

VIH - PNEUMOCYSTOSE

Mutations de *Pneumocystis carinii* et résistance au cotrimoxazole

Patricia Roux

laboratoire de parasitologie, Hôpital Tenon (Paris)

Effects of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene on outcome of AIDS-associated *carinii* pneumonia
Helweg-Larsen J., Benfield T.L., Eugen-Olsen J., Lundgren J.D., Lundgren B.
The Lancet, 1999, 354, 1347-51

L'existence de souches de *Pneumocystis carinii* génétiquement moins sensibles aux sulfamides est confirmée par une étude danoise publiée dans le Lancet. A l'heure où une prophylaxie généralisée par le cotrimoxazole en Afrique est discutée, la question de l'élargissement de l'arsenal thérapeutique est posée.

La pneumocystose reste, en dépit de la diminution importante du nombre de cas (liée à la meilleure prise en charge des patients infectés par le VIH en Europe et aux Etats-Unis), la principale infection opportuniste révélatrice de l'infection par le VIH et une infection non négligeable au cours des autres états d'immunodéficience. Si différents indicateurs pronostiques – tels que la PaO₂ ou le titre de lactico-deshydrogénases sériques – ont été rapportés comme associés à la sévérité de l'évolution, aucun facteur de virulence propre à *Pneumocystis carinii* n'a à ce jour été décrit.

Le cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole) est la molécule de choix tant pour le traitement que pour la prophylaxie primaire ou secondaire de la pneumocystose. Son activité est due à l'inhibition par le sulfaméthoxazole de la dihydroptéroate synthétase (DHPS), enzyme impliquée dans la biosynthèse des folates. Des mutations sur le gène codant pour cette enzyme ont été décrites chez différents micro-organismes comme responsables de résistance à cette molécule et à d'autres sulfamides. Plusieurs études récentes (1, 2) portant sur des cohortes limitées de patients ont démontré l'existence de telles mutations (codons 55 et 57) sur *Pneumocystis* et suggéré une corrélation avec des échecs thérapeutiques.

L'étude de l'équipe danoise publiée dans le *Lancet* confirme, sur de plus importants effectifs, l'existence de souches de *Pneumocystis* génétiquement moins sensibles aux sulfamides.

Les auteurs ont recherché si les mutations décrites étaient liées à une exposition préalable aux sulfamides et si leur présence était responsable d'une évolution défavorable de la pneumocystose. Cette étude porte sur 168 lavages broncho-alvéolaires (LBA) prélevés entre 1989 et 1999 au cours de 152 épisodes de pneumocystose chez 144 patients VIH+. L'analyse d'une partie du gène codant pour la DHPS a été réalisée par séquençage direct du produit d'amplification obtenu après PCR. Parallèlement, les données cliniques concernant l'âge des patients, le stade de l'infection VIH au moment du diagnostic, la PaO₂, le nombre de CD4, la thérapeutique et la survie à trois mois ont été relevées. La relation entre la survie, l'existence de mutations et d'autres éventuels facteurs pronostiques a été analysée statistiquement (par le test de Kaplan-Meier) et en analyse multivariée (régression de Cox). Les auteurs justifient leur choix d'étudier la survie plutôt que l'échec thérapeutique dont la définition, délicate et subjective, comporte un biais d'interprétation.

Cinq différents profils génotypiques ont été obtenus. Des mutations ont été retrouvées dans 31 (20,4%) des 152 épisodes. Comme dans les autres études, les mutations étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant déjà reçu des sulfamides (18/29, soit 62%) que chez ceux n'ayant jamais été exposés (13/123, soit 10%) ($p < 0,0001$). Chez les 15 patients ayant eu plusieurs prélèvements au cours d'un même épisode (délais de 4 à 18 jours entre les deux prélèvements), les profils DHPS étaient identiques à chaque prélèvement pour 14 d'entre eux. Parmi les 8 patients ayant présenté des épisodes récurrents (plus de 4 mois entre les deux épisodes), des modifications ont été observées entre les 2 épisodes chez 4 d'entre eux, avec des souches sauvages au cours du premier

épisode et des souches mutées au second épisode. Des résultats similaires avaient été rapportés (3) dans une étude portant sur différents gènes (DHPS, ITS, mtLSU) réalisée au cours d'épisodes itératifs ; l'apparition de souches génétiquement différentes faisait évoquer une contamination *de novo* plutôt qu'une réactivation. De plus, la présence de souches mutées chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement suggère la possibilité de circulation de telles souches dans l'environnement.

La survie à trois mois était significativement moins fréquente dans la population infectée avec une souche mutée que chez les patients présentant une souche sauvage ($p=0,002$). Après ajustement pour les autres variables, la présence de mutations restait le principal facteur de pronostic de survie à trois mois : la mortalité était trois fois plus fréquente chez les patients infectés par une souche mutée que chez ceux infectés par une souche sauvage (hazard ratio 3,1 [IC à 95% : 1,2-8,1]).

Cependant, les mutations observées semblent conférer un faible niveau de résistance puisque certains patients ont évolué favorablement avec des souches mutées. Il semblerait que, comme pour *Escherichia coli*, d'autres mutations soient nécessaires pour acquérir un haut niveau de résistance et que l'acquisition de ces mutations puisse être rapide. Les auteurs ont observé une augmentation des mutations entre 1991 et 1995, parallèlement à l'utilisation élargie de la prophylaxie. Dans ce contexte, les nouvelles recommandations concernant la possibilité d'interrompre les prophylaxies primaires ou secondaires, chez les patients sous traitement antirétroviral ayant récupéré des lymphocytes CD4 supérieurs à 200/mm³ depuis au moins 6 mois, devraient permettre de diminuer la pression de sélection.

L'émergence de résistances au cotrimoxazole d'autres micro-organismes tels que *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* a été rapportée par J.N. Martin (4) dans une étude réalisée à San Francisco de 1988 à 1995, période d'utilisation massive de la prophylaxie par le cotrimoxazole.

Comme le soulignait J.-B. Guiard-Schmid dans le n° 77 de *Transcriptase* (5), les conclusions de deux études récentes plaidant en faveur de l'utilisation généralisée de la prophylaxie par le cotrimoxazole en Afrique doivent faire réfléchir aux conséquences à moyen et à long termes d'une prophylaxie généralisée.

Même si des molécules possédant des modes d'action différents sont actuellement disponibles (pentamidine, atovaquone), les recherches doivent être poursuivies afin d'élargir l'arsenal thérapeutique. - Patricia Roux

- 1 - Kazandjian P, Locke AB, Hossler PA et al.
" *Pneumocystis carinii* mutations associated with sulfa and sulfone prophylaxis failure in AIDS patients "
AIDS, 1998, 12, 873-78
- 2 - Mei Q, Gurunathan S, Masur H, Kovacs JA
" Failure of co-trimoxazole in *Pneumocystis carinii* infection and mutations in dihydropteroate synthase gene "
Lancet, 1998, 351, 1631-32
- 3 - Diop-Santos L, Lacube P, Latouche S et al.
" Contribution of dihydropteroate synthase typing for *Pneumocystis carinii* f.sp.hominis epidemiology "
J Eukaryot Microbiol, 1999, 46, 133S-34S
- 4 - Martin JN, Rose DA, Hadley WK et al.
" Emergence of Trimethoprim-Sulfamethoxazole resistance in the AIDS era "
J Infect Dis, 1999, 180, 1809-18
- 5 - Guiard-Schmid JB
" Vers une généralisation de la prophylaxie par cotrimoxazole en Afrique? "
Transcriptase, 1999, 77, 15-19