



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire  
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse



# Caractérisation moléculaire de *Paecilomyces spp*: étude française multicentrique

**L. Monpierre**, N. Aït Ammar, A. C. Normand, J. Guitard, A. Riat, A. Huguenin,  
C. Bonnal, B. Sendid, L. Hasseine, H. Raberin, L. Favennec, S. Ranque,  
R. Piaffroux, E. Dannaoui, F. Botterel

**Dynamyc**



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Paecilomyces spp.

- **Moisissures cosmopolites**
- Isolées de l'environnement
  - Sols, matières organiques, insectes...
- Plus de 100 espèces décrites
- **Pathogènes émergents**
  - Hyalohyphomycoses, rares
  - Plusieurs espèces incriminées chez l'Homme

## ***P. variotii* +++**

*P. variotii* = complexe d'espèces

## ***P. lilacinus* +++**

Reclassé en *Purpureocillium lilacinum*

- *P. variotii sensu stricto*
- *P. formosus*
  - \* *type formosus*
  - \* *type lecythydis*
  - \* *type maximus*
- *P. dactylethromorphus*
- *P. brunneolus*
- *P. divariticus*



Walsh *et al.*, 2004  
RA Samson *et al.*, 2009  
Houbraken *et al.*, 2010  
Luangsa-Ard *et al.*, 2011

# Infections à *Paecilomyces* spp.

## Case reports +++

- Patients immunodéprimés

Transplantés d'organes solides

Patients d'hématologie

Cancers...

- Atteintes profondes ou superficielles

**Des formes localisées aux formes disséminées**

- Patients immunocompétents

- Facteurs favorisants ++

**Kératites, endophtalmies**

» Port de lentilles de contact+++

» Chirurgie oculaire

**Infections cutanées**

» Traumatismes cutanés+++

*Paecilomyces variotii* central nervous system infection in a patient with cancer.

Ayşe Serda Kantarcioğlu, Gülen Hatemi, Ayhan Yücel, Gert Sybren de Hoog, Nil Molinas Mandel *et al.*  
Published 2003 in *Mycoses*

*Perit Dial Int.* 2012 May-Jun;32(3):364-5.

*Paecilomyces lilacinus* peritonitis in a peritoneal dialysis patient.

Wolley M, Collins J, Thomas M.

*Mycopathologia* (2017) 182:761–765  
DOI 10.1007/s11046-017-0131-y

*Paecilomyces variotii* Fungemia in a Patient with Lymphoma Needing Liver Transplant

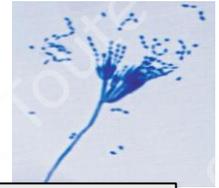
A. P. Bellanger · J. P. Cervoni · J. F. Faucher · D. Weil-Verhoeven · M. Ginet · E. Deconinck · F. Grenouillet



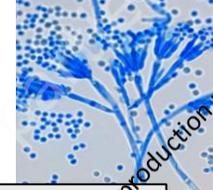
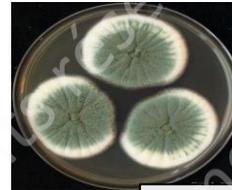
Raghavan *et al.*, 2018  
Zunoglu *et al.*, 2017  
Morres *et al.*, 2014  
Steiner *et al.*, 2013  
Kantarcioğlu *et al.*, 2003  
Bellanger *et al.*, 2017  
Polat *et al.*, 2015  
Feldman *et al.*, 2016  
Swami *et al.*, 2016  
Pastor *et al.*, 2006

# Diagnostic difficile...

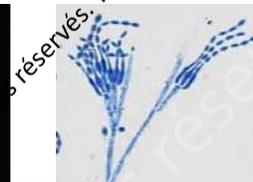
- **Microscopie confondante**
  - *Penicillium/Talaromyces* sp.?
  - *Rasamsonia* sp.?
- **Valeur des bases de données du MALDI-TOF?**
- **Valeur clinique?**
  - Colonisation? Co-colonisation?
  - Contamination de laboratoire?
  - Infection? Co-infection?



*Rasamsonia* sp.



*Penicillium* sp.



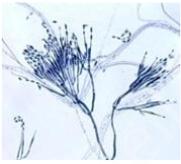
*Paecilomyces* sp.

# Objectifs de l'étude

## Souches de *Paecilomyces* isolées de prélèvements respiratoires

- 1. Distribution des espèces (BM)
- 2. Evaluation de l'identification par MALDI-TOF
- 3. Sensibilité *in vitro* aux antifongiques (EUCAST/E-test®)





# Matériel et méthodes

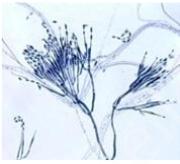
## Recueil de souches de *Paecilomyces*

- ✓ Souches identifiées morphologiquement comme *Paecilomyces sp.*  
2002 – 2017 : HEGP, HMN, SAT



- ✓ Souches de la base de données MSI (R. Piarroux & AC. Normand)  
2014 – 2018 : multicentrique



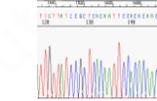
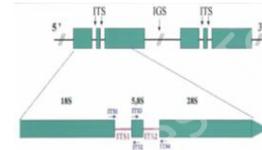


# Matériel et méthodes

## Outils

### • Identification moléculaire

- Séquençage Sanger ITS (*Internal Transcribed Spacer*)



White *et al.*, 1990  
Barker *et al.*, 2014

### • Identification MALDI-TOF

- 2 instruments, 3 bases de données
  - **LT2-Andromas**<sup>®</sup> (Andromas SAS, Paris, France)
    - Base de donnée Andromas
  - **Maldi Biotyper Microflex LT**<sup>®</sup> (Bruker Daltonics, Germany)
    - Base de donnée MSI (*Mass spectrometry identification*, Piarroux *et al.*, France)
    - Base de donnée Biotyper (Bruker Daltonics, Germany)



### • Etude de la sensibilité aux antifongiques

Techniques E-test<sup>®</sup> et FIC-CAST

- **Echinocandines** : caspofungine, micafungine, anidulafungine
- **Azoles** : voriconazole, itraconazole, posaconazole, isavuconazole
- **Polyène** : amphotéricine B





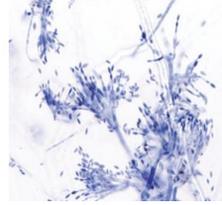
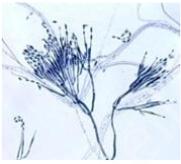
# Résultats

## Provenance des souches



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

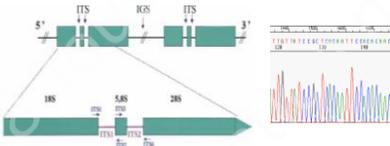


# Résultats

## Souches étudiées

97 souches recueillies

Séquençage ITS



20 (21%) *Penicillium /Talaromyces*  
2 (2%) *Rasamsonia*  
3 (3%) *A. fumigatus*  
1 (1%) *A. sydowi*

70 (72%)  
*Paecilomyces sp.*



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

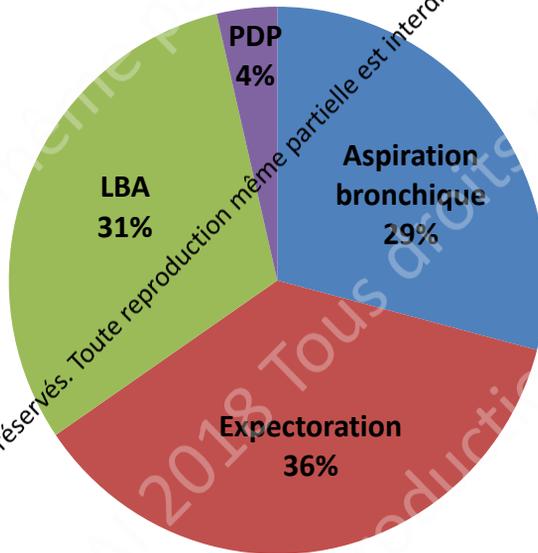
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



# Résultats

## Origine des prélèvements respiratoires

70 souches de *Paecilomyces sp.*  
identifiées par biologie moléculaire

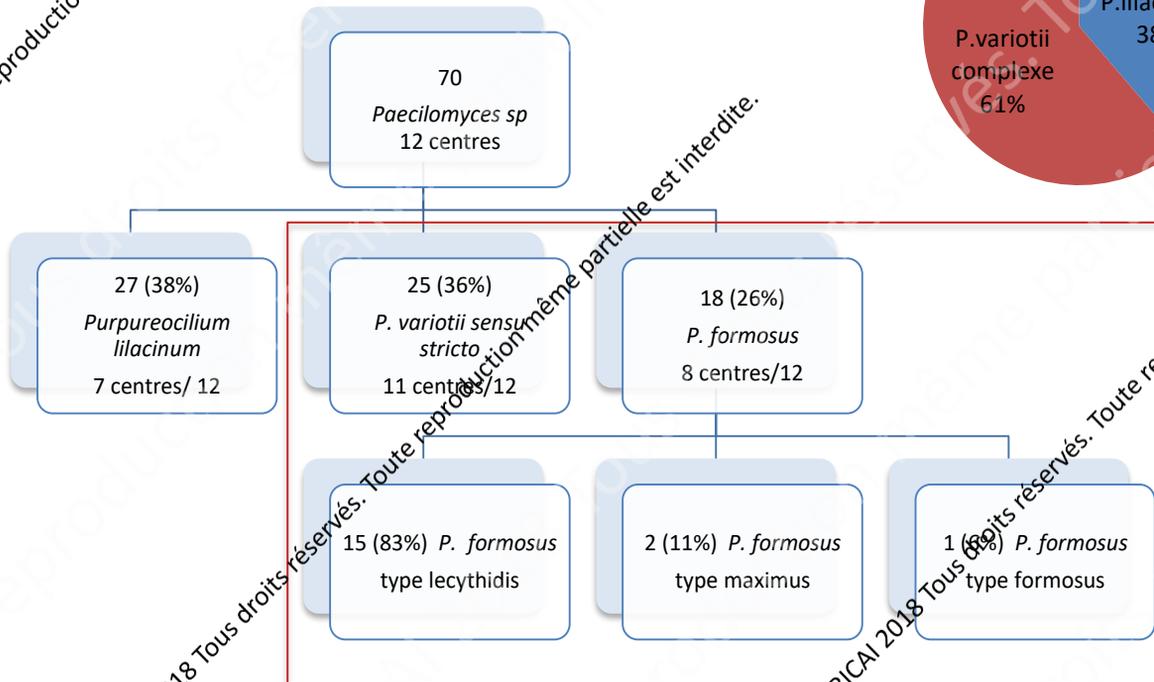
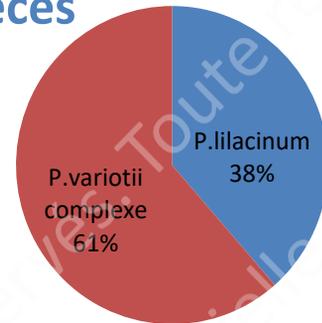


Patients colonisés



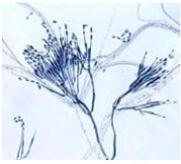
# Résultats

## Identification moléculaire des espèces



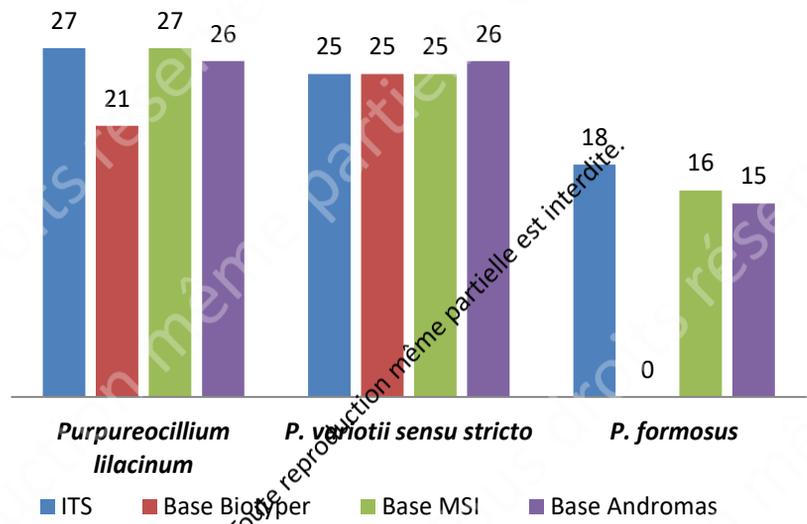
*P. variotii* complexe



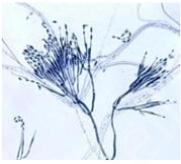


# Résultats

## Spectrométrie de masse MALDI-TOF

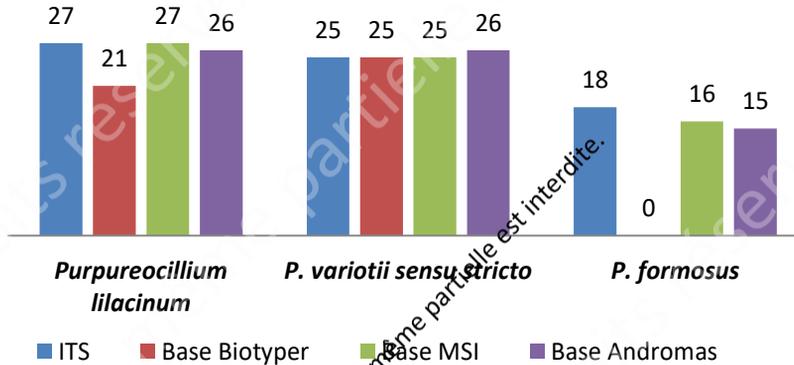


Base de données	Biotyper	MSI	Andromas
% concordance avec ITS	66% (n = 46)	97% (n = 68)	91% (n = 64)



# Résultats

## Spectrométrie de masse MALDI-TOF



### Principales discordances observées

- **Base Biotyper**
  - Pas d'identification des *P. formosus*
  - Pas d'identification pour certains *P. lilacinum*
- **Base MSI**
  - Pas d'identification des *P. formosus* type *maximus*
- **Base Andromas**
  - Inversion *P. formosus* et *P. variotii sensu stricto*



# Résultats

## Détermination des CMI

*P. variotii sensu stricto*

		CAS	MYCA	AND	VO	POSA	ISA	ITRA	AMP
E-Test	Moyenne (mg/L)	0,388	0,003	0,002	3,244	0,015	3,303	0,021	0,050
	Range (mg/L)	0,012-8	0,002-0,047	0,002-0,032	0,008-32	0,002-0,064	0,032-32	0,002-0,25	0,012-0,125
EUCAST	Moyenne (mg/L)	1,767	0,047	0,068	5,179	0,100	4,888	0,574	0,379
	Range (mg/L)	0,003-8	0,015-0,5	0,015-0,5	0,003-8	0,015-8	0,006-8	0,006-8	0,006-8

**CMI élevées pour voriconazole et isavuconazole**

### Traitement à utiliser:

- **Amphotéricine B+++**, **AIII** selon recommandations ESCMID et ECMM 2014
- **Amphotéricine B + itraconazole**, **CIII** selon recommandations ESCMID et ECMM 2014
- **Intérêt des azolés ?** (sauf voriconazole et isavuconazole)
  - Itraconazole + chirurgie : traitement d'une sinusite invasive (Swami *et al.*, 2016)
  - Itraconazole : traitement d'une infection cutanée (Vasudevan *et al.*, 2013)
- **Intérêt des échinocandines?**
  - Aucune donnée dans la littérature



# Résultats

## Détermination des CMI

*P. formosus*

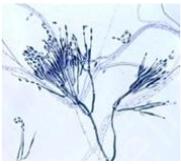
		CAS	MYCA	AND	VO	POSA	ISA	ITRA	AMP
E-Test	Moyenne (mg/L)	0,013	0,003	0,002	19,653	0,032	11,724	0,051	0,043
	Range (mg/L) 0,002-32	0,002-0,125	0,002-0,008	0,002-0,003	3-32	0,008-0,19	0,75-32	0,004-0,38	0,004-0,19
EUCAST	Moyenne (mg/L)	0,955	0,097	0,077	7,127	0,052	7,698	0,760	0,381
	Range (mg/L) 0,015-8	0,03-1	0,015-8	0,015-8	1-8	0,015-2	4-8	0,03-8	0,12-8

**CMI élevées pour voriconazole et isavuconazole**

### Traitement à utiliser:

→ Pas de recommandations spécifiques mais traitement identique que pour *P. variotii sensu stricto*

- Micafungine: traitement d'une infection cutanée à *P. formosus* chez un prématuré (Kubois *et al.*, 2016)



# Résultats

## Détermination des CMI

*P. Macinum*

		CAS	MYCA	AND	VO	POSA	ISA	JTRA	AMP
E-test	Moyenne (mg/L)	32	32	10,308	0,711	1,1442	2,277	6,948	32
	Range (mg/L)	32-32	32-32	2-32	0,094-4	0,064-32	0,38-16	0,75-32	32-32
EUCAST	Moyenne (mg/L)	8	8	8	0,449	0,615	2,475	6,817	8
	Range (mg/L)	8-8	8-8	8-8	0,12-8	0,015-8	0,5-8	0,5-8	8-8

CMI élevées pour échinocandines, amphotéricine B, itraconazole+/-isavuconazole

### Traitement à utiliser:

→ voriconazole ou posaconazole, pas de niveau de preuve selon recommandations ESCMID et ECMM 2014

- Efficacité dans la prise en charge des infections à *P. Macinum*

(Yoshida *et al.*, 2018; Trinh *et al.*, 2017; Chew *et al.*, 2016; Todokoro *et al.*, 2014; Pastor *et al.*, 2006...)

# Discussion/conclusion



✓ **Première étude collaborative sur des isolats cliniques de *Paecilomyces spp.***

✓ **Trois principales espèces**

- *P. variotii sensu stricto*,
- *P. formosus*,
- *Purpureocillium lilacinum ex P. lilacinum*

Données cohérentes avec la littérature:  
*P. variotii* et *P. lilacinum*+++

Houbraken et al., 2010  
Luangsa-ard et al., 2011

✓ **Bonne corrélation des bases de données MSI et Andromas avec les ITS (respectivement 97% et 91 %)**

- Nécessité d'enrichir la base de donnée Biotyper (corrélation 66%)  
=>MALDI-TOF permet une bonne identification des *Paecilomyces spp.*

✓ **Sensibilité aux antifongiques variables en fonction des espèces**

- Résultats similaires entre E-test® et EUCAST
- *P. lilacinum* très résistant vs *P. variotii* et *P. formosus*

**L'identification des espèces reste indispensable**

## Remerciements

- Dr Françoise Botterel (HMN), Dr Eric Dannaoui (HEGP)
- Equipe HMN : Dr Nawel Aït Ammar, Dr Cécile Angebault, Dr Françoise Foulet
- Autres centres participants:
  - Bichat : Dr Christine Bonnal
  - Saint Antoine : Dr Juliette Guitard
  - Pitié Salpêtrière : Dr Anne Cécile Normand, Pr Renaud Piarroux
  - Marseille : Pr Stéphane Ranque
  - Lille : Pr Boualem Senni
  - Rouen : Pr Loïc Favennec
  - Reims : Dr Antoine Huguenin
  - Genève : Dr Arnaud Riat
  - Saint-Etienne : Dr Hélène Raberin
  - Nice : Dr Lilia Hasseine

