



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Mutations du gène codant la dihydroptéroate synthase (DHPS) et résistance aux traitements anti-*Pneumocystis* : mythe ou réalité ?

Dihydropteroate synthase (DHPS) mutation and its impact on Pneumocystis jirovecii pneumonia: Myth or reality?

F. Morio ^{a,*}, ^b

^a Laboratoire de parasitologie-mycologie, institut de biologie, CHU de Nantes, 9, quai Moucousu, 44093 Nantes, France

^b Département de parasitologie et mycologie médicale, université de Nantes, Nantes Atlantiques universités, EA 1155 IICiMed, Faculté de Pharmacie, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France

MOTS CLÉS

Pneumocystis jirovecii ;
Pneumocystose ;
Dihydroptéroate
synthase (DHPS) ;
Mutations ;
Sulfamides ;
Prophylaxie ;
Évolution clinique

Résumé Les sulfamides occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la pneumocystose, infection pulmonaire opportuniste due à *Pneumocystis jirovecii* et affectant les patients immunodéprimés. Le sulfaméthoxazole associé au triméthoprimé constitue ainsi le traitement de première intention, utilisé aussi bien à visée curative, qu'en prophylaxie. Dès les années 1990, plusieurs études ont montré une relation entre l'usage prophylactique des sulfamides et la survenue de mutations sur le gène codant la dihydroptéroate synthase de *P. jirovecii*. En effet, s'il existe bien un lien significatif entre l'usage des sulfamides et la survenue de mutations sur le gène *DHPS* de *P. jirovecii*, dont certaines semblent associées à une moindre sensibilité in vitro aux sulfamides, les études les plus récentes montrent que ce polymorphisme du gène de la *DHPS* ne semble pas avoir d'impact sur le succès thérapeutique et l'évolution clinique des patients atteints de pneumocystose. S'il faut cependant rester vigilant, cela ne doit pas faire oublier que le pronostic et la mortalité des patients présentant une pneumocystose restent principalement liés à la sévérité de l'infection, à la pathologie sous-jacente et aux co-morbidités associées plutôt qu'à la présence de mutation sur le gène *DHPS*.
© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Correspondance.

Adresses e-mail : florent.morio@chu-nantes.fr, florent.morio@univ-nantes.fr.

KEYWORDS

Pneumocystis jirovecii;
Pneumonia;
Dihydroptéroate
synthase (DHPS);
Mutation;
Sulfamides;
Prophylaxis;
Outcome

Summary Sulfa drugs still occupy a major place in the therapeutic arsenal of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), an opportunistic pulmonary infection affecting immunocompromised patients. Sulfamethoxazole associated to trimethoprim (Bactrim®) is the first-line drug, being used for both treatment and prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia. By the 1990s, several authors have shown a relationship between sulfa drugs exposure during prophylaxis and the occurrence of mutations in the *P. jirovecii* dihydroptéroate synthase-encoding gene (*DHPS*). Whereas there is now evidence for a link between sulfa drugs exposure and the acquisition of mutations in the *P. jirovecii* *DHPS* gene, some of them being possibly associated with a reduced in vitro susceptibility to sulfa drugs, recent studies suggest that this genetic polymorphism does not have an impact neither on clinical success nor on mortality in patients suffering from PCP.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Pneumocystis jirovecii est un champignon opportuniste et cosmopolite, agent étiologique de la pneumocystose (PCP), pneumopathie sévère affectant les sujets immunodéprimés et dont la transmission s'effectue par voie aérienne. La population à risque de pneumocystose a profondément évolué ces dernières années. En effet, aux patients infectés par le VIH qui représentaient la principale population à risque dans les années 1980 il faut désormais également considérer les transplantés d'organes solides (notamment les greffés rénaux), les patients atteints d'hémopathies malignes et, d'une manière plus générale, tout patient bénéficiant d'une corticothérapie au long cours [1].

Depuis de nombreuses années, les sulfamides occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la pneumocystose. Ainsi, le sulfaméthoxazole (SMX) associé au triméthoprime (TMP) ou cotrimoxazole (Bactrim®) constitue le traitement de première intention, utilisé aussi bien à visée curative que pour la prophylaxie de la pneumocystose [1]. Les alternatives sont multiples et font notamment intervenir une sulfone, la dapsonne (Disulone®) associée ou non au triméthoprime [1]. Si ces molécules s'avèrent très efficaces, la question du risque d'émergence de résistance acquise à l'image de ce qui a été observé en bactériologie s'est rapidement posée dans le cadre de la pneumocystose [2]. Ainsi, dès les années 1990, plusieurs auteurs ont montré une relation significative entre l'usage des sulfamides en prophylaxie et la présence de mutations sur le gène *DHPS* de *P. jirovecii* [3–5]. L'objectif de ce manuscrit est de faire un état des lieux des connaissances sur les liens éventuels entre le polymorphisme du gène codant la *DHPS* et la résistance de *P. jirovecii* en pratique clinique.

La DHPS, cible des sulfamides

À la différence des mammifères, *P. jirovecii* est incapable d'absorber à partir de son environnement l'acide folique nécessaire pour son métabolisme. La dihydroptéroate synthase (DHPS) est une enzyme participant à la synthèse de novo de l'acide folique chez *P. jirovecii*. Elle catalyse la condensation de l'acide para-amino benzoïque et de la ptéridine en acide dihydroptéroïque, précurseur de l'acide folique (Fig. 1). Elle est codée par le gène *DHPS* et constitue la principale cible des sulfamides tels que le sulfaméthoxazole et les sulfones comme la Disulone® [6]. L'absence de DHPS chez les mammifères confère ainsi une certaine sélectivité à ces composés.

L'association du sulfaméthoxazole au triméthoprime permet une action synergique sur l'inhibition de la synthèse de novo de l'acide folique, le premier jouant le rôle d'analogue structural de l'acide para-amino benzoïque, bloquant de manière compétitive la DHPS, le second, de par sa structure proche de l'acide dihydrofolique, inhibant la dihydrofolate réductase (DHFR), autre enzyme de la voie de biosynthèse (Fig. 1). Par ailleurs, cette association pourrait également contribuer à limiter l'émergence de résistance même si l'activité réelle anti-*Pneumocystis* du triméthoprime seul est discutée [7,8].

Comme pour de nombreux micro-organismes tels que *Streptococcus pneumoniae* [9], *Escherichia coli* [10] mais également *Plasmodium falciparum* [11] et *Toxoplasma gondii* [12], des mutations ponctuelles du gène *DHPS* ont également été décrites chez *P. jirovecii* [13]. Les mutations les plus fréquentes (et les plus étudiées) chez *P. jirovecii* sont situées au niveau des positions 165 (A → G) et 171 (C → T) de la séquence nucléotidique [13]. Elles sont responsables d'une substitution au niveau des codons 55 (thrénine → alanine) et 57 (proline → sérine) respectivement dans la séquence protéique de la DHPS [14]. Des souches de *P. jirovecii*, portant l'une ou l'autre ou bien ces deux mutations, ont été mises en évidence chez des patients infectés par *P. jirovecii* [3,15,16]. Il a été proposé, par homologie avec *E. coli*, que ces deux mutations situées au sein d'une région conservée, constituant le site actif de l'enzyme, pourraient entraîner une modification structurale de la DHPS perturbant son affinité pour le substrat et/ou son activité enzymatique [4].

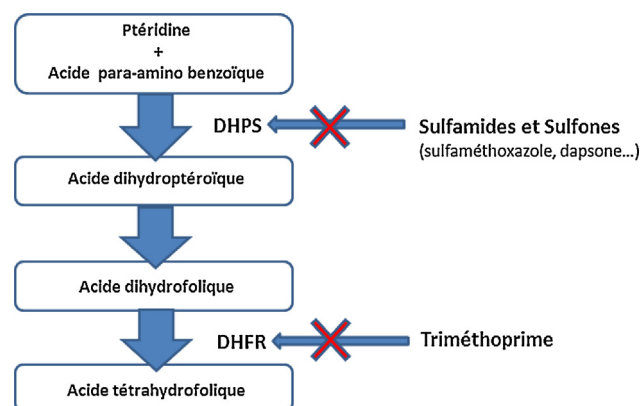


Figure 1 Représentation schématique du mode d'action des sulfamides et du triméthoprime. DHPS : dihydroptéroate synthase ; DHFR : dihydrofolate réductase.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3405513>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3405513>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)