

actions de bon usage des antibiotiques, initiées après les recommandations de l'Anaes de 1996 par la mise en place progressive de programmes nationaux et locaux et après la parution de la circulaire de mai 2002 [7] par la mise en place des Commissions des anti-infectieux et référents en antibiothérapie dans les hôpitaux.

Si la longueur de la période d'étude autorise l'analyse des grandes tendances évolutives de consommation, il faut tenir compte des limites de cette analyse. Les données ont été calculées à partir des quantités d'antibiotiques délivrées et facturées aux hôpitaux et peuvent ne pas correspondre strictement à celles effectivement consommées par les patients hospitalisés. Outre que certains produits peuvent être rétrocédés à des patients en ambulatoire (consommation cependant estimée à moins de 1 % sur les trois dernières années), des stocks ont pu être constitués pour faire face à des situations particulières. Ainsi, le pic de DDJ observé en 2001 correspond très certainement à un tel phénomène (stocks de fluoroquinolones et doxycycline dans le cadre du plan Biotox). Par ailleurs, les antituberculeux, les antifongiques et les nitro-imidazolés ont été exclus du champ de l'analyse. D'autre part, nous n'avons analysé que les données agrégées sans distinguer celles des différents secteurs d'activité (court séjour pédiatrique et adulte, SSR-SLD, psychiatrie,...); cependant, la part d'activité SSR-SLD est restée stable au cours des 10 dernières années, à 41 % des admissions de plus de 24 heures. Enfin, si les valeurs de DDJ de l'OMS - unité de référence internationale qui a justement pour objectif d'autoriser les comparaisons temporelles [8] - ont peu varié

au cours de la période d'analyse, quelques-unes ont néanmoins été modifiées : ainsi l'association amoxicilline + acide clavulanique par voie orale (maintenue à 1 g/j) n'a pas subi la même variation que celle de la voie injectable (passée à 3 g/j).

Compte-tenu de la multiplicité des facteurs à prendre en compte, nous n'avons fait ici aucune tentative de corrélation entre ces évolutions et celles des résistances bactériennes. On peut seulement s'interroger sur les relations entre l'accroissement de la consommation de céphalosporines et celle de la résistance des entérobactéries à ces molécules et remarquer l'absence de variation de la consommation de glycopeptides, ceci malgré (ou à cause de) la réduction sensible de la fréquence des *S. aureus* résistants à la méticilline à l'AP-HP sur la même période [9].

En conclusion, et malgré une tendance récente à la baisse, la consommation d'antibiotiques à l'AP-HP reste très élevée, avec une tendance globale à une plus forte utilisation de molécules à plus large spectre. Le programme institutionnel lancé en 2005, à l'image de la campagne proposée par les Centers for Diseases Control aux États-Unis, a pour objet d'améliorer leur usage et, ainsi, de contribuer à la maîtrise de la résistance bactérienne. Il repose sur une campagne pluriannuelle d'information, de sensibilisation et de recommandations pour le bon usage des antibiotiques, avec l'appui des référents et des commissions hospitalières locales [10]. Le suivi comparé des consommations et des résistances devrait contribuer à apprécier l'impact de ces actions, dont les effets sur les résistances ne pourront vraisemblablement être observés que sur le

long terme mais, dans cette optique, il est difficile de déterminer quel est l'indicateur le plus pertinent.

Remerciements

Les auteurs remercient Catherine Monteil (MURS-DPM), ainsi que Josiane Holstein, Yann-Erlé Le Roux et Gilles Chatellier (DIM-DPM), pour l'analyse des données d'activité à l'AP-HP.

Références

- [1] Goossens H, Ferch M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365:579-87.
- [2] Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferch M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006.
- [3] Guillemot D, Maugendre P, Chauvin C, Sermet C. Consommation des antibiotiques en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2004; 32-33:144-147.
- [4] Circulaire DHOS/DGS/E2/5C n° 599 du 13 décembre 2004 relative à la mise en oeuvre du programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005/2008 dans les établissements de santé.
- [5] Schlemmer B. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins? *Med Mal Infect* 2003; 33:593-610.
- [6] Levent T, Lambiotte F, Vasseur M et al. Évaluation prospective de la prescription des glycopeptides dans un hôpital général. *Med Mal Infect* 2005; 35:411-6.
- [7] Circulaire DHOS/E2/DGS/SD 5A/2002/272 du 2 mai 2002, relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux.
- [8] Alifandari S. Réseaux de surveillance de la consommation antibiotique à l'hôpital. *La Lettre de l'Infectiologue* 2004; 29:219-26.
- [9] Jarlier V. Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : des premiers indicateurs au réseau d'alerte et d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). *Bull Epidemiol Hebd* 2004; n°32-33:148-51.
- [10] Campagne antibiotiques de l'AP-HP. <http://ageps.aphp.fr/antibiotiques/>

Surveillance de la pneumocystose dans 14 hôpitaux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France, 2003-2005

Denis Magne (denis.magne@sat.aphp.fr)¹, Adela Angoulvant², Françoise Botterel³, Claire Bouges-Michel⁴, Marie-Elisabeth Bournoux⁵, Christian Chochillon⁶, Muriel Cornet⁷, Eric Dannaoui⁸, Annick Datry⁹, Jean Dunand¹⁰, Guy Galeazzi¹¹, Claudine Sarfati¹², Hélène Yera¹³, Patricia Roux¹

1 / Hôpital Saint-Antoine, Paris, France 2 / Hôpital Tenon, Paris, France 3 / Hôpital Henri Mondor, Créteil et Kremlin-Bicêtre, France 4 / Hôpital Avicennes, Bobigny, France 5 / Hôpital Necker, Paris, France 6 / Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France 7 / Hôtel Dieu, Paris, France 8 / Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France 9 / Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France 10 / Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France 11 / Hôpital Louis Mourier, Colombes, France 12 / Hôpital Saint-Louis, Paris, France 13 / Hôpital Cochin, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – La pneumocystose (PCP) est l'une des principales infections fongiques opportunistes. À ce jour, une prophylaxie par le cotrimoxazole correctement administrée reste efficace. Des marqueurs génétiques de potentielle résistance aux sulfamides, principales molécules utilisées en chimioprophylaxie, ont toutefois été rapportés : mutations du gène codant pour la dihydroptéroate synthétase (DHPS).

Méthode – Le réseau, qui regroupe 14 hôpitaux de la région parisienne, recueille des données sur l'épidémiologie de la pneumocystose et permet de génotyper les souches ; les laboratoires hospitaliers déclarent les cas prouvés cliniquement et biologiquement. Les mutations de la DHPS sont recherchées par PCR-RFLP.

Résultats – Du 1/01/2003 au 31/12/2005, 471 cas ont été notifiés. 64 % des patients étaient infectés par le VIH. La proportion d'hommes était de 69 % et l'âge médian de 46 ans. Chez les patients VIH+, la PCP révélait l'infection virale dans 44 % des cas. Chez les patients VIH+ connus, aucune prophylaxie n'était prescrite dans 74 % des cas, les 23 prophylaxies par cotrimoxazole déclarées étaient associées à un défaut d'observance ou une intolérance ; il s'agissait d'un second épisode dans 16 % des cas. Chez les patients VIH–, une corticothérapie était prescrite dans 60 % des cas et une chimioprophylaxie dans 49 % des cas ; 91 % ne bénéficiaient pas de prophylaxie. Des mutations de la DHPS ont été détectées dans 47 des 183 échantillons étudiés, sans relation avec la mortalité ou une prophylaxie antérieure.

Pneumocystosis: Survey in 14 Hospitals from Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France, 2003-2005

Introduction – Human pneumocystosis (PCP) remains one of the most important fungal opportunistic pneumonia, in AIDS and in other immunocompromised patients. Cotrimoxazole remains an efficient prophylaxis when correctly used. Genetic markers for possible sulfamide (the most frequently used chemoprophylaxis) resistance have been reported: two point mutations on dihydropteroate synthetase (DHPS) gene.

Method – The aims of this network which groups 14 hospitals from the Parisian area are to study the cases of PCP and to determine the DHPS genotypes. DHPS mutations were detected after PCR-RFLP.

Results – From 01/01/2003 to 12/31/2005, 471 clinically and biologically proved PCP cases have been reported by the laboratories. 64% of patients were HIV-positive. Men represented 69%. Median age was 46 years. In HIV-positive patients, PCP revealed the HIV infection in 44% and was a second episode in 16%. Among 145 PCP occurring in HIV known infected patients, no prophylaxis was prescribed for 74%; cotrimoxazole prophylaxis had been prescribed to 23 patients but none of them had a right compliance. In HIV-negative patients, corticosteroids were prescribed in 60% and chemotherapy in 49%; 91% did not receive prophylaxis. Mutations in DHPS genes were detected in 47 samples. No relationship was observed between mutation and mortality, nor between mutation and prophylaxis.

Mots clés / Key words

Pneumocystose, VIH, lymphocytes CD4+, prophylaxie, cotrimoxazole, corticothérapie, génotypage, DHPS / Pneumocystosis, HIV, CD4+ lymphocytes, prophylaxis, cotrimoxazole, corticotherapy, genotyping, DHPS

Introduction

La pneumocystose (dénommée usuellement PCP pour « pneumopathie à *Pneumocystis carinii* ») reste l'une des principales infections fongiques opportunistes au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) mais aussi chez les autres patients immunodéprimés. Bien que de rares cas de pneumocystose disséminée ou extrapulmonaire aient été décrits, elle se traduit le plus souvent par une pneumopathie interstitielle diffuse. Le diagnostic peut-être cliniquement évoqué devant une fièvre plus ou moins élevée associée ou non à des signes fonctionnels tels que toux sèche ou dyspnée. Son évolution peut être grave, voire mortelle. Le traitement curatif de référence est le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) 15/75mg/kg/j sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules par jour), voie orale dans les formes modérées (sans dépasser deux comprimés à 160/800/j) pendant trois semaines. Avec une incidence de 4 cas pour 1 000 patients atteints de sida en 2002, elle est en France la troisième cause de décès parmi les infections classantes sida, après les lymphomes malins non hodgkiniens et les infections à cytomégalovirus [1]. La nature fongique de *Pneumocystis* est désormais établie ; une importante spécificité d'hôte a été reconnue et l'espèce parasitant l'Homme est *Pneumocystis jirovecii* [2]. L'épidémiologie de la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* n'est que partiellement connue. L'ADN de *Pneumocystis* a été détecté dans l'environnement immédiat de l'Homme (air), mais la forme sous laquelle il infecte l'Homme (spore ou autre forme ?) n'est pas déterminée [3]. Seul le mode de contamination aérienne a été prouvé et l'Homme est le seul réservoir connu et probable du fait de la forte spécificité d'hôte de *Pneumocystis* [2,4].

De 1990 à 1998, le Réseau AP-HP (Assistance publique – hôpitaux de Paris) de surveillance de la pneumocystose a permis de recueillir des données épidémiologiques dans 10 hôpitaux d'Ile-de-France [5]. Ainsi les cas de PCP déclarés par ces hôpitaux ont augmenté jusqu'en 1994 (367 cas annuels contre 266 en 1992 dans le même nombre d'hôpitaux), puis ont connu une diminution : 338 cas en 1995, 252 en 1996, 173 en 1997 et 142 en 1998. Cette évolution est vraisemblablement due à l'utilisation des multithérapies antirétrovirales hautement actives ; ce phénomène a été observé pour l'ensemble des infections opportunistes au cours du sida. La chimioprophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose était en effet déjà préconisée et proposée lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 200/mm³ (ou <15 % des lymphocytes totaux) ou recommandée si un patient est traité par chimiothérapie ou corticothérapie prolongée : cotrimoxazole 80/400 ou 160/800 mg/j, prévenant également le risque de toxoplasmoses ; les molécules alternatives, moins efficaces, sont : dapson (50 à 100 mg/j) ou pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg) ; l'atovaquone n'est pas indiquée en prophylaxie. Les

progrès accomplis grâce aux thérapeutiques antirétrovirales chez les patients infectés par le VIH n'ont pas pour autant provoqué la disparition de la pneumocystose. En outre, des marqueurs génétiques de potentielle résistance aux sulfamides/sulfones (mutations ponctuelles en positions 165 et 171 sur le gène codant pour la dihydroptéroate synthase DHPS, enzyme cible des sulfamides) ont été rapportés [6]. Le réseau de surveillance de la pneumocystose à l'AP-HP a été réactivé en 2002, avec le double objectif de recenser les cas avec leurs données épidémiologiques et évolutives et de recueillir les souches de *Pneumocystis* afin de rechercher des marqueurs génétiques de potentielle résistance aux thérapeutiques les plus utilisées tant en prophylaxie qu'en traitement curatif.

Méthodes

Ce réseau, issu de la Collégiale de parasitologie-mycologie de l'AP-HP et constitué sur la base du volontariat, est coordonné par le Service de parasitologie-mycologie de l'hôpital Saint-Antoine. Il regroupe 14 sites hospitaliers en Ile-de-France : Ambroise Paré, Avicenne, Bichat-Claude Bernard, Cochin, Georges Pompidou, Hôtel-Dieu, Kremlin-Bicêtre, Henri Mondor, Louis Mourier, Necker Enfants Malades, Pitié Salpêtrière, Saint-Antoine-Tenon et Saint-Louis, qui ont participé au réseau durant les trois années. Il est basé sur la déclaration par les laboratoires des cas de PCP diagnostiqués ; certains cas peuvent être diagnostiqués dans un de ces centres, sans que le patient y soit hospitalisé. Le critère de déclaration est la détection de *Pneumocystis* dans un liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) par une au moins des techniques microscopiques conventionnelles suivantes : coloration de Giemsa ou bleu de toluidine O ou imprégnation argentique et/ou immunofluorescence indirecte (MonofluoKit *Pneumocystis*, Biorad, Marnes La Coquette, France). La notification du cas s'accompagne d'une fiche de déclaration anonymisée renseignée par le biologiste après contact avec le clinicien (encadré). Cette fiche est adressée avec, chaque fois que possible, un volume aliquot de LBA pour le génotypage de la DHPS, au Service de parasitologie-mycologie de l'hôpital Saint-Antoine. Les correspondants du réseau sont sollicités au moins deux fois par an et il leur est transmis annuellement les données globales et de leur site. Le génotypage de la DHPS est effectué par la technique de PCR-RFLP (polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism) [7].

Résultats

Les résultats présentés concernent les cas déclarés entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2005. Durant cette période, 471 cas de PCP ont été notifiés ; le nombre de cas par année est stable : 150, 163 et 158 respectivement en 2003, 2004 et 2005. Pour 302 patients (64 % des cas), une infection par le VIH (VIH+) était prouvée et 127 patients (27 %) étaient séronégatifs (VIH-) ; le statut sérologique

pour le VIH était inconnu dans 42 cas (9 %). L'âge médian était de 46 ans pour l'ensemble des cas, 43 ans pour les VIH+ et 53 ans pour les VIH-. Le sex ratio (homme/femme) était de 264/120 (69 % d'hommes) pour la totalité des patients, 198/82 (71 % d'hommes) pour les patients VIH+ et 66/39 (63 % d'hommes) pour les patients VIH- (tableau 1).

La médiane du taux de lymphocytes T CD4+ était de 37/mm³ dans l'ensemble de la population VIH+, de 24/mm³ pour les cas de pneumocystose révélatrice de l'infection par le VIH et de 41/mm³ pour les cas non révélateurs. Le nombre de lymphocytes T CD4+ n'était connu que pour 10 patients VIH- :

Encadré Fiche de déclaration des cas de pneumocystose au Réseau AP-HP

- Date de naissance
- Sexe
- Hôpital et service d'origine
- Sérologie VIH
- Pneumocystose révélatrice ou non de l'infection par le VIH
- Immunodépression autre que due au VIH (transplantation d'organe, pathologie tumorale, déficit immunitaire génétique, traitements immunosuppresseurs, autres)
- Date du prélèvement positif pour la recherche de *Pneumocystis*
- Premier ou second épisode
- Prophylaxie, notion d'intolérance au cotrimoxazole et observance
- Nombre de lymphocytes T CD4+
- Traitement d'attaque de la pneumocystose
- Évolution à J14 et J30.

médiane 210/mm³.

Patients VIH+

Parmi les 302 patients VIH+, l'épisode de PCP est révélatrice de l'infection par le VIH dans 44 % des cas (tableau 2). Il s'agissait d'un premier épisode de PCP pour 84 % des patients déjà connus comme étant infectés par le VIH, soit 16 % de second épisode. Parmi les 145 patients VIH+ connus au moment du diagnostic, 74 % ne bénéficiaient d'aucune chimioprophylaxie pour la pneumocystose. Parmi les 23 patients sous prophylaxie par cotrimoxazole, 6 cas d'intolérance et 17 défauts d'observance ont été signalés ; les 2 cas de pneumocystose observés sous pentamidine correspondent à un échec vrai et une intolérance.

Patients VIH-

Parmi les 127 patients VIH-, seulement 9 (7 %) bénéficiaient d'une chimioprophylaxie. Une intolérance ou une mauvaise observance était signalée dans tous les cas sauf pour l'atovaquone (échec vrai). Un seul second épisode est signalé chez un patient sous corticothérapie et sans prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose. Une pathologie tumo-

Tableau 1 Données démographiques et statut sérologique vis-à-vis du VIH, Réseau AP-HP, France, 2003-2005 / **Table 1** Demographical data and HIV serological status, Réseau AP-HP, France, 2003-2005

	2003	2004	2005	Total
Nombre de patients	150	163	158	471
% hommes/femmes	70 %	66 %	70 %	69 %
Âge (médiane)	47	44	48	46
(âges extrêmes)	(0-82)	(0-77)	(0-81)	(0-82)
Nombre de patients VIH+	96	105	101	302
Âge (médiane)	42	42	45	43
(âges extrêmes)	(0-67)	(23-68)	(24-73)	(0-73)
Nombre de patients VIH-	39	39	49	127
Âge (médiane)	57	48	52	52
(âges extrêmes)	(0-82)	(0-77)	(0-81)	(0-82)
Patients de statut inconnu	15	19	8	42

Tableau 2 Chimioprophylaxie de la pneumocystose, Réseau AP-HP, France, 2003-2005 / **Table 2** Pneumocystosis chemoprophylaxis, Réseau AP-HP, France, 2003-2005

471 patients					
Infectés par le VIH : 302			Non infectés par le VIH : 127 NR : 42		
PCP révélatrice	PCP non révélatrice	NR			
115	145	42			
Pas de prophylaxie	Prophylaxie	nR	Pas de prophylaxie	Prophylaxie	NR
86	31	28	92	9	26
	↓			↓	
cotrimoxazole :	23		cotrimoxazole :	4	
(dont 1 + pentamidine)					
pentamidine :	2		pentamidine :	2	
atovaquone :	2		atovaquone :	1	
pyriméthamine+dapsone :	2		pyriméthamine+sulfadoxine :	1	
autres non précisées :	2		autres non précisées :	1	
(NR : non renseigné)					

rale était déclarée pour 77 patients, les deux principales étant les leucémies (27) et les lymphomes non hodgkiniens (26) (tableau 3) ; 29 transplantations ont été notifiées, dont 11 de moelle et 11 de rein. Au total 76 (60 %) patients recevaient une corticothérapie seule ou associée à une chimiothérapie et 62 (49 %) une chimiothérapie seule ou associée à une corticothérapie.

Génotypage de la DHPS

Parmi les 471 cas de pneumocystose déclarés, 210 LBA ont été adressés pour génotypage de la DHPS ; 25 n'ont pu être amplifiés (12 %). Sur les 185 souches typées, 138 (75 %) ne présentaient pas de mutation du gène de la DHPS (positions 165 et 171) ; 47 (25 %) présentaient des mutations, dont 9 (5 %) simultanément sur les 2 positions (double mutation). Une co-infection avec au moins deux souches différentes (présence simultanée d'un gène sauvage et d'un gène muté sur la même position) a été détectée chez 31 patients présentant des mutations (17 %).

Discussion-Conclusion

Les données recueillies confirment la persistance de la pneumocystose en Ile-de-France malgré l'existence de prophylaxies efficaces et les multithérapies antirétrovirales hautement actives. Le nombre de cas recensés chez des patients VIH+ est comparable à celui de 1998. Cependant, le nombre de sites participant au Réseau AP-HP n'étant pas strictement identique et les populations exposées au risque de PCP non recensées dans chaque site, il ne s'agit pas d'une prévalence. L'augmentation du nombre de cas déclarés chez les patients VIH- doit être analysée en tenant compte des mêmes limites. Ce type de réseau, dont le fonctionnement est basé sur un volontariat, peut par ailleurs présenter une non-exhaustivité des cas déclarés.

Le fait que la pneumocystose soit révélatrice de l'infection par le VIH pour 44 % des patients témoigne d'un déficit diagnostique précoce qui a pour corollaire immédiat une absence de chimioprophylaxie adaptée vis-à-vis de la PCP et un retard à la mise en place d'une thérapie antirétrovirale. Pour 56 % des patients VIH+, l'épisode déclaré n'était pas révélateur de l'infection virale mais 74 % d'entre eux ne bénéficiaient d'aucune prophylaxie vis-

à-vis de la pneumocystose. Les raisons possibles sont multiples : intolérance, refus ou abandon du traitement par le patient, suivi irrégulier ou insuffisant, taux de lymphocytes T CD4+ supérieur à 200/mm³, interruption volontaire de la part de l'équipe soignante au cours de la prise en charge d'une autre pathologie (interactions médicamenteuses et effets indésirables)... Nous proposons donc à l'avenir de recenser dans nos fiches de déclaration les raisons pour lesquelles une prophylaxie n'est pas prescrite ou suivie chez un patient à risque connu de PCP.

Parmi les patients qui recevaient du cotrimoxazole, une intolérance ou une mauvaise observance était le plus souvent signalée. La prophylaxie était donc très souvent absente ou défaillante ; 16 % de second épisode ont ainsi été notifiés.

Hormis les patients déjà connus comme infectés par le VIH, le réseau dénombre sur trois ans d'avantage de cas de pneumocystoses chez des personnes non infectées par le VIH qu'infectées ; les principaux facteurs de risque chez les patients VIH- sont une corticothérapie et/ou une chimiothérapie dont les caractéristiques (molécules, posologies, durée...) devront à l'avenir être précisées. Le risque de pneumocystose est donc mésestimé et sa prophylaxie pourrait être optimisée et étendue. Il faut toutefois préciser que les effets indésirables du cotrimoxazole (dont thrombopénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique qui semblent relever préférentiellement d'un mécanisme immuno-allergique) peuvent rendre son utilisation délicate dans le cadre de certaines pathologies hématologiques ; des alternatives sont possibles (cf introduction), bien que moins efficaces et présentant leurs inconvénients propres. En outre, si la prévention est depuis longtemps bien codifiée pour le suivi des patients infectés par le VIH avec la mesure régulière du nombre de lymphocytes T CD4+, il reste à déterminer des marqueurs pertinents propres aux autres patients. Les valeurs prédictives du taux des lymphocytes n'ont pas fait l'objet d'évaluation aussi large dans ces populations chez lesquelles l'immunodépression relève de mécanismes différents [8]. Des études prospectives portant sur ces différents aspects (facteurs et marqueurs de risque, prophylaxies) sont en cours ; une

sensibilisation accrue vis-à-vis du risque de pneumocystose est nécessaire chez les patients VIH-.

Nous ne constatons aucune relation entre la présence de mutations du gène de la DHPS et la prise de prophylaxie ou l'évolution clinique de l'épisode de PCP. Récemment toutefois, un modèle in vitro de *Saccharomyces cerevisiae* a permis de démontrer que la présence de mutations sur les deux positions étudiées génère une diminution de la sensibilité au cotrimoxazole [6]. Dans notre étude, 25 % des souches présentaient au moins une mutation et 5 % une double mutation. Ceci pourrait constituer un indicateur de développement futur de résistance. Des études réalisées dans différents pays ont montré une grande disparité de prévalence des mutations, probablement dues à des différences de prescription des sulfamides [9]. Une extension géographique du recueil des souches dans le cadre d'un réseau national améliorerait donc la pertinence de l'analyse du génotypage et de la fréquence des mutations de la DHPS.

Le Réseau AP-HP doit être pérennisé afin de suivre l'évolution de ces mutations qui, multiples et combinées, pourraient à l'avenir être associées à une résistance aux thérapeutiques les plus utilisées.

Malgré la connaissance des facteurs de risque, l'existence de prophylaxies efficaces et les progrès dus aux antirétroviraux hautement actifs dans la prise en charge de l'infection par le VIH, la pneumocystose reste une infection opportuniste fréquente. Elle révèle encore souvent l'infection par le VIH à un stade tardif, témoignant d'un déficit de dépistage précoce. A ce jour, et malgré l'existence de mutations sur le gène de *Pneumocystis* impliqué dans le mécanisme d'action du cotrimoxazole et qu'il convient de surveiller, une prophylaxie bien conduite par cette molécule, la plus active pour traiter la PCP, reste efficace.

Remerciements

Pour leur participation technique : Philippe Lacube et Josiane Bolognini, Service de parasitologie, Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Références

- [1] Delfraissy JF (sous la direction de). Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts, Rapport 2002. Editions Médecine-Sciences Flammarion ; 1-402.
- [2] Stringer J, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 891-6.
- [3] Wakefield AE. DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii* f. sp. *carinii* and *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* in samples of air spora. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1754-9.
- [4] Soulez B, Palluault F, Cesbron J, Dei-Cas E, Capron A, Camus D. Introduction of *Pneumocystis carinii* in a colony of SCID mice. *J Protozool* 1991; 38: 123-55.
- [5] Roux P, Ha MC, Brucker G, Costagliola D. *Pneumocystis* and pneumocystosis in Europe at the end of the 20th century. *FEMS Immun Med Microbiol* 1998; 22: 87-91.
- [6] Meneau I, Sanglard D, Bille J, Hauser PM. *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase polymorphisms confer resistance to sulfadoxine and sulfanilamide in *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2610-6.
- [7] Santos L, Lacube P, Kac G, Mayaud C, Marteau M, Poirot JL et al. Contribution of DHPS gene typing for *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* epidemiology. *J Euk Microbiol* 1999; 46:133-45.
- [8] Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Soula F, Dary M et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2002; 21:523-31.
- [9] Huang L, Beard CB, Creasman J, Levy D, Duchin JS, Lee S

Tableau 3 Facteurs de risque chez les patients VIH- (n = 127*) : pathologies et traitements, Réseau AP-HP, France, 2003-2005 / Table 3 Immunosuppressing pathologies and therapies in HIV- patients (n=127*), Réseau AP-HP, France, 2003-2005

Pathologies sous-jacentes	Traitements immunosuppresseurs				Total
	Corticothérapie	Chimiothérapie	Corticothérapie + Chimiothérapie	NR	
Transplantations					
Cœur	3	0	1	1	5
Moelle	3	1	3	4	11
Rein dont 1+grêle et 1+pancréas	7	0	3	1	11
Foie dont 1+grêle	0	0	1	1	2
Total					29
Pathologies tumorales					
Lymphomes non hodgkiniens	6	7	8	5	26
Hodgkin	0	3	1	2	6
Leucémie	6	8	6	7	27
Myelome	0	2	1	1	4
Cancers solides	3	3	5	1	12
Autres pathologies tumorales	0	1	1	0	2
Total					77
Autres pathologies	12	1	6	10	29
Total	40	26	36	33	135

* 8 cas avec pathologies multiples NR : non renseigné

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec indication de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directeur de la publication : Pr Gilles Brückner, directeur général de l'InVS
Rédactrice en chef : Florence Rossollin, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Comité de rédaction : Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Claude Attali, médecin généraliste ; Dr Juliette Bloch, InVS ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Yuriko Iwatsubo, InVS ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Dr Loïc Jossereau, InVS ; Eric Jougla, Inserm Cépide ; Dr Najoua Mlika-Cabanne, HAS ; Josiane Pillonel, InVS ; Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.

N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 -ISSN 0245-7466
Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH abonnements
 12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
 Tel : 01 41 79 67 00 - Fax : 01 41 79 68 40 - Mail : abobeh@invs.sante.fr
 Tarifs 2006 : France 46,50 € TTC - Europe 52,00 € TTC
 Dom-Tom et pays RP (pays de la zone francophone de l'Afrique, hors Maghreb, et de l'Océan Indien) : 50,50 € HT
 Autres pays : 53,50 € HT (supplément tarif aérien rapide : + 3,90 € HT)
 Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr