



**HAL**  
open science

# Impact de la PCR *Pneumocystis jirovecii* chez les patients suspects de pneumocystose pulmonaire

Marzan Sha

► **To cite this version:**

Marzan Sha. Impact de la PCR *Pneumocystis jirovecii* chez les patients suspects de pneumocystose pulmonaire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03574874

**HAL Id: dumas-03574874**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03574874>**

Submitted on 15 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 12 Octobre 2021

par

Mme SHA Marzan

Né (e) le 06/10/1991 à FENI

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Impact de la PCR *Pneumocystis jirovecii* chez les patients suspects de pneumocystose pulmonaire**

**Président :** Monsieur le Professeur Thierry LOBBEDEV

**Membres :** Monsieur le Professeur Renaud VERDON

Madame le Docteur Julie BONHOMME

**Directeur de thèse :** Monsieur le Dr Nicolas BOUVIER

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie

M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.	MAHE Marc-André	Cancérologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie

M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

### **PRCE**

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie

M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

M. HUMBERT Xavier

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	BANSARD Mathieu	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES**

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

## Remerciements

A monsieur le Professeur LOBBEDEV qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de votre disponibilité, votre enseignement tout au long de ces 4 années et de votre présence en ce jour spécial.

A monsieur le Professeur VERDON, merci de votre participation à ce jury, de votre encadrement plein de bienveillance durant ce semestre en maladie infectieuse que j'ai eu la chance d'effectuer.

A mon directeur de thèse, le Dr Nicolas BOUVIER, merci de ton aide et tes précieux conseils qui m'ont aidé à aller au bout de cet exercice. Merci de ta présence tout au long de l'internat et de ta pédagogie. Tu as contribué à me faire apprécier la néphrologie et à prendre confiance en moi.

Merci au Dr Julie Bonhomme pour son temps, son expertise et sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Ce travail représente le point (presque) final de ces longues années d'études et il ne saurait être complet sans penser à tous ceux et celles qui m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui.

A mes parents, qui m'avez tant apporté, merci de votre présence, de l'amour dans lequel vous m'avez baigné depuis ma naissance, de votre soutien indéfectible. Les mots ne suffiront jamais à exprimer la reconnaissance que j'éprouve.

A mes frères et sœurs, mes piliers dans la vie. Ma Apu, ma meilleure amie et ma seconde maman, merci de ta présence toutes ces années et ton support. Je me souviens encore de nos cris, nos pleurs et notre joie de ce jour où tu avais su avant moi que les portes de la médecine s'ouvraient à moi.

A mon Bia, le seul et l'unique. Tu es mon bouclier dans la vie et un modèle que j'ai longtemps essayé de copier (oui je l'avoue enfin). Merci d'être là, merci d'être mon grand frère.

A Zamshed et Zahid, mes petites fouines et mes copains qui me permettent de retourner en enfance chaque fois que je vous vois. Merci de me rendre fière par votre parcours et votre gentillesse exemplaire.



## Abréviations

PCP : pneumocystose pulmonaire

P.jirovecii : Pneumocystose Jirovecii

PCR : Polymerase Chain reaction

CD4 : Cluster de différenciation 4

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LDH : lactate déshydrogénase

ECBC : Examen cytobactériologique des crachats

qPCR : Quantitative PCR

CRP : Protéine C réactive

PNN : Polynucléaires neutrophiles

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

RR : risque relatif

CD8 : Cluster de différenciation 8

R-CHOP : Rituximab – Cyclophosphamide – Adriamycine- Vincristine – Prednisone.

FCR : Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab

ABVB : Adriamycine, vincristine, bléomycine, dexaméthasone

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CT : Cycle threshold

BPCO : Bronchopathie obstructive chronique

TMP-STX : Triméthoprim Sulfaméthoxazole

CTC : Corticothérapie

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

TDM : Tomodensitométrie

## **Tableaux**

**Tableau 1** : Caractéristiques de la population globale

**Tableau 2** : Caractéristiques clinico-paraclinique globale des patients

**Tableau 3** : Evolution globale des patients

**Tableau 4** : Caractéristiques clinico-biologiques du groupe PCP probable en fonction du traitement

## **Figures**

**Figure 1** : Diagramme de flux

**Figure 2** : Evolution des patients du groupe PCP probable en fonction du traitement

**Figure 3** : Répartition dans les services du groupe PCP probable

**Figure 4** : Répartition dans les services groupe PCP possible

**Figure 5** : Proportions des patients traités ou non traités en fonction du service d'hospitalisation

# Sommaire

I. Introduction .....	1
II. Matériel et méthode .....	4
1. Population.....	4
2. Données .....	5
3. Analyses statistiques.....	5
III. Résultats.....	6
IV. Discussion .....	9
V. Conclusion .....	18
REFERENCES .....	19
TABLEAUX.....	22
FIGURES .....	27

## I. Introduction

La Pneumocystose à *Pneumocystis Jirovecii* (*P.jirovecii*) est une infection fongique, dite de l'immunodéprimé, à tropisme largement pulmonaire et dont le pronostic reste encore très sévère (1). *P.jirovecii* a été identifié initialement comme un parasite apparenté aux trypanosomes en 1910 puis des études génétiques ont permis finalement de le classer parmi les champignons dans les années 1980 (2).

Différentes espèces du genre *Pneumocystis* sont retrouvées chez les mammifères et *P.jirovecii* est l'espèce infectant l'homme. Toutes les étapes du cycle parasitaire ne sont pas totalement élucidées. Les formes connues de *P.jirovecii* sont retrouvées dans l'alvéole pulmonaire et plus rarement dans d'autres organes. Les kystes matures qui sont probablement la forme infectante, libèrent des corps intrakystiques qui se transforment en trophozoïtes (formes végétatives) qui possèdent des élongations (filopodes) leur permettant de s'arrimer aux cellules épithéliales de type I où ils se multiplient activement (3).

La contamination par voie aérienne a été démontrée chez les modèles murins et ce mode de transmission est aussi admis chez l'homme bien que la forme infectante ne soit pas réellement connue. Il n'existe pas de données biologiques et épidémiologiques précises sur la durée d'incubation du *P.jirovecii*. La description de cas groupés suggère une période d'incubation des infections de novo de 3 à 12 semaines (4).

La pathogénicité de cette infection reste encore aujourd'hui débattue. Les théories les plus anciennes supposaient que la contamination avait lieu dans l'enfance et que le pathogène pouvait rester dans l'organisme à un état latent pendant plusieurs années, l'infection se déclarant lors d'un événement d'immunosuppression cellulaire. Cette hypothèse est désormais réfutée avec notamment des tests sérologiques réalisés sur la population générale ne trouvant qu'une prévalence infime d'une immunité développée contre *P.jirovecii* (5). Il est néanmoins admis que le champignon peut persister quelques temps dans l'arbre respiratoire, en particulier dans certaines catégories de population (on parle alors de colonisation) telles que les patients insuffisants respiratoires chroniques ou sous immunosuppresseurs au long cours(6).

Cette infection avait initialement été découverte sur une population pédiatrique pendant la seconde guerre mondiale mais elle s'est réellement fait connaître en devenant la première cause d'infection opportuniste chez le patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les années 80. Elle représentait alors la première cause de mortalité dans cette population (7).

Néanmoins avec l'avènement de la prophylaxie par le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (TMP-STX) et l'amélioration de la prise en charge du VIH sa prévalence a nettement diminué dans cette population.

Actuellement la pneumocystose pulmonaire touche plus fréquemment les patients sous immunosuppresseurs, les transplantés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques (8). La mortalité dans cette population peut s'élever jusqu'à 30 à 40%. Il est admis que c'est l'immunité cellulaire qui est déficiente et participe au développement de l'infection mais cette donnée reste désormais débattue aux vues de la proportion de pneumocystose qui se développe indépendamment du taux de CD4. L'évaluation des patients non VIH sur la probabilité d'une infection à pneumocystose ne peut donc se limiter à l'analyse du taux de CD4 puisque l'immunité humorale semble aussi y jouer un rôle important.

Le tableau clinico-radiologique typique associe souvent une fièvre, une toux sèche et une hypoxie avec une imagerie pulmonaire témoin d'une destruction alvéolaire par la présence d'une pneumopathie interstitielle bilatérale, péri-hilaire, accompagnée d'images en verre dépoli diffuses (9).

Le gold standard pour le diagnostic de la pneumocystose est l'examen direct au microscope avec différentes colorations, la référence étant celle de Gromori Grocott. Cette technique a une très bonne sensibilité et spécificité chez le patient VIH car la charge fongique y est souvent plus importante que chez le sujet non VIH. La culture du champignon ne fait pas partie des moyens diagnostiques car *P.jirovecii* ne peut survivre en dehors de l'arbre trachéo-bronchique.

La découverte de la PCR chez *P.jirovecii* a permis d'ajouter un outil supplémentaire pour le diagnostic (10). Elle a été développée en 1990 par amplification d'ADN spécifique de *P.jirovecii*, ciblant une séquence d'ARNr du gène 5S mitochondrial de *P.jirovecii*. Chez le sujet VIH, la sensibilité (80-100% dans le LBA et 70-85% à l'expectoration induite) et la spécificité (80-100% dans le LBA et 90-95% dans l'expectoration induite) sont excellentes (11). Son interprétation chez le sujet non VIH est plus délicate. Cette étude (12) compare ses performances dans cette population et trouve une sensibilité et spécificité de 86 et 97% respectivement chez les transplantés d'organes solides, 100 et 95% chez les patients ayant un cancer solide, 100 et 98% chez les autres immunodéprimés. La PCR apparaît alors comme une avancée significative dans le diagnostic de pneumocystose pulmonaire (PCP) chez le sujet non VIH mais son excès de sensibilité peut faire considérer à tort le diagnostic de pneumocystose chez un patient uniquement colonisé. Sa valeur prédictive négative est néanmoins de 100%.

Ainsi en cas de positivité, une évaluation complémentaire clinico-biologique doit être effectuée avant de conclure au diagnostic de pneumocystose.

Il n'est donc pas rare que le clinicien se retrouve devant une suspicion de pneumocystose pulmonaire chez un patient non VIH avec une coloration négative mais une PCR positive. Les études actuelles sont essentiellement basées sur des données rétrospectives et aucune n'a pour l'heure évalué l'impact et les conséquences de la PCR *P.Jiroveci* sur la décision thérapeutique en pratique clinique.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective au CHU de CAEN entre 2016 et 2019 afin de répondre à cette problématique et avoir une vue d'ensemble sur les différentes pratiques locales.

Nous avons étudié les patients pris en charge au CHU de CAEN ayant une PCR positive pour *P.jirovecii* mais dont la coloration était négative.

Notre objectif primaire était d'évaluer la proportion de patients traités ou non traités en fonction du diagnostic probable ou possible de pneumocystose influencé par le résultat positif de la PCR *P.jirovecii* et nos objectifs secondaires étaient d'examiner leur évolution à trois mois en fonction du traitement mis en place, la proportion de patients ayant une prophylaxie anti PCP au moment de la suspicion du diagnostic, le délai moyen entre diagnostic et de la mise en place du traitement.

## II. Matériel et méthode

### 1. Population

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, au Centre Hospitalier et Universitaire de Caen, entre janvier 2016 et décembre 2019 incluant les patients ayant bénéficié d'une recherche de pneumocystose par PCR sur toute la Basse-Normandie (seul laboratoire de microbiologie de la région à réaliser cet examen).

Nous avons choisi d'inclure les patients hospitalisés à partir de 2016 car c'est à cette période que le CHU a commencé à réaliser des PCR sur les prélèvements de LBA chez les patients suspects de pneumocystose.

Les dossiers de patients ayant une forte probabilité de pneumocystose ont été extraits du registre RESSIF du CNR (réseau impliqué dans la surveillance nationale des infections fongiques) pour la région de la Basse Normandie.

Les patients ont été classés selon leurs degrés de probabilité d'avoir ou non une pneumocystose.

- Le diagnostic de certitude de la pneumocystose (PCP prouvée) est défini par la présence d'un tableau clinico-radiologique compatible et une coloration positive.
- Le diagnostic est probable (PCP probable) lorsqu'en présence d'une immunodépression avérée (transplantation d'organe solide ou CSH, maladie auto-immune, néoplasie active), il existe critères cliniques (au moins trois critères parmi : fièvre, toux, perte de poids et hypoxie), images scanographiques compatibles (pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale, présence de verre dépoli, lésions micro nodulaires diffuses), un tableau clinico-radiologique en faveur, une PCR positive mais une coloration négative et un diagnostic de *P.jirovecii* évoqué par le clinicien en premier lieu ou au moins aussi probable qu'un autre diagnostic alternatif.
- La colonisation par *P.jirovecii* (PCP possible) est quant à elle définie par une PCR positive, une coloration négative et un tableau clinico-biologique peu évocateur.

Les patients ont été sélectionnés à partir des données du système informatique du laboratoire de microbiologie en sélectionnant tous les LBA pour lesquels une recherche de *P.jirovecii* a été réalisée.

Nous avons inclus dans l'étude les patients ayant une coloration négative mais avec une PCR positive.

## **2. Données**

Pour chaque patient nous avons recueilli les données suivantes : le sexe, l'âge, les antécédents, les facteurs de risque possibles (tabagisme, surpoids), les traitements immunosuppresseurs et leur durée d'exposition, l'existence ou non d'une prophylaxie, le tableau clinique (fièvre, toux, dyspnée, hypoxie), les résultats biologiques (présence d'un syndrome inflammatoire, le taux de LDH, la calcémie, présence d'une lymphopénie), les résultats microbiologiques (hémocultures, ECBC, autres recherches microbiologiques sur le LBA) et enfin les données scanographiques. Nous avons aussi pris en compte le diagnostic retenu ou non de pneumocystose, du traitement mis en place et enfin le devenir du patient (séquelles sur le scanner de réévaluation, décès, évolution dans les trois mois).

Afin d'avoir une vue d'ensemble des comorbidités des patients nous avons mesuré le score de CHARLSON de chaque patient (Annexe \*) selon les antécédents répertoriés à l'admission sur les observations cliniques. Il s'agit d'un score de comorbidité décrit par Charlson et al (10) qui prend en compte 17 comorbidités différentes, chacune pouvant apporter un certain nombre de points allant de 1 à 6 en fonction de la pathologie. Le score final obtenu en additionnant les différentes comorbidités permet de prédire le risque de mortalité à un an. Un score à 0 signifie un risque de mortalité à 12%, score de 1-2 une mortalité de 26%, score de 3-4 une mortalité de 52% et un score > 7 points un risque de 85%.

Nous avons également collecté le Ct (cycle threshold) de la PCR de chaque patient (correspondant au nombre de cycles d'amplification nécessaires pour générer une fluorescence significative déterminant un résultat positif. Ainsi plus le Ct est bas et moins on a besoin de cycles pour positiver la PCR donc plus la charge fongique est élevée.

## **3. Analyses statistiques**

Les résultats sont sous forme de moyenne (minimum, maximum), médiane (distances interquartiles) pour les données quantitatives et en effectif (pourcentage) pour les données catégorielles. Nous avons comparé en analyse univariée les patients classés comme PCP probable et PCP possible en utilisant des tests de Fischer ou  $X^2$  selon le type de variable.

Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0,05$ .



### III. Résultats

711 recherches de *P.jirovecii* par PCR ont été effectuées sur des LBA de 2016 à 2019 sur l'ensemble de la Basse Normandie. Quarante-deux patients avaient une PCP prouvée (coloration positive et PCR positive) et n'ont pas été inclus. Il y avait 40 cas de pneumocystose probable et nous en avons inclus 39, 1 patient n'ayant pas pu être inclus du fait de données insuffisantes, 66 cas de pneumocystose possible ont été recensés et 34 patients ont été inclus dans l'étude (13 patients étaient hors CHU et 19 patients avaient des données manquantes). Un total de 73 patients a donc été analysé.

#### **Description des caractéristiques globales des patients**

**Le Tableau 1** représente les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients : 33 (45%) étaient des femmes dont 17 (53%) dans le groupe PCP probable et 16 dans le groupe possible (47%). L'âge moyen des patients dans le groupe PCP probable était de 67,1 ans (allant de 28 à 84 ans avec une médiane à 69 ans) et de 66,7 ans dans le groupe PCP possible (29 à 85 ans avec une médiane à 67 ans). 33 (45%) patients étaient tabagiques (actifs ou sevrés depuis moins de 10 ans), 15 (38%) dans le groupe PCP probable et 18 (52%) dans le groupe PCP possible. Il y avait 11 (15%) patients atteints de BPCO modérée à sévère et 7 patients souffraient d'un asthme modéré à sévère (9%). Nous avons rapporté 12 patients diabétiques au total (16%), soit 4 (10%) dans le groupe PCP probable et 8 (23%) dans le groupe PCP possible.

Les différentes causes d'immunodépressions ont aussi été rapportées, on dénombrait ainsi 16 cas de cancers solides (21%), 1 cas de VIH, 1 patient cirrhotique, 25 cas d'hémopathies malignes (34%), 13 (17%) patients greffés d'organes solides et 12 (30%) greffés de cellules souches hématopoïétiques. Enfin, il y avait 22 (30%) patients atteints de maladie de système.

Enfin, nous avons classé les stratégies immunosuppressives reçues par les patients au moment de la suspicion diagnostic de PCP en fonction des différentes indications thérapeutiques. Concernant les traitements immunosuppresseurs, 23 (34%) des patients avaient eu une chimiothérapie dans le cadre d'une hémopathie maligne, 1 patient avait une corticothérapie > 5mg/j depuis plus de 2 mois, 13 (17%) avaient un traitement dans le cadre de la prévention du rejet en transplantation (solides et hématologiques), 8 (17%) avaient un traitement immunosuppresseur dans le cadre d'une maladie de système et enfin 15 patients au total n'avaient aucun traitement immunosuppresseur depuis au moins 6 mois au moment de la suspicion diagnostic.

**Le tableau 2** regroupe les caractéristiques cliniques, biologiques et iconographiques des patients analysés.

Quarante-trois patients (soit 58%) des cas présentaient une toux, 49 (66%) une fièvre et 45 (60%) une hypoxie avec une oxygénothérapie à plus d'1L/min. Vingt-huit (37%) patients avaient la triade regroupant les trois symptômes avec une répartition significativement plus importante dans le groupe PCP probable ( $p=0,001$ ).

Sur le plan paraclinique, 59 (79%) patients présentaient un syndrome inflammatoire biologique défini par une CRP > 5 mg/dl, 13 (17%) avaient un taux de LDH élevé, seulement 3 patients avaient une hypercalcémie vraie. La lymphopénie (définie dans l'étude par un seuil de lymphocytes <1G/L) était retrouvée chez 48 patients (64%), significativement plus importante dans le groupe PCP probable ( $p=0,001$ ).

Le scanner présentait des images compatibles chez 44 patients (59%) avec une différence non significative entre le groupe PCP probable (27 cas dans le groupe PCP probable et 17 cas dans le groupe PCP possible,  $p = 0,09$ ).

Une co-infection était retrouvée chez 38 patients, soit 51% des cas avec 20 co-infections virales (27%), 3 infections fongiques et 15 infections bactériennes (20%)

Les LBA ont été analysés selon leur cellularité. On retrouvait ainsi 13 patients ayant une cellularité avec prédominance de PNN (17%), 17 patients (22%) avec une prédominance macrophagique, 21 (28%) lymphocytaire et 22 patients avec une cellularité mixte (29,7%).

### **Evolution et suivi des patients**

Concernant le devenir et la prise en charge instaurée au sein des deux groupes (**tableau 3**) : trente-trois (84%) patients dans le groupe PCP probable ont eu un traitement anti PCP par Sulfaméthoxazole-Triméthoprime (1 seul patient avait eu un traitement par Pentamidine) tandis que 4 patients (11%) dans le groupe PCP possible avaient été traités et donc considérés comme une PCP. Il y avait une mortalité plus élevée dans le groupe PCP probable mais avec un résultat non significatif (28% versus 20%,  $p = 0,45$ ).

Les séquelles pulmonaires sur les scanners de réévaluation dans les trois mois avaient été retrouvés chez 9 patients (23%) des patients du groupe PCP probable et 5 patients (14%) du groupe PCP possible. La guérison complète, définie par la disparition complète des lésions pulmonaires initiales sur le scanner de réévaluation dans les trois mois, avait été observée chez 46% du groupe PCP probable et 47% du groupe PCP possible. La prophylaxie anti PCP n'était présente que chez 3 patients dans la population globale mais

30% des patients du groupe PCP probable avaient eu une prophylaxie instaurée à leur sortie d'hospitalisation.

Nous nous sommes intéressés plus spécifiquement au groupe PCP probable et à l'évolution des patients en fonction de la décision thérapeutique du clinicien de traiter ou non le patient. On observe ainsi que 25% des patients qui ont été traités sont décédés dans ce groupe et seuls 2,4% des patients non traités. La guérison complète a été observée chez une majorité des patients qui ont pu bénéficier du traitement anti PCP (41%) et les séquelles pulmonaires chez 12% des patients traités et 10% des patients non traités.

Le **tableau 4** regroupe les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients traités et non traités du groupe PCP probable. On voit ainsi que les patients non traités avaient tous un diagnostic d'origine non infectieuse posé par le clinicien (5 patients avaient une pneumopathie interstitielle diffuse indéterminée et un avait une pneumopathie d'hypersensibilité). La triade complète regroupant l'hypoxie, la dyspnée et la fièvre n'était présente que chez 33% des patients du groupe non traités (2 patients) tandis qu'on la retrouvait chez 54% des patients traités.

Nous avons classé les patients en fonction de leur service d'hospitalisation afin d'évaluer l'impact sur la prise en charge des patients.

Dans le groupe PCP probable (Figure 3), les patients étaient surtout hospitalisés dans le service de réanimation avec 11 patients (28%) et en hématologie 10 (25%). A contrario, dans le groupe possible (Figure 2), la majorité des patients étaient hospitalisés dans le service de pneumologie soit 19 patients (51%).

La **figure 5** présente la proportion de patients traités comme une pneumocystose en fonction du service d'hospitalisation en tenant compte de leur probabilité clinique d'avoir ou non une pneumocystose. On observe ainsi que le traitement est plus souvent mis en place dans les services de réanimation et d'hématologie qui regroupent les patients les plus graves et comorbides. Tous les patients du groupe PCP possible qui ont été traités comme une pneumocystose étaient dans le service de pneumologie.

## IV. Discussion

Nous avons souhaité analyser rétrospectivement les cas de patients avec recherche de *P.jirovecii* négative en examen direct dans les LBA mais avec une positivité de la PCR et étudier la prise en charge qui a été réalisée pour ainsi évaluer l'impact de la PCR *Pneumocystis*.

Dans notre étude, la PCR *P.jirovecii* a permis de renforcer la suspicion diagnostique de PCP dans (51%) des cas en s'ajoutant aux critères cliniques et radiologiques dans le groupe PCP probable (10% avaient un diagnostic de PCP exclusif et 41% compris avec d'autres diagnostics alternatifs).

Le traitement avait été instauré chez les 84% des patients ayant une forte probabilité (PCP probable) et seulement 9% des patients ayant une probabilité faible (PCP possible).

Il y avait des facteurs confondants importants dans notre étude comme en témoigne le nombre élevé de patients qui avaient des diagnostics multiples associés à la pneumocystose. Comme cela a déjà été suggéré dans d'autres études antérieures, nous avons utilisé des critères diagnostiques basés sur une probabilité clinique d'avoir ou non une pneumocystose. Dans notre étude on retrouvait de façon significative la triade associant la toux, la fièvre et l'hypoxie dans le groupe PCP probable comparativement au groupe PCP possible (53% contre 27%  $p < 0,05$ ). Cette classification comporte bien sûr des limites évidentes puisque tout tableau respiratoire sévère avec des images radiologiques compatibles chez le patient immunodéprimé fait suspecter une PCP et aboutit en pratique à l'administration d'une antibiothérapie large spectre, un traitement curatif de la PCP et éventuellement une corticothérapie rendant à postériori quasi impossible de confirmer ou infirmer le diagnostic de PCP. Néanmoins ce raisonnement correspond à la pratique clinique et notre étude montre bien l'importance d'associer tous les éléments cliniques et biologiques avant de conclure avec le résultat de la PCR *P.jirovecii*.

La méta-analyse de Li Chao Fan et Al concernant l'intérêt diagnostique de la PCR *P.jirovecii* confirme la très forte sensibilité de la PCR [98,3% (91,3%-99,7%)]. En revanche, sa spécificité moindre [91% (82,7%-95,5%)] rend indispensable la prise en compte des données clinico-radiologiques dans la décision thérapeutique.

Nous avons tenté dans notre travail d'analyser si le seuil de PCR avec la méthode semi quantitative utilisée au CHU de CAEN pouvait permettre de renforcer la suspicion diagnostique de pneumocystose. Malheureusement, les seuils retrouvés entre le groupe PCP probable ou possible ne permettaient pas de discriminer les patients entre une

colonisation d'une véritable pneumopathie à *P.jirovecii*. Ce seuil était d'ailleurs rarement pris en compte par le clinicien.

Dans une autre étude française prospective réalisée en 2016(13) , les auteurs ont tenté de discriminer via une méthode quantitative de PCR les patients ayant une PCP avérée d'une colonisation. L'étude était multicentrique dans le Sud-Ouest de la France, en prospective et simple aveugle. Les patients inclus avaient une coloration positive ou négative et une qPCR positive (seuil prédéterminé). Dans les analyses de sous-groupes, le seuil (Ct) de la PCR avait été comparé et avait permis de discriminer les patients colonisés et ceux pour qui le diagnostic de PCP avait été posé. Ce seuil était plus bas pour les patients ayant une PCP associé à un VIH, confirmant que la charge fongique est plus faible chez les patients immunodéprimés non VIH (seuil plus élevé chez les patients non VIH de l'étude).

Ces résultats sont confirmés par l'équipe de Perret et al(14) parus en 2020 qui retrouvait aussi une valeur seuil de Ct avec une PCR quantitative ayant permis de façon rétrospective de distinguer la colonisation d'une PCP prouvée chez le patient immunodéprimé non VIH.

Ces études sont néanmoins réalisées avec des patients comorbides comme dans notre travail avec fréquemment plusieurs thérapeutiques employées et sans pouvoir confirmer de façon certaine le diagnostic de pneumocystose a posteriori (le diagnostic de pneumocystose reposant sur un faisceau d'arguments). Une étude prospective randomisée avec un effectif plus large et une méthode pour confirmer de façon certaine, autrement que par la coloration, le diagnostic de pneumocystose serait donc nécessaire afin de valider définitivement la qPCR comme outil diagnostique fiable.

Parmi les autres éléments pris en compte dans la démarche diagnostique d'une pneumocystose pulmonaire, le scanner thoracique représente un des outils incontournables. Dans notre étude, 60% des patients présentaient un scanner compatible avec notamment une pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale et présence de plages de verres dépoli. En raison de la non spécificité des images scannographiques un patient sur deux avait une imagerie compatible avec une PCP dans le groupe PCP possible. Sur ce point, il est démontré que les images scannographiques secondaires à une pneumocystose sont peu spécifique et elle diffère entre le patient VIH et non VIH. Cette démonstration a été réalisée dans une étude récente de 2020(15), multicentrique, rétrospective, qui s'était attaché à comparer les lésions pulmonaires scanographiques de pneumocystose chez le patient VIH et le greffé rénal. On y retrouvait significativement plus d'images nodulaires et de condensations dans le groupe des greffés rénaux comparativement au groupe VIH. Les images en verre dépoli étaient présentes dans les deux groupes.

Parmi les critères biologiques, le taux de LDH est classiquement élevé avec une sensibilité proche de 100% dans les pneumocystoses(16), surtout associée au VIH et plutôt autour de 60% chez les patients non VIH. Ce taux est souvent corrélé à l'hypoxie et au caractère neutrophilique du LBA, reflet indirect des lésions inflammatoires pulmonaires importantes(16). Dans notre étude, peu de patients avaient un taux de LDH élevés (17%) possiblement du fait de l'effectif insuffisant mais aussi parce que ce marqueur est désormais bien reconnu pour être très peu spécifique et donc de moins en moins utilisé par le clinicien.

Il existe donc des différences réelles dans le tableau clinique et biologique entre les PCP liées au VIH et ceux liées aux non VIH. La connaissance et la prise en compte de ces atypies par le clinicien restent donc primordiales et en ce sens nous avons voulu évaluer s'il pouvait exister un biais dans la prise en charge des patients en fonction de leur service d'hospitalisation initiale.

Les patients suspects de pneumocystose étaient principalement hospitalisés dans le service de pneumologie (24/74), avec une PCR *P.jirovecii* rarement prise en compte puisque 75% des patients qui avaient cette PCR positive n'étaient pas traités. L'explication de cette différence est en partie expliquée par un recrutement de patients différent des autres services puisque les explorations des pneumopathies interstitielles diffuses y sont regroupées et que la PCR *P.jirovecii* semble être demandée de façon assez systématique devant toute imagerie évocatrice même en l'absence de contexte clinique en faveur, faisant poser la question de cette demande.

Les patients hospitalisés en réanimation étaient plus souvent traités que les patients de pneumologie mais avec le biais évident lié à la gravité clinique, justifiant d'un traitement maximaliste d'emblée et donc comptabilisés dans notre étude comme une pneumocystose probable.

A côté des critères cliniques et biologiques, le type d'immunodépression du patient est à prendre en considération dans la démarche diagnostique. En effet on sait que les patients non VIH sont plus à risque de PCP grave que les patients VIH sans que le mécanisme exact ne soit totalement élucidé. La réponse immunitaire de l'hôte au cours d'une pneumocystose induit une interaction complexe entre les lymphocytes T CD4, CD8, les PNN, macrophages alvéolaires et des médiateurs solubles de l'inflammation(17). Le lymphocyte CD4 joue un rôle prépondérant dans la réponse de l'hôte puisqu'il prolifère en présence de l'organisme pathogène et favorise la production d'interféron- $\gamma$  induisant un recrutement important de cellules macrophagiques. L'Interleukin-8, relarguée par les cellules épithéliales pulmonaires, favorise le recrutement des PNN qui participent grandement aux lésions pulmonaires(18).

Les formes sévères de *P.jirovecii* sont caractérisées par une inflammation pulmonaire à prédominance neutrophilique, reflet de lésions importantes.

Ces données montrent que c'est la réponse immunitaire de l'hôte qui devient excessive via son mécanisme pro inflammatoire et à l'origine des lésions pulmonaires sévères des patients non VIH, plus que la charge fongique en elle-même, qui est souvent beaucoup plus faible chez l'immunodéprimé non VIH. Ceci explique aussi en partie la raison pour laquelle les patients neutropéniques sont peu concernés par cette infection opportuniste(19).

Cette hypothèse est soutenue par des modèles expérimentaux avec des souris ayant un déficit cellulaire sévère (lymphopénie T et B) qui avaient développé une PCP spontanée à 3 semaines mais sans présenter aucune défaillance respiratoire. Une fois que le système immunitaire avait été restauré, il a été observé une dégradation significative dans les résultats du gaz du sang. Ce modèle peut se rapprocher du syndrome de restauration immunitaire observé chez le patient VIH.

Il est donc admis que l'immunodépression cellulaire est celle qui expose le plus les patients, bien que ce schéma soit plus complexe chez le non VIH puisque d'authentiques PCP peuvent survenir chez des patients ayant un taux de CD4 élevés.

Dans notre étude, deux grandes causes d'immunodépression très à risque de PCP se dégagent, à savoir les patients d'onco-hématologie et les patients bénéficiant d'une corticothérapie, indépendamment de l'indication. Les patients d'onco-hématologie représentent 34% des patients de l'étude avec la mortalité la plus élevée. Ceci s'explique par la maladie hématologique, responsable de l'immunodépression initiale puis par les thérapeutiques utilisées.

Certains facteurs de risques semblent plus prédisposants que d'autres prenant en compte les types de chimiothérapies utilisées, l'âge, les principales comorbidités et le stade de la maladie. Ainsi les patients les plus à risque sont ceux bénéficiant d'un traitement pour une leucémie aiguë lymphoblastique et les allogreffés de moelle osseuse. Une vigilance accrue est nécessaire chez les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie par R-CHOP (Rituximab Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, prednisolone) (20) représentant dans notre étude 20% des patients, un protocole par FCR (Fludarabine, cyclophosphamide, Rituximab) et ABVB (Adriamycyn, vincristine, bleomycyn, dexaméthasone).

L'autre facteur de risque indiscutable de *P.jirovecii* est la corticothérapie prolongée. Quarante-cinq (61%) patients avaient une corticothérapie systémique (>5mg d'équivalent prednisone), souvent associée à un autre immunosuppresseur et seul un patient avait une CTC (corticothérapie) supérieure à 20mg/j depuis 3 mois pour des lombalgies. Il y avait plus

de patients ayant une corticothérapie inhalée dans le groupe PCP possible comparativement au groupe probable mais de façon non significative ( $p = 0.20$ ), une différence qui peut être expliquée par une proportion plus importante de patients BPCO dans ce groupe.

Dans la littérature, les patients les plus à risque sont ceux recevant une dose de corticothérapie entre 16 et 25mg/j d'équivalent prednisolone ou  $> 4$ mg/j d'équivalent dexaméthasone, indépendamment d'un éventuel autre traitement immunosuppresseur associé (21).

La PCP a aussi été rapportée chez les patients ayant un cancer solide (21% des patients de l'étude), allant du cancer du sein, rénal, pulmonaire, colique et surtout du système nerveux central qui représente le sous-groupe le plus représenté et le plus à risque (risque majoré de 6,2%, surtout en cas de radiothérapie) (22).

On retrouve de nouveau la prise de corticoïdes associée à la chimiothérapie comme principal facteur de risque de développer une *P.jirovecii* dans cette population, aussi bien dans la phase d'induction que dans la phase de consolidation(21).

Les recommandations actuelles sur la prophylaxie chez le patient immunodéprimé non lié au VIH ne reposent que sur des données rétrospectives avec plusieurs points de discordances. Par exemple, chez le patient greffé d'organe solide, on recommande pour les greffés rénaux de maintenir la prophylaxie entre 4 et 6 mois après la transplantation et plutôt 12 mois chez les greffés cardiaques(23). Or des cas de PCP peuvent survenir bien après cette période avec une immunodépression parfois plus prolongée chez certains patients. En onco-hématologie la prophylaxie dépend de la molécule employée et de la néoplasie initiale.

Dans notre étude, tous les patients qui présentaient une PCR positive avaient une immunodépression avérée et pourtant seuls trois d'entre eux sur les 74 patients avaient une prophylaxie, une majorité de patients n'avaient plus de prophylaxie du fait d'une non indication selon les recommandations actuelles.

Aux vues de la gravité et la mortalité de l'infection par *P.jirovecii* il paraît donc nécessaire de mieux reconnaître les patients pouvant bénéficier de cette prophylaxie ce d'autant que l'incidence de la maladie semble être en augmentation avec l'avènement des biothérapies(17).

On peut dans ce sens se demander si la PCR pourrait participer à l'algorithme décisionnel à la mise en place de cette prophylaxie, notamment chez les patients considérés comme colonisés. La colonisation par opposition à l'infection par *P.jirovecii* est définie par une PCR positive chez les patients ne présentant a priori aucun symptôme de pneumonie aiguë. La



place du statut de colonisé dans le cycle de vie de *Pneumocystis jirovecii* et son rôle dans les maladies pulmonaires ainsi que sa signification clinique sont largement discutés et les connaissances actuelles sont encore limitées.

La colonisation semble se produire naturellement chez les mammifères vivant en liberté ou en captivité. Dans cette étude de 2001 on retrouvait chez les rongeurs de laboratoire, 100% des rats colonisés à *Pneumocystis carinii* (24).

Chez l'homme, les enfants semblent avoir une prévalence plus élevée de colonisation que les adultes. L'exposition primaire à *P.jirovecii* explique le taux d'anticorps élevé retrouvé dans les premiers mois de vie(25).

La colonisation est détectable chez les enfants sains, à la fois par PCR mais aussi par coloration directe du champignon. Elle semble être fréquente chez les enfants présentant des infections respiratoires hautes récidivantes. Cette étude de 2000(26) a découvert que 32% des enfants étaient colonisés à *P.jirovecii* et présentaient des symptômes respiratoires hauts. Une seule étude(27) a soutenu l'hypothèse qu'elle pourrait avoir un lien avec les morts inopinés de nouveaux nés mais largement contredit par d'autres études par la suite (28).

Les études concernant la colonisation des sujets sains non immunodéprimés sont contradictoires, certaines échouant à trouver des preuves formelles(5) et d'autres plus récentes mettant en évidence une colonisation chez 20% de sujets sains(29).

Le risque de colonisation est bien entendu majoré chez le patient immunodéprimé comme en témoigne notre étude où tous les patients considérés comme colonisés avaient tous une immunodépression avérée. La corticothérapie et la lymphopénie sont des facteurs de risques indépendant de colonisation. Dans cette étude(30) de patients suspects de pneumonie avec des PCR *P.jirovecii* réalisées sur LBA positifs, il avait été retrouvé que 44% des patients étaient sous corticothérapie seule à une posologie supérieure à 20mg/j. La même proportion est retrouvée dans notre étude puisque 35% des patients considérés comme colonisés étaient sous corticothérapie haute dose (bien qu'associée à d'autres immunosuppresseurs).

Enfin, le rôle de la colonisation chez les patients insuffisants respiratoires est largement débattu, en particulier chez les sujets BPCO (qui représentaient dans notre étude 15% des patients). Certaines théories affirment en effet que la colonisation par *P.jirovecii* est une conséquence de la destruction parenchymateuse associée à la défaillance du tapis muco-ciliaire, de l'état d'immunodépression avec la prise de corticothérapie ou par le tabagisme(31). Mais d'autres études suggèrent que c'est la colonisation qui est l'évènement

princeps au développement de la maladie(32). Certaines études ont par ailleurs démontré que la colonisation représentait un facteur indépendant de progression de la BPCO, y compris lorsque les résultats étaient ajustés par rapport au statut tabagique. La colonisation dans cette population serait responsable d'une inflammation locale par recrutement de médiateurs de l'inflammation participant ainsi à la progression de la maladie.

Une période de colonisation précède très probablement la période de développement de la PCP mais la durée nécessaire de colonisation et l'intérêt ou non de traiter une colonisation sont des questions encore non élucidées.

Des études avec des petites cohortes ont documenté le développement d'une PCP chez les patients colonisés au préalable(33). Le génotype retrouvé est souvent le même entre l'isolat de *P.jirovecii* responsable de la colonisation et celui donnant la maladie.

Enfin Jii Soo Cho *et al* (34) ont aussi tenté d'évaluer le pronostic des patients ayant fait une PCP selon la négativation ou non de la PCR. Il s'agissait d'une analyse rétrospective incluant 81 patients dont le diagnostic de PCP avait été fait sur un faisceau d'arguments cliniques (dont une défaillance respiratoire initiale) et une PCR positive. La PCR s'était négativée dans 70,5% des cas avec un taux de conversion de 97% chez les survivants et 63,5% chez les non survivants ( $p < 0,0001$ ) en analyse univariée. L'étude conclut que les deux facteurs prédictifs de mortalité les plus importants étaient le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> initial et la conversion de la PCR. Le principal biais de l'étude était que le diagnostic de PCP avait uniquement été réalisé sur la PCR et les arguments cliniques (pas de coloration réalisée) avec un recueil rétrospectif. La PCR pouvait donc n'être qu'un épiphénomène témoin d'une colonisation.

Le suivi de notre étude s'est arrêté à trois mois mais des études plus longues et avec une cohorte beaucoup plus importante pourraient permettre d'évaluer le risque de développer une pneumocystose ou une pathologie respiratoire chronique chez les patients colonisés.

Nous n'avons pas pu rapporter le taux de CD4 dans le cadre de notre étude car seuls 7 patients sur les 74 avaient eu un immunophénotypage lymphocytaire au moment de la suspicion diagnostique ce qui est assez révélateur de la non utilisation de cette donnée par le clinicien dans l'algorithme décisionnel chez le patient non VIH. Nous n'avons retrouvé aucune étude à l'heure actuelle combinant le taux de CD4 à une colonisation par *P.jirovecii* afin de déterminer s'il s'agissait d'un marqueur plus à risque de développer une PCP et pouvant donc être à l'origine de la prescription d'une chimioprophylaxie primaire.

L'un des freins à la prescription d'une prophylaxie universelle est la survenue d'effets indésirables sous TMP-STX. La chimio-prophylaxie est très efficace dans la réduction du

risque de survenue d'une PCP chez le patient immunodéprimé, toutes causes confondues. La première étude à avoir démontré cela est une étude randomisée sur une population onco-pédiatrique. Les données regroupées de 11 essais cliniques ont permis de retrouver une réduction du risque relatif (RR) de PCP (0.09, 95% IC 0,02 – 0-32) chez les patients sous TMP-STX comparativement au placebo (35).

La prophylaxie par TMP-STX a aussi montré une réduction significative de la mortalité avec un effet aussi sur la prévention d'autres infections opportunistes (toxoplasmose) et il est désormais recommandé chez les patients immunodéprimés dont le risque de PCP est estimé à plus de 3,5% (recommandation de grade A)(23).

Dans notre étude un seul patient avait présenté un effet secondaire à type de toxidermie. Dans la littérature les données sont discordantes sur la fréquence et la gravité des effets indésirables du TMP-STX en prophylaxie. Dans une méta-analyse sur la prophylaxie(36), le taux d'événement indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement était de 3,1% (sur une population de 1245 patients). L'incidence de la toxidermie semble plus fréquente chez le patient VIH (incidence de 40-80%) comparativement au patient non VIH (incidence de 2 à 5%). Finalement, les effets indésirables graves semblent plutôt rares avec un traitement dont l'efficacité aussi bien en curatif qu'en prophylactique n'est plus à prouver. Ces données encouragent donc plutôt à l'extension des indications de la prophylaxie anti PCP. D'ailleurs, les pratiques de certains centres, comme à l'hôpital Necker (Paris) tendent à instaurer une chimio prophylaxie pendant toute la durée de vie du greffon.

Un autre facteur pronostique important dans la PCP est le délai d'initiation du traitement.

En effet, il est désormais admis depuis plusieurs années que les formes de PCP chez le non VIH sont pauci-kystiques, entraînant une forme plus frustrée et donc un délai diagnostique souvent plus long. L'étude la plus récente à ce sujet est une étude prospective multicentrique française (7) menée en 2012 dont l'objectif principal était de déterminer les facteurs de risques de mortalité chez les patients VIH et non VIH avec un diagnostic de PCP.

L'un des principaux facteurs péjoratifs était le délai d'initiation du traitement curatif, significativement plus long à être instauré chez le patient non VIH (6 jours en moyenne versus 2 jours chez le patient VIH,  $p < 0,0001$ ). Nous avons retrouvé dans notre étude le même délai dans le groupe PCP probable traité où le délai d'instauration moyen du traitement curatif était de 5 jours avec un taux de mortalité plus élevé chez les patients dont le diagnostic avait été plus tardif (mais avec un résultat non significatif,  $p = 0,35$ )

La PCR *P.jirovecii* n'avait que peu d'impact à l'initiation du traitement chez les patients les plus graves car ces derniers bénéficiaient d'emblée du traitement curatif avant même l'obtention du résultat. Les patients dont l'initiation avait été plus tardive étaient moins graves mais plus comorbides avec des diagnostics alternatifs plus nombreux. L'errance diagnostique et la complexité du tableau clinique de ces patients peuvent aussi expliquer la mortalité élevée dans ce sous-groupe.

Notre étude ne permet pas de conclure sur le bénéfice de traiter ou non tout patient fortement suspect de pneumocystose et qui présente une PCR positive à cause de son effectif restreint, son caractère rétrospectif et les nombreux facteurs confondants présents dans le tableau clinique. Son utilité dans la pratique clinique est surtout visible par sa très bonne valeur prédictive négative qui permet d'éliminer le diagnostic en cas de résultat négatif. Sa positivité oblige le clinicien à considérer l'ensemble du tableau clinique et le traitement instauré dépendait surtout de la gravité initiale du patient.

Une des limites de notre travail est que nous n'avons pas pu intégrer le dosage du  $\beta$ -D glucane car ce dosage n'était pas réalisé en routine au CHU de CAEN au moment de l'étude. En effet le 1-3 $\beta$ -D glucane est un polysaccharide et composant majeur de la paroi de la majorité des champignons. Lors d'une PCP il est éliminé de la paroi et passe dans les alvéoles pulmonaires(37). De nombreuses études rapportent des taux élevés sériques au cours des PCP et cela est un marqueur précoce de l'infection (peut être détecté 1 à 7 jours avant le diagnostic microscopique)(38). Enfin certaines études suggèrent que ce marqueur pourrait permettre de distinguer la colonisation d'une réelle infection en fonction d'un taux seuil, restant à déterminer(39). Enfin il n'est pas spécifique d'une espèce fongique en particulier.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude évaluant l'intérêt d'associer le dosage de la B-D glucane et la PCR *P.Jiroveci* quantitative afin de distinguer infection véritable et colonisation. Une seule étude a évalué la valeur diagnostique d'associer la PCR *P.Jiroveci* non quantitative en rétrospectif chez les patients d'oncologie (40) avec un résultat encourageant puisqu'il avait été retrouvé que la spécificité de la PCR était significativement plus élevée lorsque la B-D glucane était augmentée (seuil à 200mg/pg). Cette association pourrait ainsi permettre de mieux cibler les patients et in fine espérer une meilleure prise en charge des patients.

## V. Conclusion

La pneumocystose pulmonaire reste un diagnostic difficile, aux enjeux complexes chez le patient immunodéprimé et avec une morbi-mortalité importante. La PCR *Pneumocystis* est un outil diagnostique important dans l'arbre décisionnel d'un patient suspect de PCP chez le patient immunodéprimé non liée au VIH mais sa faible spécificité ne permet pas de s'abstenir du tableau clinico-radiologique avant toute décision thérapeutique. Néanmoins des avancées sont attendues sur l'intérêt de la PCR quantitative avec des études prospectives randomisées afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

## REFERENCES

1. Thomas CF. Pneumocystis Pneumonia. The New England Journal of Medicine. 2004;12.
2. Fishman JA. Pneumocystis jiroveci. Semin Respir Crit Care Med. févr 2020;41(01):141-57.
3. Growth and Airborne transmission of cell sorted life cycle stages of PJ.pdf.
4. Olsson M, Lidman C, Latouche S, Björkman A, Roux P, Linder E, et al. Identification of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* Gene Sequences in Filtered Air in Hospital Environments. J Clin Microbiol. juin 1998;36(6):1737-40.
5. Nevez G, Magois E, Duwat H, Gouilleux V, Jounieaux V, Totet A. Apparent Absence of *Pneumocystis jirovecii* in Healthy Subjects. Clinical Infectious Diseases. 1 juin 2006;42(11):e99-101.
6. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. Clin Microbiol Rev. avr 2012;25(2):297-317.
7. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients with or without AIDS, France. Emerg Infect Dis. sept 2014;20(9):1490-7.
8. Grønseth S, Rogne T, Hannula R, Åsvold BO, Afset JE, Damås JK. Epidemiological and clinical characteristics of immunocompromised patients infected with *Pneumocystis jirovecii* in a twelve-year retrospective study from Norway. BMC Infect Dis. déc 2021;21(1):659.
9. Damiani C. Infections à *Pneumocystis jirovecii*: biologie et clinique. :8.
10. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia : A review of current methods and novel approaches. Medical Mycology. 10 nov 2020;58(8):1015-28.
11. Azoulay É, Bergeron A, Chevret S, Bele N, Schlemmer B, Menotti J. Polymerase Chain Reaction for Diagnosing Pneumocystis Pneumonia in Non-HIV Immunocompromised Patients With Pulmonary Infiltrates. Chest. mars 2009;135(3):655-61.
12. Fan L-C, Lu H-W, Cheng K-B, Li H-P, Xu J-F. Evaluation of PCR in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia : A Bivariate Meta-Analysis and Systematic Review. Chaturvedi V, éditeur. PLoS ONE. 4 sept 2013;8(9):e73099.
13. Fauchier T, Hasseine L, Gari-Toussaint M, Casanova V, Marty PM, Pomares C. Detection of *Pneumocystis jirovecii* by Quantitative PCR To Differentiate Colonization and Pneumonia in Immunocompromised HIV-Positive and HIV-Negative Patients. Warnock DW, éditeur. J Clin Microbiol. juin 2016;54(6):1487-95.
14. Perret T, Kritikos A, Hauser PM, Guiver M, Coste AT, Jatton K, et al. Ability of quantitative PCR to discriminate *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from colonization. Journal of Medical Microbiology. 1 mai 2020;69(5):705-11.
15. Christe A, Walti L, Charimo J, Rauch A, Furrer H, Meyer A, et al. Imaging patterns of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-positive and renal transplant patients - a multicentre study. Swiss Med Wkly. 23 sept 2019;149:w20130.
16. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, et al. Serum Indicators for the Diagnosis of Pneumocystis Pneumonia. Chest. avr 2007;131(4):1173-80.
17. Roux A, Gonzalez F, Roux M, Mehrad M, Menotti J, Zahar J-R, et al. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. Médecine et Maladies Infectieuses. mai 2014;44(5):185-98.
18. Gigliotti F, Limper AH, Wright T. Pneumocystis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 1 déc 2014;4(12):a019828-a019828.
19. Nevez G. Pneumocystis jirovecii. Trends in Microbiology. :2.

20. Lee JY, Kang M, Suh KJ, Kim J, Kim SH, Kim JW, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in diffuse large B-cell Lymphoma treated with R-CHOP. *Mycoses*. janv 2021;64(1):60-5.
21. Fujikura Y, Manabe T, Kawana A, Kohno S. Adjunctive Corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Non-HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. févr 2017;53(2):55-61.
22. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *P. pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014: Guidelines for prevention and treatment of PJP. *Intern Med J*. déc 2014;44(12b):1350-63.
23. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 sept 2016;71(9):2397-404.
24. Icenhour CR, Rebholz SL, Collins MS, Cushion MT. Widespread Occurrence of *Pneumocystis carinii* in Commercial Rat Colonies Detected Using Targeted PCR and Oral Swabs. *J Clin Microbiol*. oct 2001;39(10):3437-41.
25. Respaldiza N, Medrano FJ, Medrano AC, Varela JM, de la Horra C, Montes-Cano M, et al. High seroprevalence of *Pneumocystis* infection in Spanish children. *Clinical Microbiology and Infection*. nov 2004;10(11):1029-31.
26. Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, Ulloa AV, Ponce CA, Cabrera CE, et al. Search for Primary Infection by *Pneumocystis carinii* in a Cohort of Normal, Healthy Infants. *Clinical Infectious Diseases*. 15 mars 2001;32(6):855-61.
27. Vargas SL, Ponce CA, Hughes WT, Wakefield AE, Weitz JC, Donoso S, et al. Association of Primary *Pneumocystis carinii* Infection and Sudden Infant Death Syndrome. :5.
28. Vargas SL, Pizarro P, López-Vieyra M, Neira-Avilés P, Bustamante R, Ponce CA. *Pneumocystis* Colonization in Older Adults and Diagnostic Yield of Single versus Paired Noninvasive Respiratory Sampling. *CLIN INFECT DIS*. févr 2010;50(3):e19-21.
29. Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, Ulloa AV, Ponce CA, Cabrera CE, et al. Search for Primary Infection by *Pneumocystis carinii* in a Cohort of Normal, Healthy Infants. *Clinical Infectious Diseases*. 15 mars 2001;32(6):855-61.
30. Plakke MJ, Jalota L, Lloyd BJ. *Pneumocystis* pneumonia in a non-HIV patient on chronic corticosteroid therapy: a question of prophylaxis. *Case Reports*. 1 mars 2013;2013(mar01 1):bcr2012007912-bcr2012007912.
31. Bauer PR, Chevret S, Yadav H, Mehta S, Pickkers P, Bukan RB, et al. Diagnosis and outcome of acute respiratory failure in immunocompromised patients after bronchoscopy. *Eur Respir J*. juill 2019;54(1):1802442.
32. Association of COPD severity and PJ colonization.pdf.
33. de Boer MGJ, Bruijnesteijn van Coppenraet LES, Gaasbeek A, Berger SP, Gelinck LBS, van Houwelingen HC, et al. An Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia with 1 Predominant Genotype among Renal Transplant Recipients : Interhuman Transmission or a Common Environmental Source? *Clinical Infectious Diseases*. 1 mai 2007;44(9):1143-9.
34. Choi JS, Lee SH, Leem AY, Song JH, Kim SY, Chung KS, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) PCR-negative conversion predicts prognosis of HIV-negative patients with PCP and acute respiratory failure. *Shankar EM, éditeur. PLoS ONE*. 25 oct 2018;13(10):e0206231.

35. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of Infection Due to *Pneumocystis* spp. in Human Immunodeficiency Virus-Negative Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev.* oct 2004;17(4):770-82.
36. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis Pneumonia in Immunocompromised Non-HIV-Infected Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings.* sept 2007;82(9):1052-9.
37. Del Corpo O, Butler-Laporte G, Sheppard DC, Cheng MP, McDonald EG, Lee TC. Diagnostic accuracy of serum (1-3)- $\beta$ -D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* sept 2020;26(9):1137-43.
38. Damiani C, Le Gal S, Lejeune D, Brahimi N, Virmaux M, Nevez G, et al. Serum (1- $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucan Levels in Primary Infection and Pulmonary Colonization with *Pneumocystis jirovecii*. *Journal of Clinical Microbiology.* 1 mai 2011;49(5):2000-2.
39. Persat F, Ranque S, Derouin F, Michel-Nguyen A, Picot S, Sulahian A. Contribution of the (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucan Assay for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol.* mars 2008;46(3):1009-13.
40. Morjaria S, Frame J, Franco-Garcia A, Geyer A, Kamboj M, Babady NE. Clinical Performance of (1,3) Beta-D Glucan for the Diagnosis of Pneumocystis Pneumonia (PCP) in Cancer Patients Tested With PCP Polymerase Chain Reaction. *Clinical Infectious Diseases.* 27 sept 2019;69(8):1303-9.



## TABLEAUX

**Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients**

<b>Caractéristiques de la population globale (N = 73)</b>				
	<b>Total</b>	<b>PCP Probable (N = 39)</b>	<b>PCP possible (N = 34)</b>	<b>p</b>
<b>Femme (%)</b>	33 (45%)	17 (43 %)	16 (47 %)	0,71
<b>Age (année)</b>	67	67,1 (± 11,6)	66,9 (± 14,9)	0,02
<b>Principaux antécédents à l'admission (%)</b>				
<b>Diabète</b>	12 (16 %)	4 (10 %)	8 (23 %)	0,32
<b>Tabac actif ou sevré depuis &lt; 10 ans</b>	33 (45 %)	15 (38 %)	18 (52 %)	0,81
<b>Néoplasie solide</b>	16 (21 %)	7 (17 %)	9 (26 %)	0,92
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	17 (23 %)	12 (30 %)	7 (20 %)	0,83
<b>Insuffisance HC sévère</b>	2 (2,7 %)	1	1	
<b>Asthme modérée à sévère</b>	7 (9 %)	4 (10 %)	3 (8,8 %)	
<b>BPCO modérée à sévère</b>	11 (15 %)	6 (15 %)	9 (26 %)	0,19
<b>VIH</b>	1	1	0	
<b>Hémopathie maligne</b>	25 (34 %)	16 (41 %)	9 (26 %)	0,003
<b>Greffes organes solides</b>	13 (17 %)	8 (20,5)	5 (14,7 %)	0,36
<b>Grefe CSH</b>	12 (16 %)	11 (28 %)	1 (2,9 %)	0,71
<b>Maladie de système</b>	22 (30 %)	10 (25 %)	12 (35 %)	0,35
<b>Score de CHARLSON</b>				
<b>Score 1-2</b>	2 (2,7 %)	0	2	
<b>Score 3-4</b>	23 (31 %)	11 (28 %)	12 (35 %)	0,4
<b>Score 5-6</b>	27 (36 %)	14 (35 %)	12 (38,2 %)	0,83
<b>Score ≥ 7</b>	16 (21 %)	11 (28 %)	5 (14,7 %)	0,16
<b>Traitements</b>				
<b>CTC pour hémopathie avec CTC</b>	23 (31 %)	14 (30 %)	9 (26 %)	0,12
<b>CTC inhalée</b>	13 (17 %)	4 (10 %)	9 (26 %)	0,20
<b>CTC seule &gt; 5 mg/J</b>	1	1	0	
<b>Traitement IS d'entretien transplanté</b>	13 (17 %)	8 (20 %)	5 (14 %)	0,51
<b>Chimiothérapie pour néoplasie solide</b>	8 (10 %)	5 (12 %)	3 (8,8 %)	0,58
<b>Traitement IS pour maladie de système</b>	13 (20 %)	6 (15 %)	7 (20 %)	0,56
<b>Pas de traitement IS</b>	15 (20 %)	5 (12 %)	10 (29 %)	0,08
<b>Prophylaxie préexistante</b>	3 (4%)	2 (5 %)	1 (3 %)	

*BMI : Body Mass Index, BPCO : Bronchopathie obstructive chronique, VIH : Virus immunodéficience humaine, CSH : cellules souches hématopoïétiques, CTC : corticothérapie, IS : immunosuppresseurs, CT : chimiothérapie*

**Tableau 2 : Caractéristiques clinico-paraclinique globale des patients**

<b>Caractéristiques clinico-biologique de la population globale (N = 73)</b>				
	<b>Total</b>	<b>PCP probable (N = 39)</b>	<b>PCP possible (N = 34)</b>	<b>p</b>
<b>Caractéristiques cliniques à l'admission (%)</b>				
<b>Toux</b>	43 (58 %)	28 (71 %)	15 (44 %)	0,051
<b>Fièvre</b>	49 (66 %)	30 (76 %)	19 (55 %)	0,056
<b>Oxygénothérapie &gt; 1 L/min</b>	45 (60 %)	29 (74 %)	16 (47 %)	0,052
<b>Triade complète</b>	28 (37 %)	20 (51 %)	8 (23 %)	0,001
<b>Caractéristiques paracliniques à l'admission (%)</b>				
<b>Hémocultures positives</b>	4 (5 %)	1	3 (8,8 %)	
<b>CRP &gt; 5 mg/l</b>	59 (79 %)	34 (87 %)	25 (73 %)	0,13
<b>LDH &gt; 200 U/L</b>	13 (17 %)	6 (17 %)	7 (20,5 %)	0,56
<b>Calcémie &gt; 2,6 mmol/l</b>	3 (4 %)	2 (5,1 %)	1	
<b>Albumine &lt; 35 g/l</b>	26 (35 %)	17 (43 %)	9 (26,4 %)	0,12
<b>Lymphopénie &lt; 0,1 G/L</b>	48 (64 %)	32 (82 %)	16 (47 %)	0,001
<b>ECBC positif</b>	3	1	2 (5,8 %)	
<b>Seuil PCR</b>	30,61	30,12 (± 4,31)	31,1 (± 3,51)	
<b>TDM compatible</b>	44 (59 %)	27 (79 %)	17 (50 %)	0,09
<b>Co-infection associée (%)</b>				
<b>Co-infection virale</b>	20 (27 %)	11 (28 %)	9 (26,4%)	0,99
<b>Co-infection fongique</b>	3 (4 %)	2 (5 %)	1	
<b>Co-infection bactérienne</b>	15 (20 %)	6 (15 %)	9 (26,4 %)	0,24
<b>Cellularité au LBA</b>				
<b>Prédominance PNN</b>	13 (17,6 %)	8 (20,5 %)	5 (14,7 %)	0,51
<b>Prédominance Macrophagique</b>	17 (22 %)	9 (23 %)	8 (23,5 %)	0,96
<b>Prédominance lymphocytaire</b>	21 (28 %)	14 (35 %)	7 (20,5 %)	0,14
<b>Formule mixte</b>	22 (29,7 %)	8 (20,5 %)	14 (41 %)	0,05

**Tableau 3** : Evolution globale des patients

<b>Evolution des patients N = 74</b>			
	<b>PCP probable N = 39</b>	<b>PCP possible N = 34</b>	<b>p</b>
<b>Décès (%)</b>	11 (28 %)	7 (20 %)	0,45
<b>Séquelles pulmonaires (%)</b>	9 (23 %)	5 (14 %)	0,36
<b>Traitement anti PCP</b>	33 (84 %)	4 (11 %)	<0,001
<b>Guérison complète à M3</b>	18 (46 %)	16 (47 %)	0,93
<b>Instauration prophylaxie</b>	12 (30 %)	1 (2,9 %)	0,001
<b>Prophylaxie préexistante</b>	2 (5 %)	1	
<b>Durée d'hospitalisation (jours)</b>	20 (± 13,4)	12,6 (± 8,1)	
<b>Effets indésirables au traitement</b>	1 (2,5 %)	0	

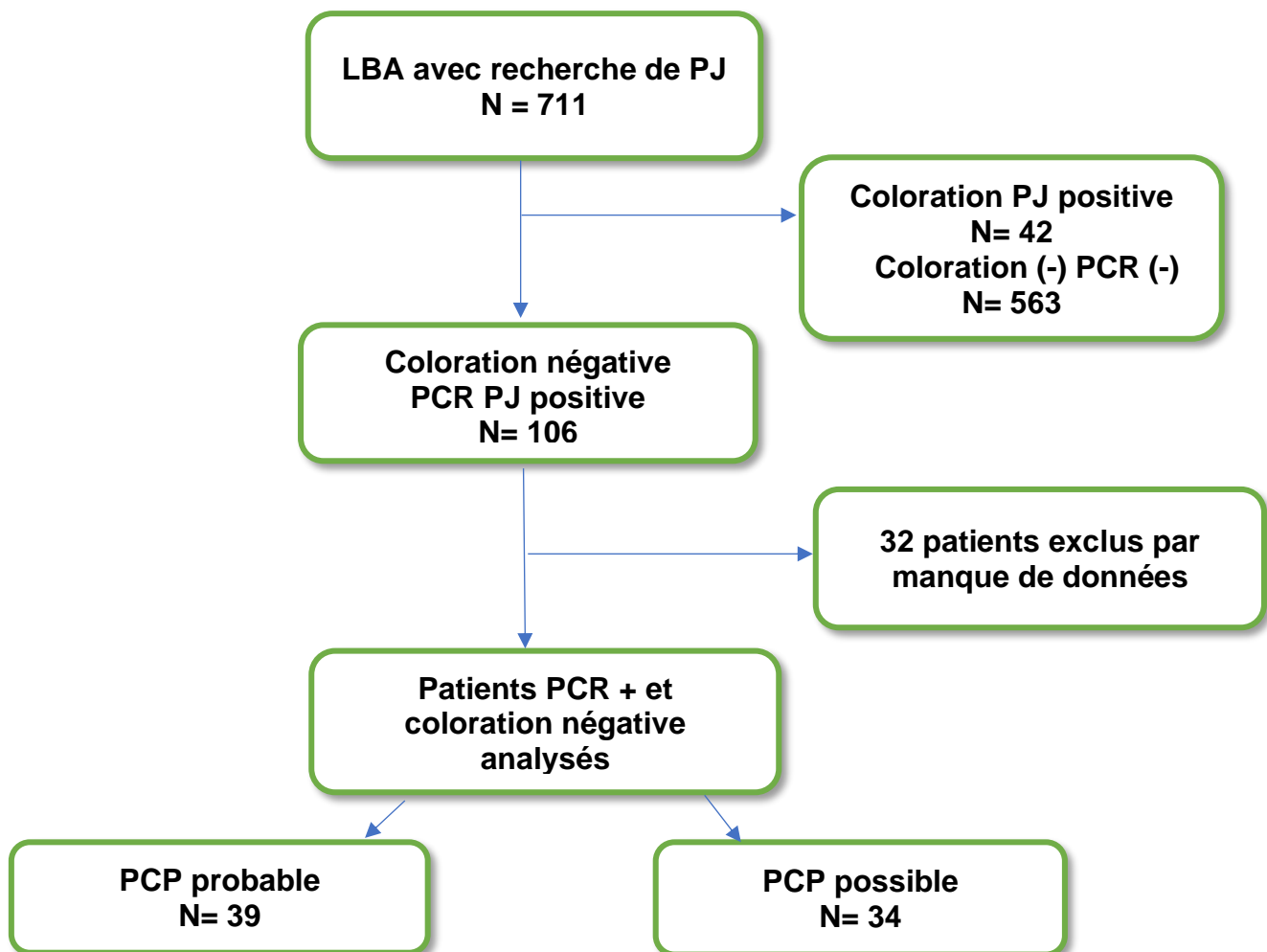
*PCP* : pneumocystose pulmonaire, *M3* : à trois mois

**Tableau 4** : Caractéristiques clinico-biologiques du groupe PCP probable en fonction du traitement

<b>Caractéristiques clinico-biologique du groupe PCP probable (N = 39)</b>			
	<b>PCP Traité (N = 33)</b>	<b>PCP non traité (N = 6)</b>	<b>p</b>
<b>Caractéristique clinique à l'admission (%)</b>			
Toux	24 (72 %)	6 (100 %)	
Fièvre	26 (78 %)	2 (33 %)	0,02
Oxygénothérapie > 1L/min	25 (75 %)	5 (83 %)	0,68
Triade complète	18 (54 %)	2 (33 %)	0,33
<b>Caractéristiques paracliniques à l'admission (%)</b>			
<b>Hémoculture positives</b>			
CRP > 5 mg/l	30 (90 %)	2	< 0,001
LDH > 200 U/L	3 (9 %)	0	
Calcémie > 2,6 mmol/l	1	0	
Albumine < 35 g/l	6 (18 %)	3	0,08
Lymphopénie < 0,1 G/L	29 (87 %)	5	0,75
Seuil PCR	30,4	27,6	
<b>Co-infection compatible (%)</b>			
Co-infection virale	11 (32 %)	0	
Co-infection fongique	3 (9 %)	0	
Co-infection bactérienne	5 (14 %)	0	
<b>Diagnostic final</b>			
PCP exclusif	14 (41 %)	0	
PCP associée	10 (30,3 %)	0	
PNP d'hypersensibilité	7 (21,1 %)	1	
PID indéterminée	4 (12,1 %)	5	< 0,001

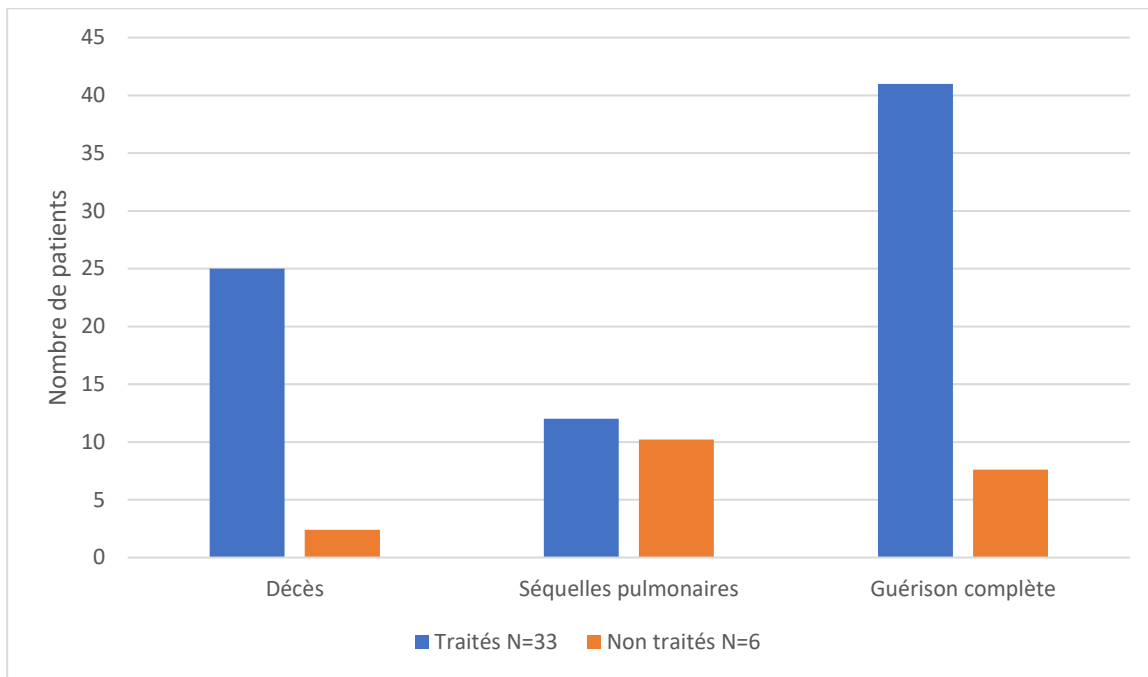
CRP : Protéine C réactive, LDH : lactates déshydrogénase, TDM : tomodynamométrie, PCP : pneumocystose pulmonaire, PID : pneumopathie interstitielle diffuse

## FIGURES



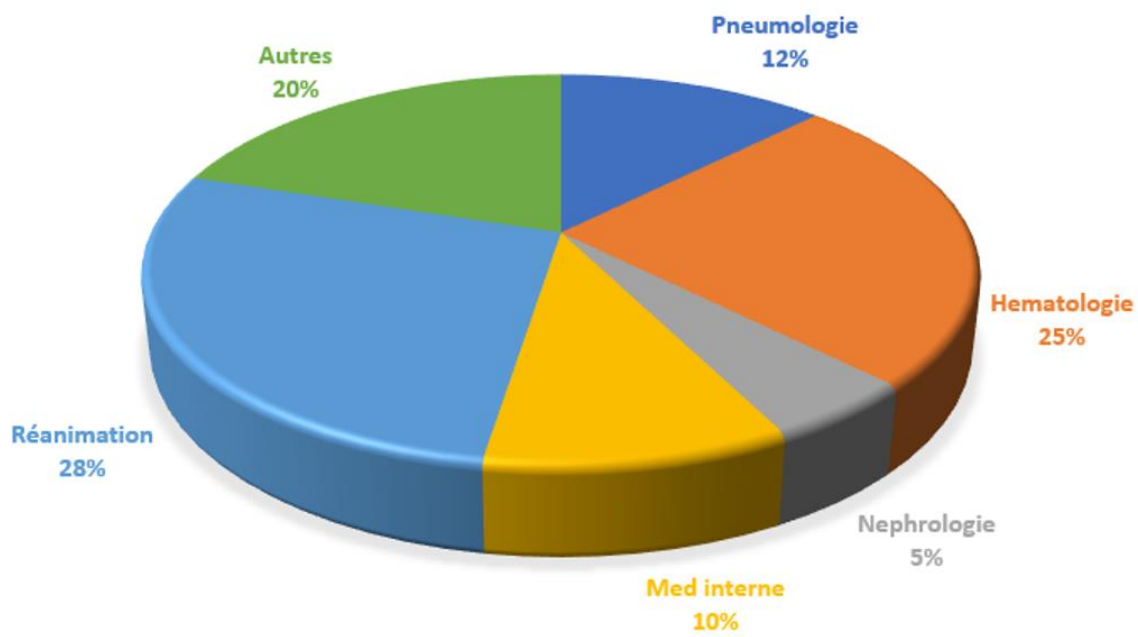
**Figure 1** : Diagramme de Flux

LBA : *Lavage broncho-alvéolaire*, PCR : *Polymerase Chain Reaction* ; PJ : *Pneumocystis Jivoreci*



**Figure 2** : Evolution des patients du groupe PCP probable en fonction du traitement





**Figure 3** Répartition service groupe PCP probable

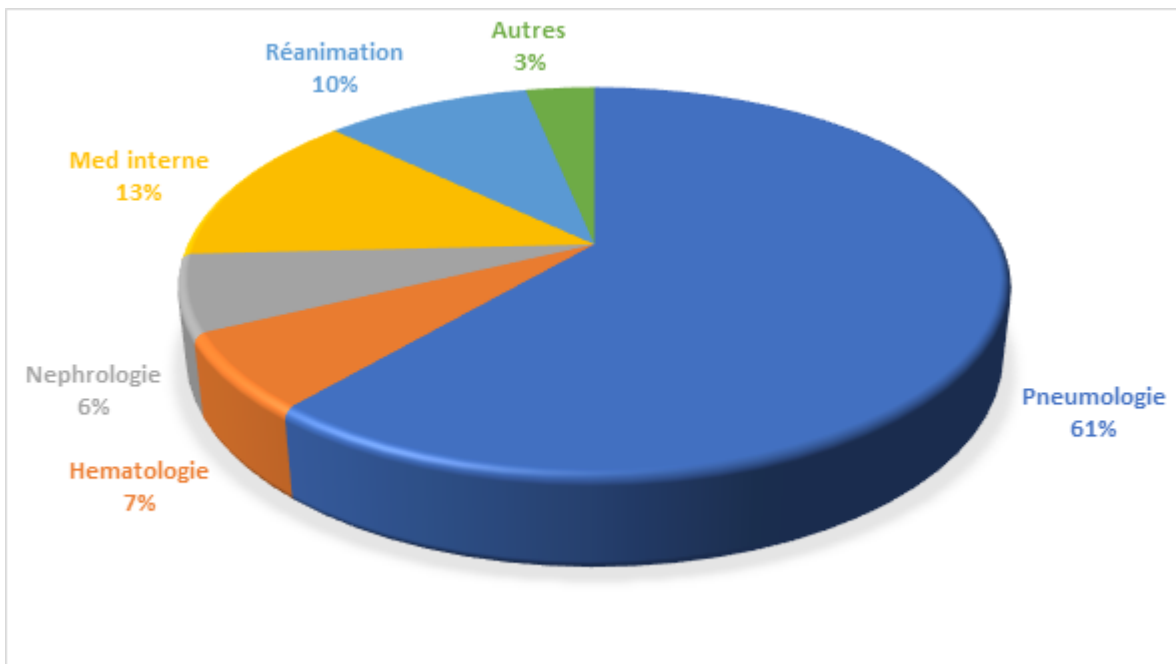
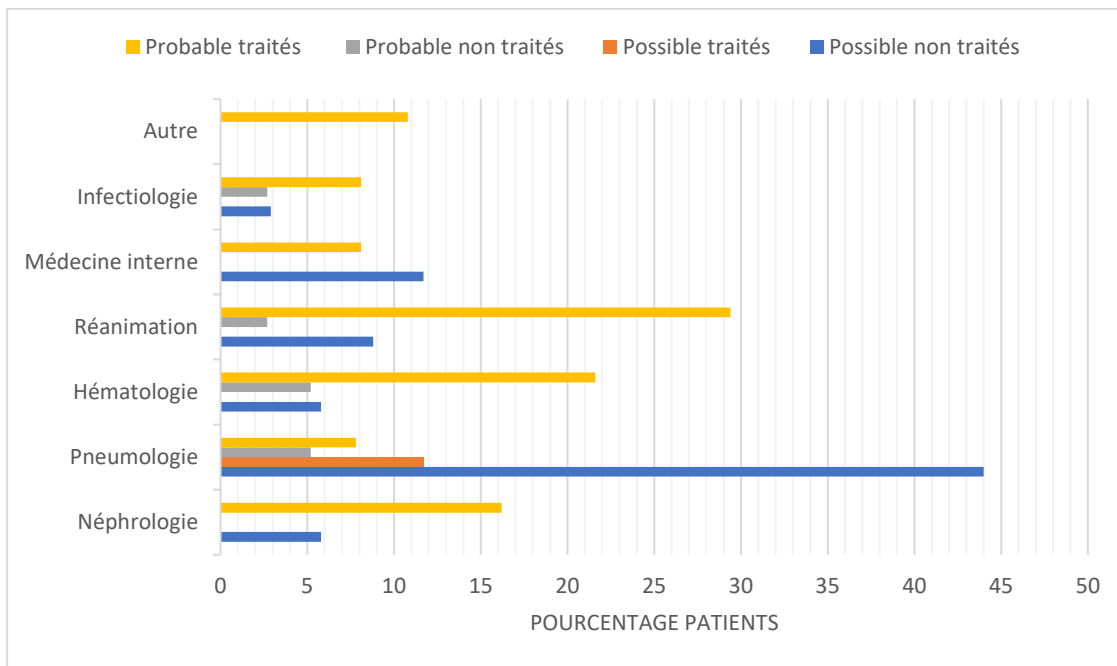


Figure 4

Répartition service groupe PCP possible



**Figure 5** – Proportions des patients traités ou non traités en fonction du service d'hospitalisation

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : SHA Marzan

**TITRE DE LA THESE : Impact de la PCR pneumocytis dans la prise en charge des patients suspects de pneumocystose**

**RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :**

**Introduction** : La pneumocystose pulmonaire (PCP) est une pathologie de l'immunodéprimé dont la fréquence augmente depuis l'avènement des nouveaux traitements immunosuppresseurs. Son diagnostic reste complexe chez le sujet non VIH car le tableau clinique est plus frustré et une charge fongique plus faible. La coloration est ainsi souvent négative. La PCR est un outil diagnostique important mais dont la spécificité est faible mais une valeur prédictive négative de 100%.

**Objectif** : Evaluer l'impact de la PCR pneumocystis jirovecii sur la prise en charge des patients ayant une PCR positive et dont la coloration est négative.

**Matériel et méthode** : Etude rétrospective monocentrique au CHU de CAEN. Les patients ont été classés en deux cohortes selon leur score de probabilité clinique d'avoir ou non une PCP (PCP possible ou PCP probable). Leur évolution, la mortalité et les séquelles à 3 mois ont été analysés.

**Résultats** : L'étude a analysé 74 patients (39 PCP probable et 34 PCP possible). La PCR a permis de renforcer la suspicion diagnostique chez 64% des patients suspects dont 10% avaient un diagnostic de PCP exclusifs et 41% associés à d'autres diagnostics. Le traitement avait été instauré chez 84% des patients ayant une probabilité forte. Tous les patients de l'étude avaient une immunodépression avérée. Il y avait 18% de décès dans le groupe PCP probable et 32% dans le groupe PCP possible.

**Conclusion** : La PCR pneumocystis jirovecii reste un outil diagnostique utile mais qui ne peut s'interpréter indépendamment du contexte clinico-biologique.

**MOTS CLES** : PCR pneumocystis, pneumocystose pulmonaire, immunodéprimé, coloration gomori grocott, probabilité clinique

**TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS : Impact the PCR pneumocystis in the management of patients with suspected pulmonary pneumocystis**

**RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :**

**Introduction**: Pulmonary pneumocystis (PCP) is a disease of the immunocompromised which frequency is increasing since the advent of new immunosuppressive treatments. Its diagnosis remains complex in the non-HIV subject because the clinical picture is more frustrated and the fungal load lower. Staining is therefore often negative. PCR is an important diagnostic tool but has a low specificity but a negative predictive value of 100%.

**Objective**: To evaluate the impact of PCR on the management of patients with positive PCR and negative staining.

**Material and method**: Monocentric retrospective study at the CHU of CAEN. Patients were classified into two cohorts according to their clinical probability score of having or not having PCP (possible PCP or probable PCP). Their evolution, mortality and sequelae at 3 months were analysed.

**Results**: The study analysed 74 patients (39 probable PCP and 34 possible PCP). PCR was used to strengthen the diagnostic suspicion in 64% of the suspected patients, of whom 10% had an exclusive PCP diagnosis and 41% had other diagnoses. Treatment was initiated in 84% of patients with a high probability. All patients in the study were known to be immunocompromised. There were 18% deaths in the probable PCP group and 32% in the possible PCP group.

**Conclusion**: Pneumocystis jirovecii PCR remains a useful diagnostic tool but cannot be interpreted independently of the clinico-biological context.

**KEY WORDS** : PCR pneumocystis, Pulmonary pneumocystis, immunosuppressed patients, négative coloration, clinical probability