueuses intestinales jusqu'à 10 jours après l'exposition (Yurong *et al.*, 2005);
- Rodríguez *et al.* (2013) ont indiqué que *C. utilis* a été utilisée efficacement pour remplacer 20 % des protéines du tourteau de soja dans le régime alimentaire du poulet à griller;
- *C. utilis* a remplacé jusqu'à 66 % de la quantité totale de protéines dans l'alimentation des porcs pendant 8 jours, sans aucun effet sur le poids ou l'indice de conversion (Mora *et al.*, 2012);
- des mâles exposés à un régime alimentaire herbacé avec *Saccharomyces cerevisiae* et une nourriture de 15×10^{11} UFC *C. utilis*/g ont affiché une augmentation du poids corporel (Mahyuddin et Winugroho, 2010); et
- une étude a indiqué qu'en tant qu'additif dans l'alimentation, la paroi de la cellule purifiée de *C. utilis* a suscité une réponse immunitaire chez des

porcelets gnobiotiques à la suite d'une expérience d'alimentation de 54 jours (Fencl *et al.*, 1982). Des analyses histologiques indiquent une augmentation de l'immunoglobuline résultant de la stimulation de l'appareil lymphatique intestinal du jéjunum et du côlon. Quoi qu'il en soit, les animaux ont été en bon état clinique pendant toute la durée de l'étude.

Dans le cadre d'une étude de quatre semaines sur des souris, Uetsuka *et al.* (1976) n'ont déclaré aucune mortalité dans 80 souris ayant reçu une dose par intraveineuse à $2,0 \times 10^8$ UFC/mL de la souche FO-0639 de *C. utilis*. Huit des 40 souris présentaient une faible pyélite, tandis que trois ont développé une encéphalite.

Chez quinze souris Swiss Webster femelles traitées à l'aide de cortisone (immunodéprimées) et non traitées exposées, par voie intraveineuse, à $1,0 \times 10^7$ UFC de la souche ATCC 20248 de *C. utilis*, on n'a observé aucune formation d'hyphes, aucune réaction inflammatoire, ni aucune invasion des tissus, et aucun décès n'a été observé au cours de l'étude qui a duré 30 jours (Holzschu *et al.*, 1979). *C. utilis* à des concentrations variant de 10^4 à 10^6 UFC/g dans les tissus a été récupérée du cerveau des souris sacrifiées au jour 6. Un examen histopathologique au jour 30 a révélé la persistance du champignon dans les reins des souris traitées à l'aide de cortisone (densité de $1,70 \times 10^3$ UFC/g), mais aucun signe d'infection rénale n'a été observé. Les auteurs ont jugé que la récupération des résidus de champignon du cerveau des souris sacrifiées au jour 6 est une fonction de la voie d'inoculation plutôt qu'un effet neurotrope. Le grand volume de sang dirigé antérieurement à partir du cœur pourrait avoir transporté la levure au cerveau, où elle peut avoir été mécaniquement emprisonnée dans de petits vaisseaux.

Deux cas d'infection arthritique des articulations causée par *C. utilis* chez les chevaux ont été signalés. *C. utilis* a été isolée à partir d'échantillons de fluide synovial d'une pouliche d'élevage standard de trois ans ayant des antécédents d'arthrite infectieuse bactérienne (Cohen *et al.*, 2008). Une infection par *C. utilis* a été traitée efficacement grâce à la combinaison de fluconazole, d'amphotéricine B et de débridement par arthroscopie. Hepworth (2012) a signalé un cas d'arthrite septique équine causée par *C. utilis*. Comme dans le cas précédent, le cheval avait un historique de problèmes articulaires et avait reçu des traitements par corticostéroïdes. *C. utilis* a également été cultivée à partir d'échantillons de fluide synovial. L'infection fongique a été traitée efficacement avec du fluconazole. Cohen *et al.* (2008) ont attribué la capacité de *C. utilis* de prospérer dans l'articulation, une région généralement considérée inhospitalière à la prolifération fongique, à la combinaison d'antibiotiques et l'immunosuppression locale par des corticostéroïdes des traitements précédents.

C. utilis a été isolée de façon sporadique de vaches souffrant de mammite. Une souche de *C. utilis* a été isolée parmi d'autres bactéries et levures (2,4 % de la charge microbienne totale) de vaches infectées en Turquie (Turkylmaz et Kaynarca, 2010). De la même manière, Wawron *et al.* (2010) ont signalé que *C. utilis* était la levure la moins courante isolée à partir de sécrétions de pis de vache infectés en Pologne, soit uniquement 0,67 % (1 de 150 espèces isolées). Cependant, contrairement à d'autres espèces de *Candida*, comme *C. krusei*, *C. albicans*,

C. guilliermundi, *C. kefyr* et *C. rugosa*, *C. utilis* n'a pas été impliquée en tant qu'agent étiologique de mammite bovine (Costa *et al.*, 1993; dos Santos et Marin, 2005; Farnsworth et Sorensen, 1972; Şeker, 2010; Watts, 1988; Zhou *et al.*, 2013). Les infections sont souvent attribuables à une mauvaise hygiène animale, à l'utilisation excessive et irrégulière d'antimicrobiens et de médicaments et immunosuppresseurs, et à la présence d'autres maladies chroniques (examiné dans Watts, 1988).

1.3.2 Humains

Parmi toutes les espèces de *Candida*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* représentent au total environ 95 % des infections identifiables par *Candida* (examiné dans Butler *et al.*, 2009). D'autres espèces, y compris *C. krusei*, *C. lusitanae*, et *C. guilliermondii*, représentent moins de 5 % des cas de candidose invasive (examiné dans Butler *et al.*, 2009).

La bactérie *C. utilis* n'est généralement pas considérée comme un agent étiologique d'infection chez les humains, mais elle a été parfois isolée à partir d'échantillons cliniques. D'après des enquêtes épidémiologiques menées à l'échelle mondiale et d'après les cas signalés, l'isolation clinique de *C. utilis* est rare (Lyon *et al.*, 2010; Montagna *et al.*, 2014; Oberoi *et al.*, 2012; Odds *et al.*, 2007; Paulitsch *et al.*, 2006; Pfaller *et al.*, 2011; Presterl *et al.*, 2007; Tortorano *et al.*, 2004). *C. utilis* a été récupérée du sang, du tube digestif, de l'urine, de la bouche, des fèces et du col de l'utérus de patients et patientes (Alsina *et al.*, 1988; Dorko *et al.*, 2000; Hazen *et al.*, 1999; Lyon *et al.*, 2010; Song *et al.*, 2009).

L'incidence d'infections par *C. utilis* est faible. Elle a été reliée à quelques cas de septicémie à *Candida* chez des nouveau-nés et des personnes ayant des problèmes de santé existants ou qui ont subi des procédures médicales invasives (González *et al.*, 2008; Lukic-Grić *et al.*, 2011; Luzzati *et al.*, 2013; Montagna *et al.*, 2014; Pfaller *et al.*, 2012; Pfaller *et al.*, 2011; Presterl *et al.*, 2007; Tortorano *et al.* 2004), y compris la kératite (Alkatan *et al.*, 2012; Shih *et al.*, 1999), une infection des voies urinaires (Dorko et Pilipčinec, 2002; Hazen *et al.*, 1999), une vaginite (Al Akeel *et al.*, 2013), le muguet dentaire (Song *et al.*, 2009), et la fongémie (Dekeyser *et al.*, 2003). Des cas de fongémie nosocomiale à *C. utilis*, attribuables à la contamination d'instruments médicaux à domicile, ont également été signalés (Alsina *et al.*, 1988), tandis qu'un rare cas de fongémie chez une personne immunocompétente (par ailleurs en bonne santé) a également été documenté (Bougnoux *et al.*, 1993).

Aucune éclosion reliée à *C. utilis* n'a été signalée. Les infections à *C. utilis* ont rarement entraîné de décès. Les décès sont souvent directement attribués à des comorbidités importantes plutôt qu'à la présence de *C. utilis* dans le matériel clinique.

Aucun cas de réaction allergique n'a été signalé précisément pour la souche ATCC 9950 de *C. utilis*; cependant, d'autres souches de *C. utilis* ont été associées à une sensibilisation parmi les personnes atopiques (jusqu'à 35 % de cette sous-population) [Koivikko *et al.*, 1988].

- *C. utilis* partage des antigènes communs avec *C. albicans* et une sensibilisation simultanée multiple à des extraits de plusieurs *Candida sp.*, y compris *C. utilis*, a été signalée chez les patients atopiques, ce qui laisse entendre la présence possible d'un ou de plusieurs sensibilisants cutanés (Koivikko *et al.*, 1988). L'implication théorique est que les personnes déjà sensibilisées à *C. albicans* sont susceptibles d'avoir des réactions lorsqu'elles sont exposées aux antigènes de *C. utilis*; et
- La sensibilisation aux poussières d'aliments contenant des antigènes de *C. utilis* a été signalée chez des travailleurs ayant de cinq à dix années d'expérience dans le secteur de la production porcine en Finlande (Katila *et al.*, 1981). Les symptômes respiratoires incluent la toux et la dyspnée.

1.4 Gravité du danger

Une combinaison de caractéristiques morphologiques, biochimiques et moléculaires permet de différencier de manière fiable *C. utilis* des autres espèces de *Candida*, en particulier les agents pathogènes très proches comme *C. albicans*.

Des renseignements provenant des ouvrages scientifiques laissent entendre que ni *C. utilis*, ni son téléomorphe *Pichia jadinii*, n'est un agent pathogène franc envers les espèces environnementales. Rien ne laisse penser que *C. utilis* ait eu des effets nocifs pour les invertébrés terrestres ou aquatiques, les plantes ou les vertébrés. *C. utilis* a un historique établi d'utilisation sécuritaire en tant que complément alimentaire, sous une forme vivante ou inactive, dans les régimes alimentaires en aquaculture, chez les porcs, la volaille et le bétail. Les résultats des essais de pathogénicité chez les souris indiquent également que *C. utilis* ne cause pas d'effets nocifs. Seulement deux cas d'infections secondaires (non provoqués expérimentalement) ont été attribués à *C. utilis* et, dans les deux cas, les animaux présentaient des conditions préexistantes et les infections ont été traitées efficacement avec antifongiques. Par conséquent, la gravité du danger pour l'environnement de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* est jugée faible.

Aucun cas d'infection humaine n'a été spécifiquement attribué à la souche ATCC 9950 de *C. utilis* inscrite sur la *Liste intérieure des substances* dans la documentation scientifique. Malgré sa longue histoire d'utilisation dans la production de nourriture à l'échelle mondiale, il n'y a eu que quelques cas d'infection associés à l'exposition à *C. utilis*. Ceux-ci comprennent les signalements d'infection secondaire chez des personnes présentant des facteurs prédisposants, notamment un système immunitaire fragilisé. Dans la plupart des cas, les infections ont été traitées efficacement avec des antifongiques. La gravité du danger pour la santé humaine de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* est par conséquent jugée faible.

Les dangers liés à l'utilisation de ce micro-organisme en milieu de travail doivent être classés comme il se doit en vertu du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)⁴.

2. Évaluation de l'exposition

2.1 Sources d'exposition

La présente évaluation préalable a pour but de caractériser l'exposition à la souche ATCC 9950 de *C. utilis* due à son ajout délibéré dans les produits commerciaux ou de consommation ou à son utilisation dans les procédés industriels au Canada.

La souche ATCC 9950 de *C. utilis* a été mise en candidature en 1997 pour être inscrite à la *Liste intérieure des substances* aux fins d'utilisation dans la production d'aliments. Les réponses à un questionnaire volontaire de 2007 envoyé à un sous-ensemble de sociétés de biotechnologie clés au Canada, combinées avec des renseignements provenant d'autres programmes fédéraux réglementaires et non réglementaires, n'ont pas indiqué que la souche ATCC 9950 de *C. utilis* a été importée au Canada au cours de l'année civile 2006.

Le gouvernement a procédé à une enquête obligatoire pour la collecte de renseignements en vertu de l'article 71 de la LCPE [ci-après avis en vertu de l'article 71], qui a été publiée dans la Partie I de la *Gazette du Canada* le 3 octobre 2009. L'avis en vertu de l'article 71 s'appliquait à toute personne qui, au cours de l'année civile 2008, avait fabriqué ou importé la souche ATCC 9950 de *C. utilis*, que ce soit seule, dans un mélange ou dans un produit. Les réponses à l'avis en vertu de l'article 71 indiquent qu'environ 80 tonnes métriques de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* (viabilité, formulation et concentration inconnues) ont été importées au Canada pour la production et la transformation d'aliments au cours de l'année de déclaration 2008. *C. utilis* utilisée comme aromatisant ou complément alimentaire est généralement sous forme inactive (non vivante). Même si l'avis en vertu de l'article 71 avait pour but de recueillir des renseignements sur des organismes vivants, il semble probable (étant donné les utilisations et les quantités déclarées) que les répondants aient inclus une souche ATCC 9950 inactive de *C. utilis* dans leurs réponses à l'enquête. L'évaluation de l'exposition ne tiendra compte que de l'exposition à une souche ATCC 9950 vivante de *C. utilis*.

La souche ATCC 9950 est disponible pour achat auprès de l'ATCC. Puisqu'elle est sur la Liste intérieure et qu'elle peut donc être utilisée au Canada sans préavis, elle pourrait être un choix attirant pour la commercialisation. Comme il a été mentionné dans les sections 1.2.4 et 1.3.1, *C. utilis* a des propriétés qui lui permettent d'agir en tant qu'agent de lutte biologique potentiel, d'être utilisée dans les aliments pour poissons et les aliments pour animaux, et en tant que stimulateur de croissance

⁴ La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE est basée sur une évaluation des risques pour l'environnement et/ou la santé humaine liés à l'exposition dans l'environnement en général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s'y limiter, l'exposition par l'air, l'eau et l'utilisation de produits contenant la substance. Une conclusion établie en vertu de la LCPE sur la souche ATCC 9950 de *C. utilis* ne présente pas un intérêt pour une évaluation, qu'elle n'empêche pas non plus, en fonction des critères de risque prévus dans le SIMDUT, qui sont définis dans le *Règlement sur les produits contrôlés* visant les produits destinés à être utilisés au travail.

chez les animaux (p. ex. probiotiques, complément). De la même manière, la souche ATCC 9950 de *C. utilis* et d'autres souches naturellement présentes de *C. utilis* ont été largement utilisées dans l'industrie alimentaire depuis le milieu des années 1940, particulièrement comme aromatisant dans les aliments transformés (forme inactive) et en tant que probiotiques (Kurtzman *et al.*, 1979). Ces produits sont couramment commercialisés en tant que levure de torula séchée ou levure de torula. Voici quelques exemples représentatifs :

- levure autolysée ou levure inactive séchée pour la transformation et la production (émulsification, texture et aromatisation) de boissons et d'aliments (fiches de produits, 2014a – D)
- levure inactive séchée en tant que composant de compléments alimentaires pour humains (fiches de produits, 2014e, g-h).
- levure active dans les probiotiques (fiches de produits, 2014f).

Une recherche dans le domaine public indique que d'autres souches naturellement présentes de *C. utilis* sont principalement utilisées comme organismes de production pour ce qui suit :

- produits biochimiques industriels comme 4-hydroxybutyrate, butanediol-1,4, L-phénylacétylcarbinol et invertase (Belcarz *et al.*, 2002; Khan et Daugulis, 2010; Pharkya *et al.*, 2014)
- ingrédients pharmaceutiques ou cosmétiques comme le glutathion (fiche de produits, 2014i), acide lactique (Ikushima *et al.*, 2010) et glucomannane (Ruszova *et al.*, 2008)
- bioéthanol (Domenech *et al.*, 1999).

D'autres utilisations potentielles déterminées à partir de la documentation et des demandes de brevets comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- réduction de la demande biologique en oxygène et de l'acide lactique dans les effluents des usines de transformation des aliments, des distilleries et des usines de pâtes et papiers (Gold *et al.*, 1981; Hang, 1980; Lemmel *et al.*, 1979; Oliva et Hang, 1979; Razif *et al.*, 2006; SivaRaman *et al.*, 1984; Stevenson *et al.*, 1979)
- transformation du bois et production de sucre (Chesonis et Horton, 2014)
- biorestauration d'aflatoxines (El-Shiekh *et al.*, 2007)
- retrait de l'éthanol gazeux dans les biofiltres (Christen *et al.*, 2002)
- dégradation de pétrole brut (Nwachukwu, 2000).

Selon les fiches signalétiques pour certaines des utilisations susmentionnées, *C. utilis* est emballé sous forme de fine poudre, de granules, de flocons ou de comprimés.

2.2 Caractérisation de l'exposition

2.2.1 Exposition de l'environnement

L'exposition de l'environnement à la souche ATCC 9950 de *C. utilis* est considérée comme faible à moyenne selon les renseignements fournis en réponse à l'avis en

vertu de l'article 71 dans lesquelles les utilisations déclarées se limitaient à la production et la transformation d'aliments destinés aux humains.

C. utilis est versatile sur le plan métabolique et elle devrait facilement s'adapter à divers milieux. Elle a été isolée à partir du sol, de l'eau, de l'air, des déchets et des eaux usées dans différentes conditions. Comme l'illustre l'étude sur la persistance commandée par Environnement Canada, la souche ATCC 9950 de *C. utilis* dans un microcosme de sol peut être détectée sur une période allant jusqu'à 42 jours.

L'exposition d'invertébrés et de vertébrés terrestres et aquatiques à la souche ATCC 9950 viable de *C. utilis* devrait être à son niveau le plus élevé par la consommation de probiotiques pour le bétail utilisés dans les secteurs de l'agriculture et de l'aquaculture. Les résidus de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* dans le sol et d'autres surfaces de préparation des aliments pourraient également entraîner une exposition par voie cutanée pour les vertébrés terrestres. Étant donné que les aliments pour le bétail et l'aquaculture sont généralement préparés à l'aide de la forme inactive de la levure, l'exposition à la souche ATCC 9950 vivante de *C. utilis* par l'intermédiaire de ces sources est considérée faible.

L'exposition indirecte des espèces environnementales à la souche ATCC 9950 de *C. utilis* par l'élimination de déchets alimentaires dans les sites d'enfouissement ou les égouts municipaux est considérée relativement négligeable, étant donné que la majorité des aliments contenant la souche ATCC 9950 de *C. utilis* contiendront vraisemblablement la forme inactive de la levure.

Les scénarios d'exposition suivants s'appuient sur les utilisations possibles d'autres souches de *C. utilis* décrites à la section 2.1, Sources d'exposition. Les utilisations, telles que la biorestauration et l'élimination des déchets solides provenant des installations manufacturières, sont susceptibles d'introduire la souche ATCC 9950 de *C. utilis* dans les écosystèmes terrestres. Il est probable que les invertébrés terrestres vivant dans les sols du lieu de l'application ou de l'élimination et les plantes poussant dans les sols traités soient les plus directement exposés. Les vertébrés pourraient ingérer la souche ATCC 9950 de *C. utilis* en se nourrissant des plantes ou des invertébrés vivant dans les sols traités ou contaminés.

Les espèces aquatiques peuvent entrer en contact avec la souche ATCC 9950 de *C. utilis* à partir des eaux de ruissellement après l'application ou l'élimination terrestre des eaux usées provenant des installations qui utilisent l'organisme pour la production d'enzymes et d'agents biochimiques. Néanmoins, le rejet de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* provenant de ces installations devrait être limité par l'application de bonnes pratiques de fabrication, dans le cadre desquelles des mesures devraient être prises pour minimiser le rejet de micro-organismes de production. De plus, l'ampleur de l'exposition dépendra de la masse ou du volume du rejet, de l'environnement récepteur et de la proximité des espèces environnementales par rapport aux sites d'application ou d'élimination.

2.2.2 Exposition humaine

En fonction de l'activité commerciale au Canada, selon l'avis en vertu de l'article 71, et des considérations présentées ci-dessous, on estime que l'exposition humaine globale à la souche ATCC 9950 de *C. utilis* est faible.

L'exposition humaine directe à la souche ATCC 9950 vivante de *C. utilis* est à son niveau le plus élevé par la consommation de compléments alimentaires ou de probiotiques contenant des levures viables. La manipulation de produits alimentaires contenant la souche ATCC 9950 de *C. utilis* pourrait entraîner des expositions par voie cutanée et par inhalation. Néanmoins, étant donné que ces produits alimentaires sont généralement préparés à l'aide de la formule inactive de la levure, l'exposition à la souche ATCC 9950 viable de *C. utilis* par ces voies est considérée comme étant relativement faible.

Si d'autres utilisations possibles de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* se matérialisaient au Canada, les humains pourraient être plus exposés à la souche ATCC 9950 de *C. utilis* dans l'environnement à la suite de son utilisation dans le traitement des eaux usées, la biorestoration ou de l'élimination des déchets provenant de la production d'enzymes et agents biochimiques. L'ampleur de cette exposition dépendrait du mode d'utilisation, de la masse ou du volume appliqué ainsi que de la proximité par rapport au site d'application ou d'élimination. Ces expositions peuvent ne pas avoir lieu au moment du rejet et devraient être nettement plus faibles par rapport à l'exposition aux levures vivantes dans les compléments alimentaires et les probiotiques. En outre, les utilisations pour la production d'enzymes et agents biochimiques dans les installations de fabrication qui ne rejettent pas de déchets dans l'environnement ne devraient pas entraîner une exposition humaine.

Si l'organisme pénètre dans les systèmes municipaux de traitement de l'eau potable (par l'entremise de rejets dus à des utilisations potentielles à des eaux usées), les procédés de traitement qui comprennent la coagulation, la floculation, l'ozonisation, la filtration et la chloration devraient éliminer de façon efficace la souche ATCC 9950 de *C. utilis* dans l'eau potable.

3. Caractérisation des risques

Dans cette évaluation, le risque est caractérisé selon un paradigme qui veut qu'un danger et l'exposition à ce danger soient tous deux nécessaires pour qu'il y ait un risque. La conclusion de l'évaluation des risques est basée sur le danger et sur ce que l'on connaît de l'exposition due aux utilisations actuelles.

Concernant la souche ATCC 9950 de *C. utilis*, on estime que le danger est faible tant pour l'environnement que pour la santé humaine. Selon les renseignements fournis en réponse à l'avis en vertu de l'article 71, l'exposition à la souche ATCC 9950 vivante de *C. utilis* découlant de son utilisation dans des procédés industriels, et pour des applications commerciales ou pour les consommateurs au Canada devrait être de faible à moyenne pour l'environnement et pour la santé humaine.

En raison du faible potentiel de risque, le risque global associé à ces utilisations actuelles est considéré comme faible pour l'environnement et la santé humaine.

La détermination du risque posé que présentent les utilisations actuelles est suivie par la prise en compte du danger estimé lié à de futures expositions prévisibles (découlant de nouvelles utilisations)⁵.

La souche ATCC 9950 de *C. utilis* possède des propriétés utiles qui la rendent intéressante pour la biorestauration et pour la production de substances biochimiques. Ces utilisations pourraient accroître l'exposition humaine et environnementale de cette souche à l'avenir. Le risque découlant d'utilisations raisonnablement prévisibles de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* reste faible étant donné qu'il n'y a aucune preuve d'effets nocifs pour la santé humaine ou d'effets écologiques nocifs pour les espèces de l'environnement à l'échelle de la population. La présente conclusion est également appuyée par le long historique de l'utilisation sécuritaire de *C. utilis* dans les milieux industriels, environnementaux et commerciaux.

⁵ La souche ATCC 9950 de *C. utilis* figure actuellement sur la *Liste intérieure des substances* et peut être utilisée dans le cadre des applications industrielles, commerciales et de consommation sans évaluation préalable. Si la présente évaluation devait déterminer un risque potentiel associé aux nouvelles utilisations ou activités, le gouvernement aurait la possibilité de mettre en place une disposition relative aux nouvelles activités pour demander une évaluation de ces nouvelles activités avant leur commencement.

4. Conclusion

À la lumière des réponses à l'avis en vertu de l'article 71 en 2009, on conclut que la souche ATCC 9950 de *C. utilis* ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à :

- avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
- mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
- constituer ou pouvoir constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

On conclut donc que cette substance ne répond pas aux critères établis à l'article 64 de la LCPE .

5. Références

- Abdelkarim, M., Kamel, C., Fathi, K., Amina, B. 2010. Use of *Pseudomonas stutzeri* and *Candida utilis* in the improvement of the conditions of *Artemia* culture and protection against pathogens. *Braz. J. Microbiol.* 41, 107-115.
- ACIA. 2014. Agence canadienne d'inspection des aliments. *Règlement de 1983 sur les aliments du bétail* (DORS/83-539). Accès : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-83-593/page-17.html> (consulté en mars 2014).
- Ahearn, D., Roth Jr, F., Meyers, S. 1968. Ecology and characterization of yeasts from aquatic regions of South Florida. *Mar. Biol.* 1, 291-308.
- Ahmad, M.F., Haydar, S., Quraishi, T.A. 2013. Enhancement of biosorption of zinc ions from aqueous solution by immobilized *Candida utilis* and *Candida tropicalis* cells. *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 83, 119-128.
- Al Akeel, R.A., El Kersh, T.A., Al Sheikh, Y.A., Al Ahmadey, Z.Z. 2013. Prevalence and comparison for detection methods of *Candida* species in vaginal specimens from pregnant and non pregnant Saudi women. *Afr. J. Microbiol. Res.* 7, 56-65.
- Albrecht, A., Felk, A., Pichova, I., Naglik, J.R., Schaller, M., de Groot, P., Maccallum, D., Odds, F.C., Schafer, W., Klis, F., Monod, M., Hube, B. 2006. Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteases of *Candida albicans* target proteins necessary for both cellular processes and host-pathogen interactions. *J. Biol. Chem.* 281, 688-694.
- Al-Hafedh, Y.S., Alam, A. 2013. Replacement of fishmeal by single cell protein derived from yeast grown on date (*Phoenix dactylifera*) industry waste in the diet of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) fingerlings. *J. Appl. Aquac.* 25, 346-358.
- Alkatan, H., Athmanathan, S., Canites, C.C. 2012. Incidence and microbiological profile of mycotic keratitis in a tertiary care eye hospital: A retrospective analysis. *Saudi J. Ophthalmol.* 26, 217-221.
- Al-Maillem, D., Sorkhoh, N., Marafie, M., Al-Awadhi, H., Eliyas, M., Radwan, S. 2010. Oil phytoremediation potential of hypersaline coasts of the Arabian Gulf using rhizosphere technology. *Bioresour. Technol.* 101, 5786-5792.
- Alsina, A., Mason, M., Uphoff, R.A., Riggsby, W.S., Becker, J.M., Murphy, D. 1988. Catheter-associated *Candida utilis* fungemia in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: species verification with a molecular probe. *J. Clin. Microbiol.* 26, 621-624.
- Antunes, J., Aguiar, C. 2012. Search for killer phenotypes with potential for biological control. *Ann. Microbiol.* 62, 427-433.
- Arotupin, D.J. 2007. Evaluation of microorganisms from cassava waste water for production of amylase and cellulase. *Res. J. Microbiol.* 2, 475-480.
- Atuanya, E.I., Oseghe, E.O. 2006. Lead contamination and microbial lead tolerance in soils at major road junctions in Benin City. *J. Appl. Sci. Env. Manag.* 10, 99-104.
- Barnett, J.A. 2004. A history of research on yeasts 8: Taxonomy. *Yeast* 21, 1141-1193.
- Barnett, J.A., Payne, R.W., Yarrow, D. 2000. *Yeasts: characteristics and identification*. Cambridge (Royaume-Uni); New York (New York), États-Unis : Cambridge University Press.

- Barrett-Bee, K., Hayes, Y., Wilson, R.G., Ryley, J.F. 1985. A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *J. Gen. Microbiol.* 131, e1217.
- Belcarz, A., Ginalska, G., Lobarzewski, J., Penel, C. 2002. The novel non-glycosylated invertase from *Candida utilis* (the properties and the conditions of production and purification). *BBA-Protein Struct. M.* 1594, 40-53.
- Bennett, R.J., Johnson, A.D. 2003. Completion of a parasexual cycle in *Candida albicans* by induced chromosome loss in tetraploid strains. *EMBO J.* 22, 2505-2515.
- Biedunkiewicz, A., Dynowska, M., Ejdys, E., Sucharzewska, E. 2013. Species diversity of yeast-like fungi in some eutrophic lakes in Olsztyn. *Acta Mycol.* 48, 61-71.
- Biedunkiewicz, A., Ejdys, E. 2011. Icicles as carriers of yeast-like fungi potentially pathogenic to human. *Aerobiologia* 27, 333-337.
- Biedunkiewicz, A., Ozimek, T. 2009. Qualitative and quantitative changes of potentially pathogenic fungi in a hydrophyte wastewater treatment plant. *Pol. J. Environ. Stud.* 18, 161-166.
- Blazejak, S., Duszkiewicz-Reinhard, W., Gniewosz, M., Wiatrzyk, P. 2008. Impact of magnesium and mannose in the cultivation media on the magnesium biosorption, the biomass yield and on the cell wall structure of *Candida utilis* yeast. *Eur. Food Res. Technol.* 227, 695-700.
- Botterel, F., Desterke, C., Costa, C., Bretagne, S. 2001. Analysis of microsatellite markers of *Candida albicans* used for rapid typing. *J. Clin. Microbiol.* 39, 4076-4081.
- Bougnoux, M., Aanensen, D.M., Morand, S., Théraud, M., Spratt, B.G., d'Enfert, C. 2004. Multilocus sequence typing of *Candida albicans*: strategies, data exchange and applications. *Infect. Genet. Evol.* 4, 243-252.
- Bougnoux, M.-E., Gueho, E., Potocka, A.-C. 1993. Resolutive *Candida utilis* fungemia in a nonneutropenic patient. *J. Clin. Microbiol.* 31, 1644-1645.
- Brown, M.R., Barrett, S.M., Volkman, J.K., Nearhos, S.P., Nell, J.A., Allan, G.L. 1996. Biochemical composition of new yeasts and bacteria evaluated as food for bivalve aquaculture. *Aquaculture* 143, 341-360.
- Buck, J.D. 1977. Comparison of in situ and in-vitro survival of *Candida albicans* in seawater. *Microb. Ecol.* 4, 291-302.
- Buck, J.D., Bubucis, P.M. 1978. Membrane filter procedure for enumeration of *Candida albicans* in natural waters. *Appl. Environ. Microbiol.* 35, 237-242.
- Buerth, C., Heilmann, C.J., Klis, F.M., de Koster, C.G., Ernst, J.F., Tielker, D. 2011. Growth-dependent secretome of *Candida utilis*. *Microbiology+* 157, 2493-2503.
- Butler, G., Rasmussen, M.D., Lin, M.F., Santos, M.A., Sakthikumar, S., Munro, C.A., Rheinbay, E., Grabherr, M., Forche, A., Reedy, J.L. 2009. Evolution of pathogenicity and sexual reproduction in eight *Candida* genomes. *Nature* 459, 657-662.
- CBS-KNAW. 2014. CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre (base de données). Souche 5609 (renseignements du CBS).
Accès : <http://www.cbs.knaw.nl/Collections/BioloMICS.aspx?Table=CBS%20strain%20database&Rec=2440&Fields=All> (consulté en juin 2014).

- Chakravorty, M., Veiga, L.A., Bacila, M., Horecker, B.L. 1962. Pentose metabolism in *Candida* . II. The diphosphopyridine nucleotide-specific polyol dehydrogenase of *Candida utilis*. *J. Biol. Chem.* 237, 1014-1020.
- Chang, F.H. 1985. Effects of some environmental factors on growth characteristics of *Candida utilis* on peat hydrolysates. *Appl. Environ. Microbiol.* 49, 54-60.
- Chen, Y.C., Eisner, J.D., Kattar, M.M., Rassouljian-Barrett, S.L., LaFe, K., Yarfitz, S.L., Limaye, A.P., Cookson, B.T. 2000. Identification of medically important yeasts using PCR-based detection of DNA sequence polymorphisms in the internal transcribed spacer 2 region of the rRNA genes. *J. Clin. Microbiol.* 38, 2302-2310.
- Chesonis, A., Horton, J.W. 2014. Integrated wood processing and sugar production. US 20140038244 A1.
- Christen, P., Domenech, F., Michelena, G., Auria, R., Revah, S. 2002. Biofiltration of volatile ethanol using sugar cane bagasse inoculated with *Candida utilis*. *J. Hazard. Mater.* 89, 253-265.
- Ciardo, D.E., Schär, G., Böttger, E.C., Altwegg, M., Bosshard, P.P. 2006. Internal transcribed spacer sequencing versus biochemical profiling for identification of medically important yeasts. *J. Clin. Microbiol.* 44, 77-84.
- Cohen, J.M., Ross, M.W., Busschers, E. 2008. Diagnosis and management of *Candida utilis* infectious arthritis in a Standardbred filly. *Equine Vet.Educ.* 20, 348-352.
- Cook, W.L., Schlitzer, R.L. 1981. Isolation of *Candida albicans* from freshwater and sewage. *Appl. Environ. Microbiol.* 41, 840-842.
- Costa, E., Gandra, C., Pires, M., Coutinho, S., Castilho, W., Teixeira, C. 1993. Survey of bovine mycotic mastitis in dairy herds in the State of São Paulo, Brazil. *Mycopathologia* 124, 13-17.
- Cremer, J., Vatou, V., Braveny, I. 1999. 2, 4-(Hydroxyphenyl)-ethanol, an antioxidative agent produced by *Candida* spp. impairs neutrophilic yeast killing in vitro. *FEMS Microbiol. Lett.* 170, 319-325.
- Davis, D. 2003. Adaptation to environmental pH in *Candida albicans* and its relation to pathogenesis. *Curr. Genet.* 44, 1-7.
- Dekeyser, S., Desmettre, T., Scala, L., Dufosse, M.-C., Belletante, D., Descamps, D. 2003. Candidémie a *Candida utilis* chez un patient de réanimation, résistant au traitement par fluconazole. *Médecine et maladies infectieuses* 33, 221-223.
- Domenech, F., Christen, P., Paca, J., Revah, S. 1999. Ethanol utilization for metabolite production by *Candida utilis* strains in liquid medium. *Acta Biotechnologica* 19, 27-36.
- Dorko, E., Kmeťová, M., Pilipčinec, E., Bračoková, I., Dorko, F., Danko, J., Švický, E., Tkáčiková, L. 2000. Rare non-albicans *Candida* species detected in different clinical diagnoses. *Folia Microbiol.* 45, 364-368.
- Dorko, E., Pilipčinec, E. 2002. *Candida* I urinary tract infections caused by non-albicans *Candida* species. *Folia Microbiol.* 47, Praha, 182-184.
- dos Santos, R.C., Marin, J.M. 2005. Isolation of *Candida* spp. from mastitic bovine milk in Brazil. *Mycopathologia* 159, 251-253.
- Elie, C.M., Lott, T.J., Reiss, E., Morrison, C.J. 1998. Rapid identification of *Candida* species with species-specific DNA probes. *J. Clin. Microbiol.* 36, 3260-3265.

El-Shiekh, H.H., Mahdy, H.M., El-Aaser, M.M. 2007. Bioremediation of aflatoxins by some reference fungal strains. *Pol. J. Microbiol.* 56, 215-223.

Enache-Angoulvant, A., Bourget, M., Brisse, S., Stockman-Pannier, C., Diancourt, L., Francois, N., Rimek, D., Fairhead, C., Poulain, D., Hennequin, C. 2010. Multilocus microsatellite markers for molecular typing of *Candida glabrata*: application to analysis of genetic relationships between bloodstream and digestive system isolates. *J. Clin. Microbiol.* 48, 4028-4034.

Environnement Canada, Santé Canada. 2011. Cadre d'évaluation scientifique des risques liés aux micro-organismes réglementés en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. Accès : <http://www.ec.gc.ca/subsnouvelles-news/news/default.asp?lang=Fr&n=120842D5-1>

Eom, S., Lee, D., Kang, Y.M., Son, K., Jeon, Y., Kim, Y. 2013. Application of yeast *Candida utilis* to ferment *Eisenia bicyclis* for enhanced antibacterial effect. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 171, 569-582.

Epifanio, C.E. 1979. Comparison of yeast and algal diets for bivalve molluscs. *Aquaculture* 16, 187-192.

Failla, M.L., Benedict, C.D., Weinberg, E.D. 1976. Accumulation and storage of Zn²⁺ by *Candida utilis*. *J. Gen. Microbiol.* 94, 23-36.

Farnsworth, R.J., Sorensen, D.K. 1972. Prevalence and species distribution of yeast in mammary glands of dairy cows in Minnesota. *Can. J. Comp. Med.* 36, 329-332.

Fencel, Z., Tlaskalová-Hogenová, H., Machek, F., Kováru, F., Cerna, J., Šillinger, V. 1982. Immunological changes after long-term feeding of germfree piglets with protein isolates and yeast cell walls from *Candida utilis* as food additives. *Folia Microbiol* 27, 350-353.

Fiche d'information. 2014a. Fiche d'information Agrisent pour Inactive Torula Yeast. Accès : http://www.agrisent.com/index_files/Page624.htm (consulté en mai 2014).

Fiche d'information. 2014b. Fiche d'information Aliments ED Foods pour la préparation de soupe ou de sauce de couleur crème Luda Original. Accès : <http://www.ed.ca/our-products/our-brands/luda-original/cream-soup-sauce-base-b5bd3edd.html> (consulté en mai 2014).

Fiche d'information. 2014c. Fiche d'information Lallemand pour Lake States Torula Yeast. Accès : http://www.bio-lallemand.com/wp-content/uploads/2012/05/PDSLakeState12_low.pdf (consulté en mai 2014).

Fiche d'information. 2014d. Fiche d'information Ohly pour Autolyzed Torula Yeast. Accès : <http://www.ohly.com/products-services/autolysed-yeast> (consulté en mai 2014).

Fiche d'information. 2014e. Fiche d'information Hillestad Pharmaceuticals pour Arise Vigor/Force Protein Energy Mixer. Accès : <http://www.hillestadlabs.com/protein%20products.html> (consulté en mai 2014).

Fiche d'information. 2014f. Fiche d'information Nature's Choice pour Torula Yeast Probiotic. Accès : <http://www.natureschoice.co.za/bio-friendly/seasonings/torula-yeast/> (consulté en mai 2014).

Fiche d'information. 2014g. Fiche d'information North American Herb and Spice pour Purely B. Accès : <http://www.northamericanherbandspice.com/product/purely-b-400-g-powder/> (consulté en mai 2014).

Fiche d'information. 2014h. Fiche d'information Phytovie pour la levure Torula Gourmet Nutrition. Accès : <http://www.phytovie.ca/product/5239> (consulté en mai 2014).

Fiche d'information. 2014i. Fiche d'information Kohjin Life Sciences Co. Ltd. pour HITHION YH-15. Accès : https://www.kohjinls.com/en/business/hithionextract_yh.html (consulté en mai 2014).

- Finkel, J.S., Mitchell, A.P. 2010. Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. *Nature Reviews Microbiology* 9, 109-118.
- Fleck, R., Dietz, A., Hof, H. 2007. *In vitro* susceptibility of *Candida* species to five antifungal agents in a German university hospital assessed by the reference broth microdilution method and Etest. *J. Antimicrob. Chemother.* 59, 767-771.
- Franz, R., Kelly, S.L., Lamb, D.C., Kelly, D.E., Ruhnke, M., Morschhauser, J. 1998. Multiple molecular mechanisms contribute to a stepwise development of fluconazole resistance in clinical *Candida albicans* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42, 3065-3072.
- Franzblau, S.G., Sinclair, N.A. 1983. Induction of fermentation in Crabtree-negative yeasts. *Mycopathologia* 82, 185-190.
- Fricker-Hidalgo, H., Orenga, S., Lebeau, B., Pelloux, H., Brenier-Pinchart, M.P., Ambroise-Thomas, P., Grillot, R. 2001. Evaluation of *Candida* ID, a new chromogenic medium for fungal isolation and preliminary identification of some yeast species. *J. Clin. Microbiol.* 39, 1647-1649.
- Fujino, S., Akiyama, D., Akaboshi, S., Fujita, T., Watanabe, Y., Tamai, Y. 2006. Purification and characterization of phospholipase B from *Candida utilis*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70, 377-386.
- Gaggia, F., Baffoni, L., Di Gioia, D., Accorsi, M., Bosi, S., Marotti, I., Biavati, B., Dinelli, G. 2013. Inoculation with microorganisms of *Lolium perenne* L.: evaluation of plant growth parameters and endophytic colonization of roots. *New Biotechnol.* 30, 695-704.
- Garcia-Hermoso, D., MacCallum, D.M., Lott, T.J., Sampaio, P., Serna, M.J., Grenouillet, F., Klaassen, C.H., Bretagne, S. 2010. Multicenter collaborative study for standardization of *Candida albicans* genotyping using a polymorphic microsatellite marker. *J. Clin. Microbiol.* 48, 2578-2581.
- Gold, D. Mohagheghi, A. Cooney, C.L., Wang, D.I. 1981. Single-cell protein production from spent sulfite liquor utilizing cell-recycle and computer monitoring. *Biotechnol. Bioeng.* 23, 2105-2116.
- González, G.M., Elizondo, M., Ayala, J. 2008. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: Results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J. Clin. Microbiol.* 46, 2902-2905.
- Grammes, F., Reveco, F.E., Romarheim, O.H., Landsverk, T., Mydland, L.T., Øverland, M. 2013. *Candida utilis* and *Chlorella vulgaris* counteract intestinal inflammation in Atlantic Salmon (*Salmo salar* L.). *PLoS One* 8, e83213.
- Gropp, K., Schild, L., Schindler, S., Hube, B., Zipfel, P.F., Skerka, C. 2009. The yeast *Candida albicans* evades human complement attack by secretion of aspartic proteases. *Mol. Immunol.* 47, 465-475.
- Gupta, A.K., Ahmad, I., Summerbell, R.C. 2002. Fungicidal activities of commonly used disinfectants and antifungal pharmaceutical spray preparations against clinical strains of *Aspergillus* and *Candida* species. *Med. Mycol.* 40, 201-208.
- Hang, Y.D. 1980. Assimilation of lemonade-processing wastewater by yeasts. *Appl. Environ. Microbiol.* 39, 470-472.
- Hata, D.J., Hall, L., Fothergill, A.W., Larone, D.H., Wengenack, N.L. 2007. Multicenter evaluation of the new VITEK 2 advanced colorimetric yeast identification card. *J. Clin. Microbiol.* 45, 1087-1092.
- Hazen, K.C., Theisz, G.W., Howell, S.A. 1999. Chronic urinary tract infection due to *Candida utilis*. *J. Clin. Microbiol.* 37, 824-827.

- Hecht, T., Viljoen, J. 1982. Observations on the suitability of various dry feeds for the commercial rearing of carp, *Cyprinus carpio* larvae in South Africa. *Water SA* 8, 58-65.
- Heilmann, C.J., Sorgo, A.G., Siliakus, A.R., Dekker, H.L., Brul, S., de Koster, C.G., de Koning, L.J., Klis, F.M. 2011. Hyphal induction in the human fungal pathogen *Candida albicans* reveals a characteristic wall protein profile. *Microbiology* 157, 2297-2307.
- Helmerhorst, E.J., Venuleo, C., Sanglard, D., Oppenheim, F.G. 2006. Roles of cellular respiration, CgCDR1, and CgCDR2 in *Candida glabrata* resistance to histatin 5. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 1100-1103.
- Hepworth, L. 2012. A look into equine septic arthritis. Purdue University Indiana Animal Disease Diagnostic Laboratory. Fall 2012 Newsletter.
Accès : <https://www.addl.purdue.edu/Newsletters/2012/Fall/Arthritis.aspx> (consulté en avril 2014).
- Holzschu, D.L., Chandler, F.W., Ajello, L., Ahearn, D.G. 1979. Evaluation of industrial yeasts for pathogenicity. *Sabouraudia J. Med. Vet. Mycol.* 17, 71-78.
- Hoyer, L.L. 2001. The ALS gene family of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 9, 176-180.
- Hube, B., Naglik, J. 2001. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology* 147, 1997-2005.
- Ibrahim, A.S., Magee, B.B., Sheppard, D.C., Yang, M., Kauffman, S., Becker, J., Edwards, J.E. Jr, Magee, P.T. (2005). Effects of ploidy and mating type on virulence of *Candida albicans*. *Infect. Immun.* 73, 7366-7374.
- Ibrahim, A.S., Mirbod, F., Filler, S.G., Banno, Y., Cole, G.T., Kitajima, Y., Edwards, J.E. Jr, Nozawa, Y., Ghannoum, M.A. 1995. Evidence implicating phospholipase as a virulence factor of *Candida albicans*. *Infect. Immun.* 63, 1993-1998.
- Ignatova, E.A., Nagornaia, S.S., Sudenko, V.I., Podgorskiĭ, V.S. 2002. [On the identity of *Candida utilis* and *Pichia jadinii* yeast species]. *Mikrobiol Z.* 6(1), 20-6.
- Ikushima, S., Fujii, T., Kobayashi, O. 2009. Efficient gene disruption in the high-ploidy yeast *Candida utilis* using the Cre-loxP system. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73, 879-884.
- Ikushima, S., Fujii, T., Kobayashi, O., Ashigai, H. 2010. Method for highly efficient production of lactic acid using *Candida utilis*. CA Patent 2761724 A1.
- Jones, J., Schmitt, J. 1978. The effect of chlorination on the survival of cells of *Candida albicans*. *Mycologia* 684-689.
- Kaliterna, J., Weusthuis, R.A., Castrillo, J.I., Van Dijken, J.P., Pronk, J.T. 1995. Transient responses of *Candida utilis* to oxygen limitation: regulation of the Kluyver effect for maltose. *Yeast* 11, 317-325.
- Katila, M.L., Mantyljarvi, R.A., Ojanen, T.H. 1981. Sensitisation against environmental antigens and respiratory symptoms in swine workers. *Br. J. Ind. Med.* 38, 334-338.
- Keyhani, E., Khavari-Nejad, S., Keyhani, J., Attar, F. 2009. Acriflavine-mediated apoptosis and necrosis in yeast *Candida utilis*. *Ann. New York Acad. Sci.* 1171, 284-291.
- Khan, T.R., Daugulis, A.J. 2010. Application of solid-liquid TPPBs to the production of L-phenylacetylcarbinol from benzaldehyde using *Candida utilis*. *Biotechnol. Bioeng.* 107, 633-641.

- Kinneberg, K.M., Bendel, C.M., Jechorek, R.P., Cebelinski, E.A., Gale, C.A., Berman, J.G., Erlandsen, S.L., Hostetter, M.K., Wells, C.L. 1999. Effect of *INT1* gene on *Candida albicans* murine intestinal colonization. *J. Surg. Res.* 87, 245-251.
- Koivikko, A., Kalimo, K., Nieminen, E., Savolainen, J., Viljanen, M., Viander, M. 1988. Allergenic cross-reactivity of yeasts. *Allergy* 43, 192-200.
- Kondo, K., Saito, T., Kajiwara, S., Takagi, M., Misawa, N. 1995. A transformation system for the yeast *Candida utilis*: Use of a modified endogenous ribosomal protein gene as a drug-resistant marker and ribosomal DNA as an integration target for vector DNA. *J. Bacteriol.* 177, 7171-7177.
- Kong, Y., Xu, X., Zhu, L., Miao, L. 2013. Control of the harmful alga *Microcystis aeruginosa* and absorption of nitrogen and phosphorus by *Candida utilis*. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 169, 88-99.
- Kujan, P., Prell, A., Šafář, H., Sobotka, M., Řezanka, T., Holler, P. 2006. Use of the industrial yeast *Candida utilis* for cadmium sorption. *Folia Microbiol.* 51, 257-260.
- Kurtzman, C.P. 1988. Chapter 5: Identification and Taxonomy. *In: Yeasts – (Living resources for biotechnology)*. Kirsop, B.E., Kurtzman, C.P. (éd.). New York : Cambridge University Press.
- Kurtzman, C.P., Johnson, C.J., Smiley, M.J. 1979. Determination of conspecificity of *Candida utilis* and *Hansenula jadinii* through DNA reassociation. *Mycologia* 11, 844-847.
- L'Ollivier, C., Labruère, C., Jebrane, A., Bougnoux, M., d'Enfert, C., Bonnin, A., Dalle, F. 2012. Using a Multi-Locus Microsatellite Typing method improved phylogenetic distribution of *Candida albicans* isolates but failed to demonstrate association of some genotype with the commensal or clinical origin of the isolates. *Infect. Genet. Evol.* 12, 1949-1957.
- Laín, A., Elguezabal, N., Brena, S., García-Ruiz, J.C., del Palacio, A., Moragues, M.D., Pontón, J. 2007. Diagnosis of invasive candidiasis by enzyme-linked immunosorbent assay using the N-terminal fragment of *Candida albicans* hyphal wall protein I. *BMC Microbiol.* 7, e35
- Lapena, M.A., Vicente-Soler, J., Soto, T., Madrid, M., Nunez, A., Garcia, E., Cansado, J., Gacto, M. 2006. Light-induced rhythmic changes in thermotolerance in stationary-phase cells of *Candida utilis*. *Int. Microbiol.* 9, 61-64.
- Lee, B.-K., Kyun Kim, J. 2001. Production of *Candida utilis* biomass on molasses in different culture types. *Aquacult. Eng.* 25, 111-124.
- Leidich, S.D., Ibrahim, A.S., Fu, Y., Koul, A., Jessup, C., Vitullo, J., Fonzi, W., Mirbod, F., Nakashima, S., Nozawa, Y., Ghannoum, M.A. 1998. Cloning and disruption of caPLB1, a phospholipase B gene involved in the pathogenicity of *Candida albicans*. *J. Biol. Chem.* 273, 26078-26086.
- Lemmel, S.A., Heimsch, R.C., Edwards, L.L. 1979. Optimizing the continuous production of *Candida utilis* and *Saccharomycopsis fibuliger* on potato processing wastewater. *Appl. Environ. Microbiol.* 37, 227-232.
- Liu, Y., Filler, S.G. 2011. *Candida albicans* Als3, a multifunctional adhesin and invasin. *Eukaryot. Cell.* 10, 168-173.
- Lorenz, M.C., Fink, G.R. 2001. The glyoxylate cycle is required for fungal virulence. *Nature* 412, 83-86.
- Lukic-Grlić, A., Mlinarić-Missoni, E., Škaric, I., Važic-Babić, V., Svetec, I. 2011. *Candida utilis* Candidemia in neonatal patients. *J. Med. Microbiol.* 60, 838-841.

Luzzati, R., Cavinato, S., Giangreco, M., Granà, G., Centonze, S., Deiana, M.L., Biolo, G., Barbone, F. 2013. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial Candidemia in elderly patients: a matched case-control study. *Mycoses* 56, 664-671.

Lyon, G.M., Karatela, S., Sunay, S., Adiri, Y., *chercheurs de la Candida Surveillance Study*. 2010. Antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from the *Candida* surveillance study. *J. Clin. Microbiol.* 48, 1270-1275.

Mahyuddin, P., Winugroho, M. 2010. Effect of combination of yeast (*Saccharomyces cerevisiae* *Candida utilis*) and herbs supplementation in finishing diet on carcass characteristics of beef cattle. *J. Indones. Trop. Anim. Agric.* 35, 251-256.

Martin, A.M., Goddard, S., Bemibster, P. 1993. Production of *Candida utilis* biomass as aquaculture feed. *J. Sci. Food Agric.* 61, 363-370.

Martinez, J., Nuñez, A., Ojeda, D. Mémoire présenté à la Organic Fruit Conference 873.

McDonnell, G., Russell, A.D. 1999. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 12, 147-179.

Mille, Y., Beney, L., Gervais, P. 2005. Compared tolerance to osmotic stress in various microorganisms: Towards a survival prediction test. *Biotechnol. Bioeng.* 92, 479-484.

Mohawed, S.M. 1994. Assessment of microbiological quality of underground water of upper Egypt, Qena region. *Egypt. J. Microbiol.* 29, 183-192.

Montagna, M.T., Lovero, G., Borghi, E., Amato, G., Andreoni, S., Campion, L., Lo Cascio, G., Lombardi, G., Luzzaro, F., Manso, E. 2014. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 18, 661-674.

Mora, L.M., Lezcano, P., Hidalgo, K., Rodríguez, B. 2012. Torula yeast (*Candida utilis*) on distiller's vinasse in growing pig diets. *Cuban J. Agric. Sci.* 46, 63-65.

Muter, O., Lubinya, I., Millers, D., Grigorjeva, L., Ventinya, E., Rapoport, A. 2002. Cr(VI) sorption by intact and dehydrated *Candida utilis* cells in the presence of other metals. *Process Biochem.* 38, 123-131.

Nadeem, S.G., Shafiq, A., Hakim, S.T., Anjum, Y., Kazm, S.U. 2013. Effect of growth media, pH and temperature on yeast to hyphal transition in *Candida albicans*. *Open J. Med. Microbiol.* 3, 185-192.

Naglik, J., Albrecht, A., Bader, O., Hube, B. 2004. *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. *Cell. Microbiol.* 6, 915-926.

Naglik, J.R., Challacombe, S.J., Hube, B. 2003. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 67, 400-28.

NCYC. 2014. National Collection of Yeast Cultures. Fiche technique NYCY 707 *Lindnera jadinii*. Accès : <https://catalogue.ncyc.co.uk/lindnera-jadinii-707> (consulté en janvier 2014).

Nell, J.A. 1985. Comparison of some single cell proteins in the diet of the Sydney rock oyster (*Saccostrea commercialis*). *The Progressive Fish-Culturist* 47, 110-113.

Nell, J.A., Diemar, J.A., Heasman, M.P. 1996. Food value of live yeasts and dry yeast-based diets fed to Sydney rock oyster *Saccostrea commercialis* spat. *Aquaculture* 145, 235-243.

- Nie, W., Wei, G., Du, G., Li, Y., Chen, J. 2005. Enhanced intracellular glutathione synthesis and excretion capability of *Candida utilis* by using a low pH-stress strategy. *Lett. Appl. Microbiol.* 40, 378-384.
- Nie, X., Liu, X., Wang, H., Chen, J. 2010. Deletion of EFG1 promotes *Candida albicans* opaque formation responding to pH via Rim101. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* (Shanghai) 42, 735-744.
- Nobile, C.J., Schneider, H.A., Nett, J.E., Sheppard, D.C., Filler, S.G., Andes, D.R., Mitchell, A.P. 2008. Complementary adhesin function in *C. albicans* biofilm formation. *Curr. Biol.* 18, 1017-1024.
- Nwachukwu, S. 2000. Enhanced rehabilitation of tropical aquatic environments polluted with crude petroleum using *Candida utilis*. *J. Environ. Biol.* 21, 241-250.
- Oberoi, J.K., Wattal, C., Goel, N., Raveendran, R., Datta, S., Prasad, K. 2012. Non-albicans *Candida* species in blood stream infections in a tertiary care hospital at New Delhi, India. *Indian J. Med. Res.* 136, 997-1003.
- Odds, F.C., Hanson, M.F., Davidson, A.D., Jacobsen, M.D., Wright, P., Whyte, J.A., Gow, N.A., Jones, B.L. 2007. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. *J. Med. Microbiol.* 56, 1066-1075.
- Odds, F.C., Jacobsen, M.D. 2008. Multilocus sequence typing of pathogenic *Candida* species. *Eukaryot. Cell.* 7, 1075-1084.
- Oliva, R.U., Hang, Y.D. 1979. Continuous removal of lactic acid from wastewater by *Candida utilis*. *Appl. Environ. Microbiol.* 38, 1027-1028.
- Olvera-Novoa, M.A., Martínez-Palacios, C.A., Olivera-Castillo, L. 2002. Utilization of torula yeast (*Candida utilis*) as a protein source in diets for tilapia (*Oreochromis mossambicus* Peters) fry. *Aquacult. Nutr.* 8, 257-264.
- Ordaz, L., Lopez, R., Melchy, O., Torre, M. 2001. Effect of high-cell-density fermentation of *Candida utilis* on kinetic parameters and the shift to respiro-fermentative metabolism. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 57, 374-378.
- Øverland, M., Karlsson, A., Mydland, L.T., Romarheim, O.H., Skrede, A. 2013. Evaluation of *Candida utilis*, *Kluyveromyces marxianus* and *Saccharomyces cerevisiae* yeasts as protein sources in diets for Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquaculture* 402-403, 1-7.
- Pan, L., Yang, D., Shao, L., Li, W., Chen, G., Liang, Z. 2009. Isolation of the oleaginous yeasts from the soil and studies of their lipid-producing capacities. *Food Technol Biotechnol* 47, 215-220.
- Paulitsch, A., Weger, W., Ginter-Hanselmayer, G., Marth, E., Buzina, W. 2006. A 5-year (2000-2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses* 49, 471.
- Paulitsch, A.H. Willinger, B. Zsalatz, B. Stabentheiner, E. Marth, E., Buzina, W. 2009. *In-vivo Candida* biofilms in scanning electron microscopy. *Med. Mycol.* 47, 690-696.
- Peng, Y.S., Nasr, M.E., Marston, J.M., Fang, Y. 1984. Digestion of torula yeast, *Candida utilis*, by the adult honeybee, *Apis mellifera*. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 77, 627-632.
- Pfaller, M., Neofytos, D., Diekema, D., Azie, N., Meier-Kriesche, H., Quan, S., Horn, D. 2012. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 74, 323-331.

- Pfaller, M.A., Moet, G.J., Messer, S.A., Jones, R.N., Castanheira, M. 2011. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J. Clin. Microbiol.* 49, 396-399.
- Pharkya, P., Burgard, A.P., Van Dien, S.J., Osterhout, R.E., Burk, M.J., Trawick, J.T., Kuchinskas, B.S. 2014. Microorganisms and methods for production of 4-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and related compounds. US Patent 20140030779 A1.
- Pisman, T., Somova, L. 2003. Interaction of a mixed yeast culture in an "autotroph-heterotroph" system with a closed atmosphere cycle and spatially separated components. *Adv.Space Res.* 31, 1751-1756.
- Prasad, R., De Wergifosse, P., Goffeau, A., Balzi, E. 1995. Molecular cloning and characterization of a novel gene of *Candida albicans*, CDR1, conferring multiple resistance to drugs and antifungals. *Curr. Genet.* 27, 320-329.
- Presterl, E., Daxböck, F., Graninger, W., Willinger, B. 2007. Changing pattern of candidaemia 2001–2006 and use of antifungal therapy at the University Hospital of Vienna, Austria. *Clin. Microbiol. Infect.* 13, 1072-1076.
- Rahman, S.A. 1996. Evaluation of various diets for the optimum growth and survival of larvae of the penaeid prawn *Penaeus japonicus* Bate. *Aquacult. Nutr.* 2, 151-155.
- Ramage, G., Bachmann, S., Patterson, T.F., Wickes, B.L., Lopez-Ribot, J.L. 2002. Investigation of multidrug efflux pumps in relation to fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms. *J. Antimicrob. Chemother.* 49, 973-980.
- Ramírez-Zavala, B., Reuß, O., Park, Y., Ohlsen, K., Morschhäuser, J. 2008. Environmental induction of white–opaque switching in *Candida albicans*. *PLoS Pathogens* 4(6), e1000089.
- Razif, M., Budiarti, V.E., Mangkoedihardjo, S. 2006. Appropriate fermentation process for tapioca's wastewater in Indonesia. *J. Appl. Sci.* 6, 2846-2848.
- Restaino, L., Frampton, E.W., Hemphill, J.B., Palnikar, P. 1995. Efficacy of ozonated water against various food-related microorganisms. *Appl. Environ. Microbiol.* 61, 3471-3475.
- Ribeiro, I.C., Veríssimo, I., Moniz, L., Cardoso, H., Sousa, M.J., Soares, A.M.V.M., Leão, C. 2000. Yeasts as a model for assessing the toxicity of the fungicides penconazol, cymoxanil and dichlofluanid. *Chemosphere* 41, 1637-1642.
- Riggle, P.J., Kumamoto, C.A. 2006. Transcriptional regulation of MDR1, encoding a drug efflux determinant, in fluconazole-resistant *Candida albicans* strains through an Mcm1p binding site. *Eukaryot. Cell.* 5, 1957-1968.
- Rodríguez, B., Valdiviá, M., Lezcano, P., Herrera, M. 2013. Evaluation of torula yeast (*Candida utilis*) grown on distillery vinasse for broilers. *Cuban J. Agric. Sci.* 47.
- Ruszova, E., Pavek, S., Hajkova, V., Jandova, S., Velebny, V., Papezikova, I., Kubala, L. 2008. Photoprotective effects of glucomannan isolated from *Candida utilis*. *Carbohydr. Res.* 343, 501-511.
- Sanglard, D., Ischer, F., Monod, M., Bille, J. 1997. Cloning of *Candida albicans* genes conferring resistance to azole antifungal agents: characterization of CDR2, a new multidrug ABC transporter gene. *Microbiology* 143 (partie 2), 405-416.

Savolainen, J., Kortekangas-Savolainen, O., Nermes, M., Viander, M., Koivikko, A., Kalimo, K., Terho, E.O. 1998. IgE, IgA, and IgG responses to common yeasts in atopic patients. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 53, 506-512.

Schaller, M., Hube, B., Ollert, M.W., Schäfer, W., Borg-von Zepelin, M., Thoma-Greber, E., Korting, H.C. 1999. *In vivo* expression and localization of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases during oral candidiasis in HIV-infected patients. *J. Invest. Dermatol.* 112, 383-386.

Şeker, E. 2010. Identification of *Candida* species isolated from bovine mastitic milk and their *in vitro* hemolytic activity in Western Turkey. *Mycopathologia* 169, 303-308.

Sharma, N., Verma, U., Awasthi, P. 2006. A combination of the yeast *Candida utilis* and chitosan controls fruit rot in tomato caused by *Alternaria alternata* (Fr.) Keissler and *Geotrichum candidum* Link ex Pers. *J. Hort. Sci. Biotechnol.* 81, 1052-1056.

Sheppard, D.C., Locas, M.C., Restieri, C., Laverdiere, M. 2008. Utility of the germ tube test for direct identification of *Candida albicans* from positive blood culture bottles. *J. Clin. Microbiol.* 46, 3508-3509.

Shih, M.H., Sheu, M.M., Chen, H.Y., Lin, S.R. 1999. Fungal keratitis caused by *Candida utilis*--case report. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 15, 171-174.

Singh, A., Prasad, T., Kapoor, K., Mandal, A., Roth, M., Welti, R., Prasad, R. 2010. Phospholipidome of *Candida*: Each species of *Candida* has distinctive phospholipid molecular species. *OMICS J. Integr. Biol.* 14, 665-677.

SivaRaman, H., Pundle, A.V., Prabhune, A.A. 1984. Growth of *Candida utilis* on distillery effluent. *Biotechnol. Lett.* 6, 759-762.

Siwicki, A.K., Anderson, D.P., Rumsey, G.L. 1994. Dietary intake of immunostimulants by rainbow trout affects non-specific immunity and protection against furunculosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 41, 125-139.

Song, X., Sun, J., Støre, G., Hansen, B.F., Olsen, I. 2009. Colony morphologies, species, and biotypes of yeasts from thrush and denture stomatitis. *Acta Odontol. Scand.* 67, 248-255.

Spampinato, C., Leonardi, D. 2013. Molecular fingerprints to identify *Candida* species. *BioMed Res. Int.* 2013, 1-9.

Staab, J.F., Ferrer, C.A., Sundstrom, P. 1996. Developmental expression of a tandemly repeated, proline-and glutamine-rich amino acid motif on hyphal surfaces on *Candida albicans*. *J. Biol. Chem.* 271, 6298-6305.

Stevens, R.I. and Truog, J.R. 1957. Comparison of dried yeasts, *Candida utilis* and *Saccharomyces cerevisiae*, as supplements in a diet for Rainbow Trout. *Trans. Am. Fish. Soc.* 86, 161-168.

Stevenson, K., Black, O., Costilow, R. 1979. Aerobic fermentations of pickle process brine by *Candida utilis*. *J. Food Sci.* 44, 181-185.

Streit, J., Prior, B.A., Kilian, S.G. 1987. Substrate utilization by yeast in a spent sulfite liquor permeate. *Water SA* 13, Pretoria, 145-150.

Sudbery, P., Gow, N., Berman, J. 2004. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 12(7), 317-324.

Suhighludbery, P. 2011. Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nature Rev. Microbiol.* 9, 737-748.

Sukorinia, H., Sangchote, S., Khewkhomc, N. 2013. Control of postharvest green mold of citrus fruit with yeasts, medicinal plants, and their combination. *Postharvest Biol. Technol.* 79, 24-31.

Suzuki, M., Nakase, T. 2002. A phylogenetic study of ubiquinone-7 species of the genus *Candida* based on 18S ribosomal DNA sequence divergence. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 48, 55-65.

Szylak-Szydłowski, M., Kornilłowicz-Kowalska, T. 2012. The mycobiota of landfill leachates in the pretreatment process in a sequencing batch reactor. *Cent. Eur. J. Biol.* 7, 250-258.

Tavanti, A., Davidson, A.D., Gow, N.A., Maiden, M.C., Odds, F.C. 2005. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. *J. Clin. Microbiol.* 43, 284-292.

Tavanti, A., Gow, N.A., Senesi, S., Maiden, M.C., Odds, F.C. 2003. Optimization and validation of multilocus sequence typing for *Candida albicans*. *J. Clin. Microbiol.* 41, 3765-3776.

Thewes, S., Moran, G.P., Magee, B.B., Schaller, M., Sullivan, D.J., Hube, B. 2008. Phenotypic screening, transcriptional profiling, and comparative genomic analysis of an invasive and non-invasive strain of *Candida albicans*. *BMC Microbiol.* 8, 187-2180-8-187.

Tomita, Y., Ikeo, K., Tamakawa, H., Gojobori, T., Ikushima, S. 2012. Genome and transcriptome analysis of the food-yeast *Candida utilis*. *PLoS One* 7, e37226.

Tortorano, A.M., Caspani, L., Rigoni, A.L., Biraghi, E., Sicignano, A., Viviani, M.A. 2004. Candidosis in the intensive care unit: A 20-year survey. *J. Hosp. Infect.* 57, 8-13.

Turkylmaz, S., Kaynarca, S. 2010. The slime production by yeasts isolated from subclinical mastitic cows. *Acta Veterinaria Brno* 79, 581-586.

U.S. FDA. 2013. United States Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations Title 21 Part 127: Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption (21CFR172.896).

Accès : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=172.896> (consulté en avril 2014).

U.S.D.A. ARS. 2014. United States Department of Agriculture. Agriculture Research Services Culture Collection (NRRL). Accès : <http://nrri.ncaur.usda.gov/cgi-bin/usda/yeast/report.html?nrriCodes=Y-900> (consulté en mars 2014).

Uetsuka, A., Satoh, S., Itoh, M., Okazaki, N., Ohno, Y., Yoshimura, K. 1976. The tissue culture study of antifungal agents and their morphological changes on yeast and yeast-like fungi. *In: Parasites, Fungi, and Viruses*, Springer, p. 157-163.

Urban Jr, E.R., Langdon, C.J. 1984. Reduction in costs of diets for the American oyster, *Crassostrea virginica* (Gmelin), by the use of non-algal supplements. *Aquaculture* 38, 277-291.

Verweij, P.E., van den Bergh, M.F., Rath, P.M., de Pauw, B.E., Voss, A., Meis, J.F. 1999. Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus ustus*: case report and review. *J. Clin. Microbiol.* 37, 1606-1609.

Visser, W., Scheffers, W.A., Batenburg-van der Vegte, W.H., van Dijken, J.P. 1990. Oxygen requirements of yeasts. *Appl. Environ. Microbiol.* 56, 3785-3792.

Vraná, D., Sobotka, M. 1989. Physiological changes of *Candida utilis* in transient state during continuous cultivation. *Folia Microbiol* 34, 30-36.

Vylkova, S., Carman, A.J., Danhof, H.A., Collette, J.R., Zhou, H., Lorenz, M.C. 2011. The fungal pathogen *Candida albicans* autoinduces hyphal morphogenesis by raising extracellular pH. *mBio*. 2(3), 1-12.

Watts, J.L. 1988. Etiological agents of bovine mastitis. *Vet. Microbiol.* 16, 41-66.

Wawron, W., Bochniarz, M., Piech, T. 2010. Yeast mastitis in dairy cows in the middle-eastern part of Poland. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy* 54, 201-204.

Westwater, C., Balish, E., Schofield, D.A. 2005. *Candida albicans*-conditioned medium protects yeast cells from oxidative stress: a possible link between quorum sensing and oxidative stress resistance. *Eukaryot. Cell.* 4, 1654-1661.

Weusthuis, R.A., Visser, W., Pronk, J.T., Scheffers, W.A., van Dijken, J.P. 1994. Effects of oxygen limitation on sugar metabolism in yeasts: a continuous-culture study of the Kluyver effect. *Microbiology* 140 (partie 4), 703-715.

Whiteway, M., Bachewich, C. 2007. Morphogenesis in *Candida albicans*. *Annu. Rev. Microbiol.* 61, 529-553.

Wirsching, S., Michel, S., Morschhäuser, J. 2000. Targeted gene disruption in *Candida albicans* wild-type strains: the role of the MDR1 gene in fluconazole resistance of clinical *Candida albicans* isolates. *Mol. Microbiol.* 36, 856-865.

Yamada, Y., Matsuda, M., Mikata, K. 1995. The phylogenetic relationships of *Pichia jadinii*, formerly classified in the genus *Hansenula*, and related species based on the partial sequences of 18S and 26S ribosomal RNAs (*Saccharomycetaceae*). *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 59, 518-520.

Yurong, Y., Ruiping, S., Shimin, Z., Yibao, J. 2005. Effect of probiotics on intestinal mucosal immunity and ultrastructure of cecal tonsils of chickens. *Arch. Anim. Nutr.* 59, 237-246.

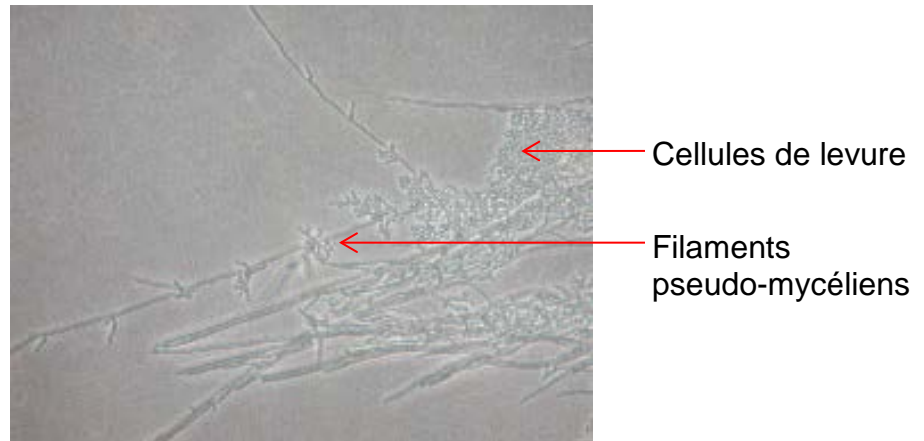
Zheng, S., Yang, M., Lv, W., Liu, F. 2001. Study on sludge expansion during treatment of salad oil manufacturing wastewater by yeast. *Environ. Technol.* 22, 533-542.

Zhou, Y., Ren, Y., Fan, C., Shao, H., Zhang, Z., Mao, W., Wei, C., Ni, H., Zhu, Z., Hou, X., Piao, F., Cui, Y. 2013. Survey of mycotic mastitis in dairy cows from Heilongjiang Province, China. *Trop. Anim. Health Pro.* 45, 1709-1714.

Annexes

Annexe A : Caractérisation de la souche ATCC 9950 de *C. utilis*

a) souche ATCC 9950 de *C. utilis*^a



b) souche SC5314 de *C. albicans*^a

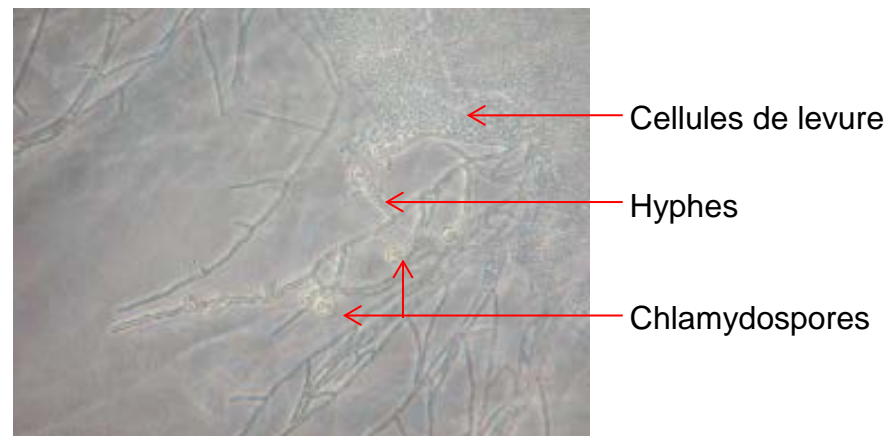


Figure A-1 : Photomicrographies montrant la croissance différentielle de a) souche ATCC 9950 de *C. utilis* et b) souche SC5314 de *C. albicans* sur gélose à la farine de maïs Tween 80 à 37 °C pendant 72 heures

^a Données générées par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada.

Tableau A-1 : Croissance de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* sur divers milieux et à des températures variées

Milieu	28 °C	32 °C	37 °C	42 °C
Sabouraud	+	+	+	-
Sérum foetal bovin	+	+	~	-
Milieu Eagle modifié de Dulbecco (FBS, glucose, glutamine)	~	~	-	-

+ Croissance

- Aucune croissance

~ Faible niveau de croissance

Données générées par la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada. La croissance de la souche ATCC 9950 de *C. utilis* dans divers milieux a été mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 500 nm, selon une plage de températures. La concentration de bactéries au temps zéro était de 1×10^6 UFC/mL.