



ANOFEL



Mutations sur le gène codant la dihydroptéroate synthase de *Pneumocystis jirovecii* : comparaison de prévalence sur 20 ans à Amiens (Somme, Hauts de France).

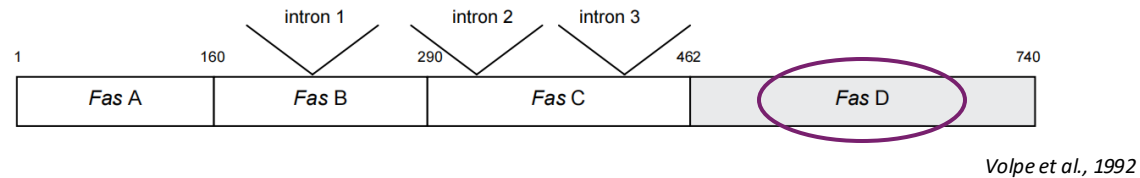
**Thèse d'exercice soutenue par Oriane DAUDÉ le 07/06/2024
Encadrée par Pr Anne TOTET**

-

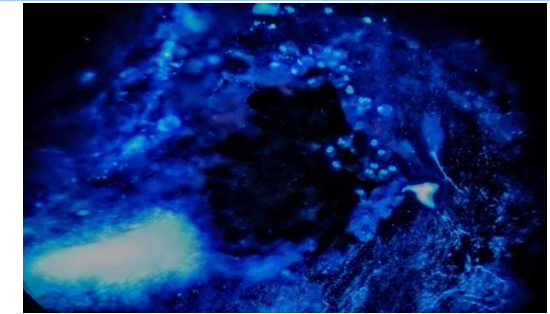
Lauréate pour le prix de thèse d'exercice d'ANOFEL

Introduction

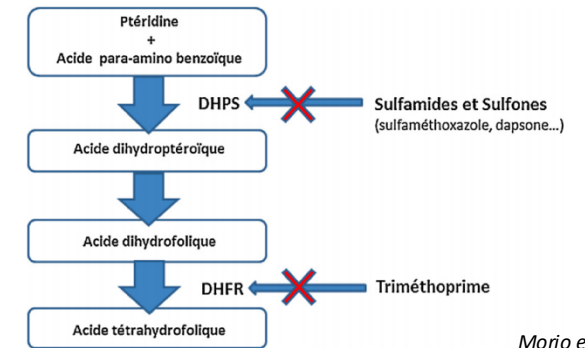
- ◆ *Pneumocystis jirovecii* = champignon spécifique de l'Homme responsable de pneumonie à *Pneumocystis* (PPC)
 - Traitement curatif et prophylactique de 1ère intention = **cotrimoxazole (CTX)**
 - Principale cible du traitement = **dihydroptéroate synthase (DHPS)**
 - Pression de sélection → *émergence de souches mutantes*
- ◆ **Deux mutations** non-synonymes aux positions polymorphes 165 et 171 du domaine D du gène FAS codant la DHPS
→ changement d'acides aminés au niveau des **codons 55 (Thr55Ala)** et **57 (Pro57Ser)**¹



- ◆ Disparité de la prévalence des souches mutantes selon les zones géographiques
- ◆ Prévalence de souches mutantes estimée à **8,7%**² au CHU Amiens Picardie (CHU-AP) **entre 1999 et 2001**



Examen direct d'un LBA, coloration par UVIBIO®



Morio et al., 2014

Objectif principal

→ Étudier l'évolution de la prévalence des souches mutantes de *P. jirovecii* dans une même unité géographique au cours des deux dernières décennies post-HAARTs (diminution prescription CTX)

Objectif secondaire

→ Rechercher une corrélation entre la prévalence des souches mutantes au CHU-AP et la pression intra-hospitalière exercée par le CTX

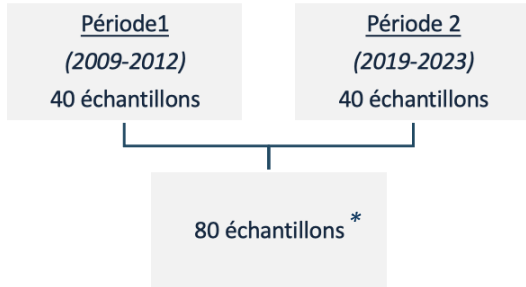
¹Lane et al., 1997

²Totet et al., 2004

Matériels et méthodes

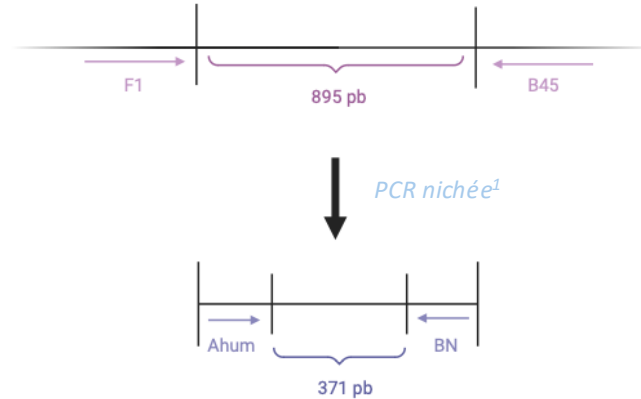
Etude monocentrique

n° PI2024_843_0006 DRCI, CHU-AP



* Provenant de patients infectés par *P. jirovecii*

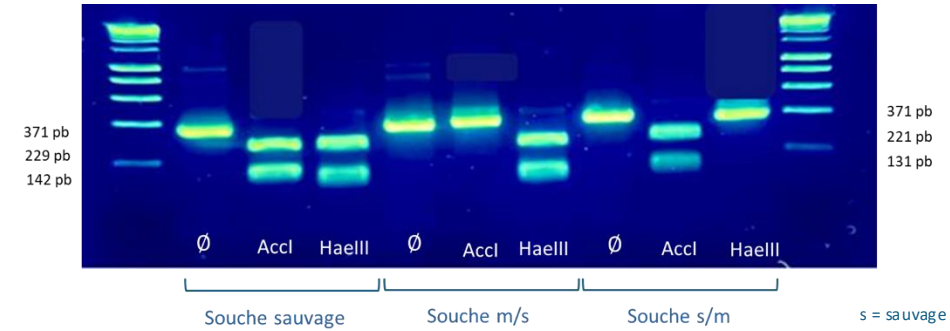
Amplification du gène de la DHPS



¹Beard et al., 2000

Technique de RFLP

Digestion des produits de PCR par *Accl* et *HaeIII*



Résultats

◆ Prévalence des souches mutantes de *P. jirovecii* pour la DHPS (Table 1)

→ Pas de différence significative des prévalences entre :

- 1999-2001 et 2009-2012 (p=0,12)
- 1999-2001 et 2019-2023 (p=0,68) (test de Fisher)

◆ Évaluation de la pression de sélection intra-hospitalière par le CTX

- Association significative entre l'année et la consommation de CTX au CHU-AP (Figure 1)
- Croissance moyenne de la consommation de 1,56% / an
- Croissance annuelle en accord avec celle observée aux échelles nationale et européenne (Table 2)

Période	1999-2001	2009-2012	2019-2023
Prévalence des souches mutantes	8,7%	0%	5%

Table 1. Évolution de la prévalence des souches mutantes sur 3 périodes au CHU-AP

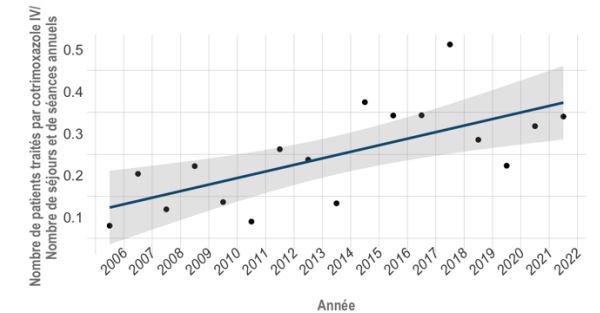


Figure 1. Modélisation de l'évolution de la consommation annuelle de cotrimoxazole au CHU-AP

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Période 2013-2022	Tendance	Taux de croissance annuel
France	0.045	0.046	0.040	0.043	0.069	0.050	0.051	0.053	0.048	0.050		-	1.2%
Europe	0.042	0.043	0.048	0.045	0.070	0.067	0.072	0.094	0.088	0.092		↑	9.1%

Table 2. Tendence de la consommation française et européenne de CTX exprimées en doses définies journalières (DDJ) dans le secteur hospitalier²

Méthode utilisée : PCR-RFLP



Performance équivalente au séquençage pour la détection des mutations d'intérêt¹

Coût moindre²

Exécution rapide²

Méthode utilisée par l'équipe de Totet et al.

¹Helweg-Larsen et al., 2000
²De la Horra et al, 2018

Population et périodes étudiées

Totet et al. : génotypage de 46 souches

- ◆ Entre 1999-2001
→ 2 périodes choisies : *durées d'étude équivalentes*
 - ✓ 2009-2012
 - ✓ 2019-2023
- ◆ Adultes immunodéprimés développant une PPC vs. nourrissons colonisés
→ *Patients adultes développant une PPC ou colonisés*



Répartition temporelle et souches mutantes au CHU-AP

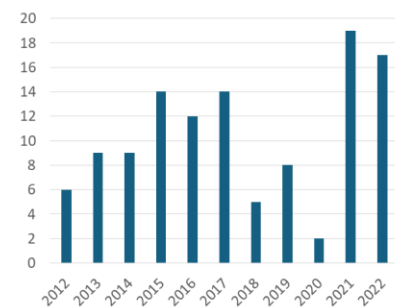
◆ 1ère étude à comparer les prévalences de souches mutantes de *P. jirovecii* au cours de 3 périodes post-HAARTs dans une même unité géographique



- ◆ Souches mutantes détectées chez 2 patients inclus dans la dernière période
- ◆ Absence de variation significative au CHU-AP

Consommation hospitalière de CTX

- ◆ Tendence stable à l'augmentation depuis 2006
↑ du nombre de PPC entre 2012 et 2022 (CNR) de la prescription du CTX dans ses autres indications
- ◆ Biais : traitements uniquement par voie IV et seulement entre 2006 et 2022
- ◆ Pas d'augmentation de la prévalence des souches mutantes malgré l'augmentation de la consommation de CTX → *pression de sélection exercée inférieure à celle qu'elle était avant l'instauration des HAARTs ?*



Nombre de PPC au CHU-AP déclarées au CNR

Perspectives

- ◆ **Séquençage NGS** de souches mutantes et sauvages sur les 3 périodes étudiées
- ◆ Données de consommation hospitalière de CTX à compléter au niveau national et international

- ◆ Élargissement des indications du cotrimoxazole → *Maintenir la surveillance épidémiologique des souches mutantes de *P. jirovecii* à long terme et à large échelle*