



HAL
open science

Pneumocystis jirovecii et exacerbation de maladies pulmonaires chroniques

Margaux de Neufville

► **To cite this version:**

Margaux de Neufville. Pneumocystis jirovecii et exacerbation de maladies pulmonaires chroniques. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03676051

HAL Id: dumas-03676051

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03676051v1>

Submitted on 23 May 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du DES de Biologie Médicale

Soutenue le 22 avril 2022

Par Mlle Margaux DE NEUFVILLE
Née le 12 août 1996
À Aix-en-Provence

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

PNEUMOCYSTIS JIROVECHII ET EXACERBATION DE MALADIES
PULMONAIRES CHRONIQUES

----oOo----

JURY :

Président : Madame le Professeur Caroline SOLAS-CHESNEAU

Membres :

Madame le Docteur Coralie L'OLLIVIER (Directeur de Thèse)

Madame le Docteur Estelle MENU

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

Remerciements

Aux membres du Jury,

À **Madame le Professeur Caroline SOLAS-CHEsNEAU**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce Jury de thèse. Je tiens également à vous remercier de m'avoir accueillie pour ce semestre en Pharmacologie, qui m'a permis de découvrir une nouvelle facette de la biologie et de renforcer les connaissances que vous nous avez transmises pendant ces années d'étude en Pharmacie.

À **Madame le Docteur Coralie L'OLLIVIER**, merci infiniment pour avoir accepté de m'encadrer, de l'avoir si bien fait et avec beaucoup de disponibilité mais surtout de m'avoir permis de réaliser ce challenge en 5 mois. Je t'en serai éternellement reconnaissante. Merci également pour tout ce que tu m'as apporté pendant ce stage en Parasitologie, qui restera inoubliable.

À **Madame le Docteur Estelle MENU**, merci d'avoir accepté d'être membre de mon Jury de thèse et de m'avoir aidée grâce à ton article sur le sujet. Merci pour ta bonne humeur quotidienne et ta patience qui font de toi une personne exceptionnelle.

À mes proches,

À **mes parents et à ma sœur Agathe**, merci pour votre soutien infailible durant toutes ces années. Sans vous, je n'en serai jamais arrivée là. Merci pour tout.

À **Théo**, merci pour toutes ces années passées à tes côtés, ton amour et ton soutien inconditionnel. Une page tant attendue et méritée s'ouvre à nous.

À **la famille Caudrelier**, merci pour votre accueil toujours à bras ouverts, votre bonté et votre générosité mais surtout de m'avoir soutenu depuis ces 8 dernières années.

À ma sœur **Pauline et à GH**, à mes adorables neveux Colombe, Victoria et Hadrien. Merci pour tous ces moments de bonheur réunis en famille.

À tous mes amis et co-internes de Marseille,

À **Maria**, ma fidèle coloc, merci pour ta bonne humeur, ta générosité et ton soutien pendant ces dernières années. Tu es une amie en or, ne changes surtout pas.

À la **Team Hémato**, Marine, Nico, Mathilde et Laurine, mes premiers co-internes, merci d'avoir fait que ce stage soit si drôle malgré le stress des premiers pas en tant qu'internes.

Inès, tu es ma plus belle découverte, une belle amitié s'est formée et pas prête de s'arrêter.

Maëlle, merci pour être toi avec ton humour et ton style irremplaçables. Mais surtout merci à vous deux pour votre énorme soutien durant cette année qui m'ont permis de m'accrocher.

Merci à toute la **Team Delta** pour tous ces moments passés à l'hôpital, à Pra-loup, à Palma et bientôt à la Réunion. Vous êtes les meilleurs, à nos futures aventures !

À la toute la **Team IHU Covid 2^{ème} vague et Parasito**, Céline notre Doyenne de la viro, Marceau, Rémi, Maëlia, Erwan, Camille, Clara, Sara et tous les autres.

À la **Team Pharmaco**, Maëlle, Marie, Laetitia, Loïc, Marc, Valentin, (Inès +1) et tous les autres du labo, merci pour ces 6 mois de rigolade et de gourmandises matinales.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	- 12 -
LISTE DES FIGURES.....	- 13 -
LISTE DES TABLEAUX	- 14 -
LISTE DES ANNEXES	- 15 -
INTRODUCTION	- 16 -
PARTIE I : GENERALITES	- 18 -
I. PNEUMOCYSTIS JIROVECHII.....	- 18 -
1.1. HISTOIRE.....	- 18 -
1.3. CYCLE DE VIE.....	- 20 -
1.3.1. Les différentes formes.....	- 21 -
1.3.2. Les étapes du cycle	- 21 -
II. ÉPIDEMIOLOGIE	- 22 -
III. PHYSIOPATHOLOGIE ET REPOSE IMMUNITAIRE.....	- 24 -
3.1. TRANSMISSION.....	- 27 -
3.1.1. Transmission dans l'enfance	- 28 -
3.1.2. Transmission nosocomiale	- 30 -
3.2. CONCEPT DE COLONISATION.....	- 31 -
3.2.1. Définitions	- 31 -
3.2.2. Colonisation versus Infection	- 31 -
IV. PATHOLOGIE : LA PNEUMOCYSTOSE PULMONAIRE	- 33 -
4.1. CHEZ LE SUJET IMMUNODEPRIME	- 33 -
4.1.1. Population VIH.....	- 33 -
4.1.2. Population non-VIH	- 34 -
4.2. CHEZ LE SUJET IMMUNOCOMPETENT	- 35 -
V. DIAGNOSTIC	- 36 -
5.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	- 36 -
5.1.1. Examen clinique	- 36 -
5.1.2. Imagerie.....	- 37 -
5.2. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE	- 38 -
5.2.1. Examen microscopique.....	- 39 -
5.2.2. Détection moléculaire.....	- 40 -
5.2.3. Dosage du (1→3)β-D-glucane sérique	- 42 -
VI. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE.....	- 46 -
6.1. CRITERES D'INITIATION DU TRAITEMENT	- 46 -
6.2. LIGNES THERAPEUTIQUES	- 46 -
6.2.1. Triméthoprimé et Sulfaméthoxazole (BACTRIM®)	- 47 -
6.2.2. Alternatives thérapeutiques	- 48 -
6.3. PROPHYLAXIE	- 49 -

PARTIE II : PNEUMOCYSTIS JIROVECHII ET MALADIES PULMONAIRES CHRONIQUES : REVUE DE LA LITTERATURE	- 51 -
I. ROLE DE PNEUMOCYSTIS JIROVECHII DANS L'EXACERBATION DES MALADIES PULMONAIRES CHRONIQUES	- 51 -
1.1. INTRODUCTION	- 51 -
1.2. ASTHME	- 54 -
1.3. BPCO.....	- 57 -
1.4. SARCOÏDOSE PULMONAIRE	- 61 -
1.5. MALADIES PULMONAIRES INTERSTITIELLES.....	- 62 -
1.6. CARCINOMES BRONCHO-PULMONAIRES	- 63 -
1.7. TRANSPLANTATION PULMONAIRE	- 65 -
II. ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE DE PNEUMOCYSTIS JIROVECHII A L'AP-HM DE 2014 A 2021.....	- 67 -
2.1. OBJECTIFS	- 67 -
2.2. MATERIELS ET METHODES	- 69 -
2.2.1. Lieu de l'étude	- 69 -
2.2.2. Critères de l'étude	- 69 -
2.2.3. Traitement en laboratoire.....	- 70 -
2.3. RESULTATS	- 70 -
2.3.1. Dans la population globale (N=284)	- 70 -
2.3.2. Dans la population adulte atteinte de maladie respiratoire chronique (n=45).....	- 72 -
2.3.2.1. Patients adultes pour lesquels la détection de Pj a été considérée comme une colonisation des voies respiratoires (n=26)	- 74 -
2.3.2.2. Patients adultes pour lesquels la détection de Pj a été considérée comme une infection pulmonaire (n=19).....	- 75 -
2.3.3. Dans la population pédiatrique atteinte de maladie respiratoire chronique (n=10)	- 77 -
2.3.3.1. Patients pédiatriques pour lesquels la détection de Pj a été considérée comme une colonisation des voies respiratoires (n=6).....	- 77 -
2.3.3.2. Patients pédiatriques pour lesquels la détection de Pj a été considérée comme une infection pulmonaire (n=4).....	- 77 -
PARTIE III : PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE.....	- 79 -
I. INTRODUCTION.....	- 79 -
II. OBJECTIFS.....	- 79 -
III. HYPOTHESES.....	- 80 -
IV. MATERIELS ET METHODES	- 80 -
4.1. PCR SALIVAIRE SUR DENTAL ROLL	- 80 -
4.2. DOSAGE DU BDG SERIQUE	- 81 -
V. RESULTATS ATTENDUS	- 82 -
DISCUSSION	- 83 -

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Liste des Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
ARN (r) : Acide ribonucléique (ribosomal)
BDG : (1→3)β-D-glucane
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CBC : Carcinome broncho-pulmonaire
CSH : Cellules souches hématopoïétiques
CD : *Cluster of differentiation*
Ct : *Cycle threshold*
EORTC : Organisation Européenne pour la recherche et le traitement du cancer
HAS : Haute Autorité de Santé
IFN-γ : Interféron-gamma
IL : Interleukine
IV : Intraveineux
KEX1 : Kexine-1
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
LDH : Lactate déshydrogénase
MMP : Métalloprotéases
MMH : Maladie des membranes hyalines
MSG : Major surface glycoprotein
MSGERC : *Mycoses Study Groupe Education and Research Consortium*
PCP : Pneumocytose pulmonaire
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
PID : Fibrose pulmonaire idiopathique
Pj : *Pneumocystis jirovecii*
PNN : Polynucléaire neutrophile
(q)PCR : (*quantitative*) *Quantitative polymerase chain reaction*
RT-PCR : *Reverse-Transcriptase polymerase chain reaction*
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise
SP : *Surfactant protein*
Th : *T helper*
TMP/SMX : Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (BACTRIM®)
TNF-α : *Tumor Necrosis Factor-alpha*
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

Liste des Figures

Figure 1 : Frise chronologique des évènements importants de la découverte de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (3).....	- 19 -
Figure 2 : Cycle hypothétique de <i>Pneumocystis jirovecii</i> dans l'alvéole pulmonaire (10).....	- 22 -
Figure 3 : Incidence de la PCP en fonction des pathologies sous-jacentes dans la population non-VIH en France (étude Rennaise) (11)	- 23 -
Figure 4 : Évolution du nombre de séjours d'hospitalisation en France liés à la pneumocystose pulmonaire de 2010 à 2016 (2)	- 24 -
Figure 5 : Attachement d'une forme trophique de <i>Pneumocystis</i> spp. à une cellule épithéliale alvéolaire de type I (6)	- 25 -
Figure 6 : Ensemble des réactions immunitaires cellulaires et humorales causées par <i>Pneumocystis</i> spp. (12).....	- 27 -
Figure 7 : Modes de transmission hypothétiques de <i>Pneumocystis jirovecii</i> en cas d'épidémie (18)	- 28 -
Figure 8 : Évolution de l'exposition à <i>Pneumocystis jirovecii</i> en fonction du temps selon le statut immunitaire (31)	- 32 -
Figure 9 : Répartition des 9 patients immunocompétents ayant développé une PCP décrit dans la publication de Ide et al. (33).....	- 36 -
Figure 10 : Radiographie thoracique montrant des infiltrats diffus bilatéraux de PCP chez un patient atteint de VIH au stade SIDA (38)	- 37 -
Figure 11 : Images de tomodensitométrie axiale du thorax montrant des opacités bilatérales diffuses en verre dépoli due à une alvéolite à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (38)	- 38 -
Figure 12 : <i>Pneumocystis jirovecii</i> visualisé à l'examen direct (38).....	- 39 -
Figure 13 : Kystes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> marqués au CalcoFluor (A) et par immunofluorescence (B) dans du LBA (44)	- 40 -
Figure 14 : Comparaison des résultats de PCR de <i>Pneumocystis jirovecii</i> selon le statut (colonisation, probable infection et infection) (48).....	- 42 -
Figure 15 : Structure chimique du BDG	- 43 -
Figure 16 : Principe du dosage du BDG sérique	- 43 -
Figure 17 : Concentration en BDG en fonction du statut négatif, colonisation ou PCP	- 44 -
Figure 18 : Représentations chimiques des molécules TMP et SMX	- 47 -
Figure 19 : Physiopathologie de l'exacerbation respiratoire (61)	- 52 -
Figure 20 : Répartition des 284 patients positifs à <i>Pneumocystis jirovecii</i> selon leur tranche d'âge (étude AP-HM de 2014-2021).....	- 71 -
Figure 21 : Répartition des patients positifs à <i>Pneumocystis jirovecii</i> et décédés en fonction du sexe.....	- 71 -
Figure 22 : Pathologies pulmonaires des patients adultes ayant une PCR <i>Pneumocystis jirovecii</i> positive.....	- 73 -
Figure 23 : Ensemble des pathologies pulmonaires chez les 26 patients colonisés à <i>Pneumocystis jirovecii</i>	- 74 -
Figure 24 : Dental Roll.....	- 81 -

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulant les facteurs de risques, critères cliniques, radiologiques et biologiques définissant la PCP (traduit d'après Lagrou et al) (49)	- 45 -
Tableau 2 : Tableau définissant la PCP avérée de la PCP probable selon les critères cliniques et microbiologiques (traduit d'après Lagrou et al) (49)	- 46 -
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des schémas thérapeutiques de la pneumocystose pulmonaire (38)	- 49 -
Tableau 4 : Répartition de l'ensemble des pathologies sous-jacentes des 284 patients ayant une PCR <i>Pneumocystis jirovecii</i> positive.....	- 72 -
Tableau 5 : Données biologiques (valeurs minimales, maximales et moyennes) des taux de PNN, lymphocytes, LDH et PO ₂ sanguins chez les patients adultes colonisés et infectés à <i>Pneumocystis jirovecii</i> , avec et sans exacerbation	- 76 -
Tableau 6 : Données biologiques (valeurs minimales, maximales et moyennes) des taux de PNN, lymphocytes, LDH et PO ₂ sanguins chez les patients enfants colonisés et infectés à <i>Pneumocystis jirovecii</i> , avec et sans exacerbation	- 78 -

Liste des Annexes

Annexe 1 : Caractéristiques des patients adultes (n=45) de l'étude épidémiologique à l'AP-HM (2014-2021)	- 88 -
Annexe 2 : Caractéristiques des patients enfants (n=10) de l'étude épidémiologique à l'AP-HM (2014-2021)	- 89 -
Annexe 3 : Critères d'exacerbation selon Fuchs et al. des patients du groupe avec exacerbation (n=31).....	- 90 -
Annexe 4 : Critères d'exacerbation selon Fuchs et al. des patients du groupe sans exacerbation (n=24).....	- 91 -

Introduction

Pneumocystis jirovecii (*Pj*) est un pathogène opportuniste, non cultivable, autrefois classé parmi les protozoaires puis, à la lumière de ses composants génétiques et cellulaires, intégré au règne des champignons. (1)

Il est l'agent de la pneumocystose pulmonaire (PCP), une infection potentiellement mortelle qui affecte essentiellement les personnes immunodéprimées. De nombreuses zones d'ombre persistent encore quant à l'épidémiologie de cette infection. En effet, le réservoir de *Pneumocystis jirovecii*, les sources et les mécanismes d'infection et de transmission, restent encore peu ou mal connus, entravés par l'incapacité de le cultiver *in vitro*.

La PCP a été largement décrite au cours des années 80 lors de l'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), classant la maladie au stade syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Depuis l'introduction des trithérapies antirétrovirales, l'incidence des cas de PCP dans la population VIH a nettement diminué et la survie approche désormais les 90% des cas. L'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques cytotoxiques indiquées dans les cancers, les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques, ne font qu'augmenter les cas de PCP dans une nouvelle catégorie de patients à risque non-VIH, dont le pronostic est bien souvent plus sombre. (2)

Avec les nouvelles techniques de diagnostic très sensibles de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) en temps réel et le dosage du (1→3)β-D-glucane sérique (BDG), la présence asymptomatique de *Pj* a été mise en évidence dans les voies respiratoires chez près de 65% des individus immunocompétents. La colonisation par *Pj* entraîne des désordres immunologiques tels qu'une réaction inflammatoire accrue localisée à l'origine d'une détérioration de l'architecture pulmonaire. La population atteinte de maladie pulmonaire chronique est prédisposée à la colonisation par *Pj* dont la prévalence varie selon la pathologie sous-jacente, et pourrait jouer un rôle dans l'exacerbation de celle-ci. (3)(4)

Dans une première partie, le présent travail fait l'objet d'un état des lieux des connaissances actuelles sur *Pj* : son histoire et sa physiopathologie, l'épidémiologie des cas de PCP ainsi que les avancées sur les méthodes de diagnostic et de traitements.

Une seconde partie est consacrée aux données de la littérature sur la place de *Pneumocystis jirovecii* au sein des maladies pulmonaires chroniques et notamment son rôle dans l'exacerbation ainsi qu'une étude épidémiologique rétrospective menée à l'Assistance publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) sur 8 ans.

Enfin, une troisième partie concerne les objectifs et les résultats attendus d'un futur travail collaboratif par la mise en place d'un protocole de recherche clinique organisé au sein de l'AP-HM, associant le service de Pneumologie à l'hôpital Nord et le laboratoire de Parasitologie et Mycologie à l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée Infection de Marseille.

Mots clés : *Pneumocystis jirovecii* ; pneumocystose pulmonaire ; colonisation, β -D-glucane ; PCR ; maladie pulmonaire chronique ; exacerbation

PARTIE I : Généralités

I. *Pneumocystis jirovecii*

1.1. Histoire

Pneumocystis jirovecii (*Pj*) est un champignon opportuniste, décrit pour la première fois au Brésil en 1909 par Carlos Chagas en étudiant le cycle de *Trypanosoma cruzi*. Il avait identifié à tort des formes prékystiques au niveau des poumons d'un rongeur parasité en réalité par *Pneumocystis* spp. L'année suivante, Antonio Carini, directeur de l'Institut Pasteur de São Paulo, a constaté les mêmes kystes dans des poumons de rats infectés par *Trypanosoma lewisi*. Il a alors envoyé des échantillons à l'Institut Pasteur de Paris afin de les analyser. En parallèle, les époux Delanoë ont retrouvé des kystes dans des poumons de rats des égouts parisiens locaux et ont suggéré de les relier à la famille des protozoaires en tant que nouvelle entité biologique. Ils nommeront l'espèce *Pneumocystis carinii* : « *pneumo* » pour le tropisme pulmonaire, « *cystis* » pour sa forme caractéristique et « *carinii* » en hommage à Antonio Carini. (5)

Au cours du quart de siècle suivant, il y eu des descriptions histologiques occasionnelles de *P. carinii* dans des poumons de mammifères, mais ce n'est qu'en 1938 que Ammiche et Benecke en Allemagne, ont signalé les premières épidémies de pneumonies interstitielles chez les enfants prématurés ou malnutris dans les foyers d'Europe centrale. (6)

C'est dix ans plus tard que Van der Meer, Brug, Vanek et Jirovec ont relié *P. carinii* à cette maladie pulmonaire en réalisant une étude d'autopsie sur seize cas.

La controverse sur la taxonomie de *P. carinii* a persisté jusqu'à la fin des années 80 lorsque les premières preuves définitives de sa nature fongique ont été apportées.

En 1976, des différences significatives de spécificité d'hôte ont été mises en évidence par Frenkel qui a suggéré qu'il existait 2 espèces distinctes chez l'homme et chez le rat. Il a alors proposé de nommer *Pneumocystis jirovecii* le microorganisme infectant l'espèce humaine (*jirovecii* en hommage au parasitologue Otto Jirovec).

C'est en 1994, lors des troisièmes Ateliers Internationaux sur les Protistes Opportunistes aux États-Unis (IWOP-3, Cleveland) que des méthodes de typages des isolats de *Pneumocystis* spp., basées sur le polymorphisme de la séquence nucléotidique de l'ARN ribosomal (ARNr) ainsi que la spécificité de l'espèce hôte ont été clairement définis.

Lors de l'IWOP-6 en 1999, Frenkel a proposé de conserver l'appellation *P. jirovecii* pour l'espèce d'origine humaine et le nom *Pneumocystis carinii* pour l'une des deux espèces retrouvées chez le rat. Le terme « *Pneumocystis* spp. » désigne un groupe de micro-organismes eucaryotes largement répandus dans les écosystèmes. (3)

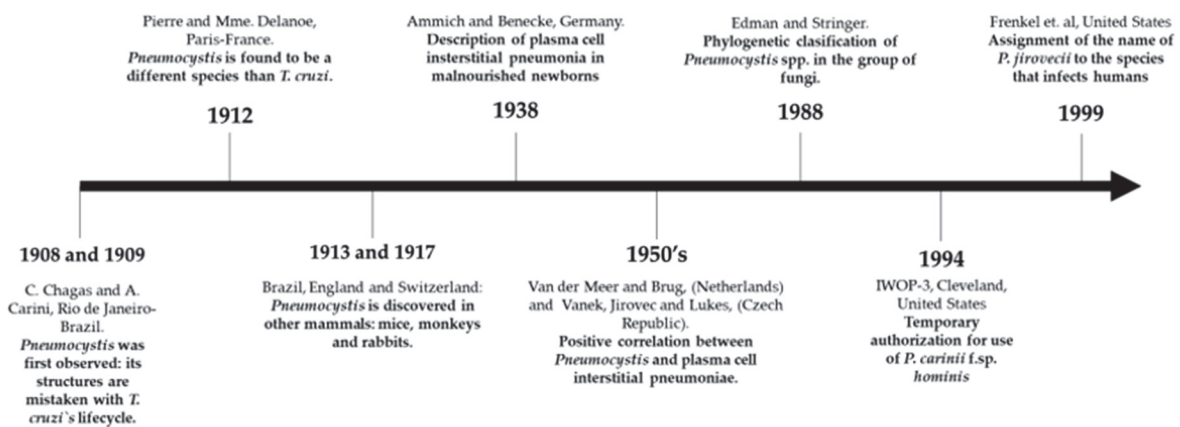


Figure 1 : Frise chronologique des évènements importants de la découverte de *Pneumocystis jirovecii* (3)

1.2. Taxonomie

Le genre *Pneumocystis* spp. a longtemps été considéré comme apparenté aux protozoaires du fait des caractéristiques morphologiques de ses formes trophiques et de ses kystes.

C'est à la fin des années 80 grâce à l'analyse génomique de l'ARNr par Edman et al. que le genre a été reclassé parmi les champignons dans la division Ascomycota, ce qui signifie « spores dans une asque ». (7) Des rapports ultérieurs ont montré une relation étroite proche de 68% entre la séquence d'ARNr 18S des organismes *Pneumocystis* spp. et celles de *Candida albicans*, *Neurospora crassa*, *Cryptococcus neoformans*, ainsi que *Saccharomyces cerevisiae*. (8)

Pj présente des ressemblances et des différences avec les autres champignons sur plusieurs arguments. Tout d'abord, sa culture est impossible *in vitro* alors qu'elle est réalisable pour toute autre espèce de champignon. Au niveau structurel, il possède une paroi trilamellaire souple mais fine et riche en chitine et en (1→3)β-D-glucane commune à d'autres champignons. Au niveau moléculaire, il a la particularité de n'avoir qu'une seule copie du gène codant pour l'ARNr, à la différence tous les eucaryotes connus qui ont des centaines de copies de gènes. Enfin, au niveau thérapeutique, *Pj* diffère du fait de son imperméabilité à l'amphotéricine B et aux antifongiques azolés, ce qui rend ces médicaments incompatibles pour le traitement de la PCP. Ce mode de résistance naturelle n'est pas réellement connu mais semble être dû à un manque d'ergostérol dans la membrane cellulaire.

Son cycle de vie, non totalement élucidé encore à l'heure actuelle, ressemble superficiellement à ceux observés à la fois chez les protozoaires et les champignons. (9)

1.3. Cycle de vie

Le cycle de vie de *Pneumocystis* spp. est resté mal connu pendant de nombreuses années étant donné qu'un réservoir ou une niche environnementale n'avait toujours pas été défini, et qu'aucun système de culture *in vitro* n'est disponible.

De ce fait, les connaissances d'aujourd'hui reposent sur des observations en microscopie électronique traditionnelle de poumons de mammifères infectés et plus rarement de localisations extra-pulmonaires, principalement chez des hôtes gravement immunodéprimés.

Les formes trophiques, les sporocytes et les kystes matures sont généralement considérés comme les 3 principales formes morphologiques impliquées dans le cycle de vie de *Pj*. Celui-ci est divisé en 2 parties : un cycle asexué et un cycle sexué (figure 2).

1.3.1. Les différentes formes

Les kystes matures (ou asques) sont des éléments sphériques mesurant 4 à 8 μm de diamètre et contenant 8 corps intrakystiques (ascospores ou sporozoïtes) qui, lorsqu'ils sont libérés par lyse de la membrane, se transforment en formes trophiques.

Les formes trophiques (spores ou trophozoïtes) sont les plus abondantes de tous les stades du cycle de vie de *Pj* et représentent la forme infectante présente dans les poumons des hôtes atteints de PCP. Ce sont des cellules mononucléées, mesurant généralement 2 à 5 μm de diamètre, présentant une paroi cellulaire mince, de forme amiboïde avec des projections cytoplasmiques appelées filopodes, leur permettant de se fixer aux pneumocytes de type I des poumons. Elles ont un noyau haploïde, un cytoplasme dense contenant une mitochondrie, un réticulum endoplasmique et des ribosomes. (1)

Les prékystes (ou sporocystes) sont de forme ovoïde mesurant 3,5 à 6 μm de diamètre et présentent 3 stades de maturation afin de devenir un kyste mature : précoce, intermédiaire et asque tardif, en fonction du nombre de noyaux et des membranes cellulaires. (2)

1.3.2. Les étapes du cycle

Le cycle asexué n'a été que très peu décrit étant difficilement visible en microscopie et concerne la reproduction des formes trophiques haploïdes pour donner par fission binaire (mitose) 2 cellules filles identiques.

Le cycle sexué correspond à la phase d'accouplement par caryogamie ce qui produit un zygote diploïde à partir des formes trophiques haploïdes du cycle asexué, qui entre ensuite en phase de méiose. Durant cette phase, un sporocyste précoce rond, à paroi mince, mononucléaire et diploïde est créé et va entrer en division méiotique. La méiose est suivie d'une réplication mitotique supplémentaire résultant en 8 noyaux du stade tardif du sporocyste. Durant la division nucléaire, le sporocyste s'épaissit pour donner un kyste mature. Les 8 spores individuelles sont protégées par une paroi cellulaire aussi épaisse que celle de la forme trophique. Une fois matures, les spores quittent le kyste pour donner naissance à 8 formes trophiques haploïdes

libres et le cycle va se reproduire. Ainsi, les formes trophiques vont se fixer aux pneumocytes de type I des poumons. (10)

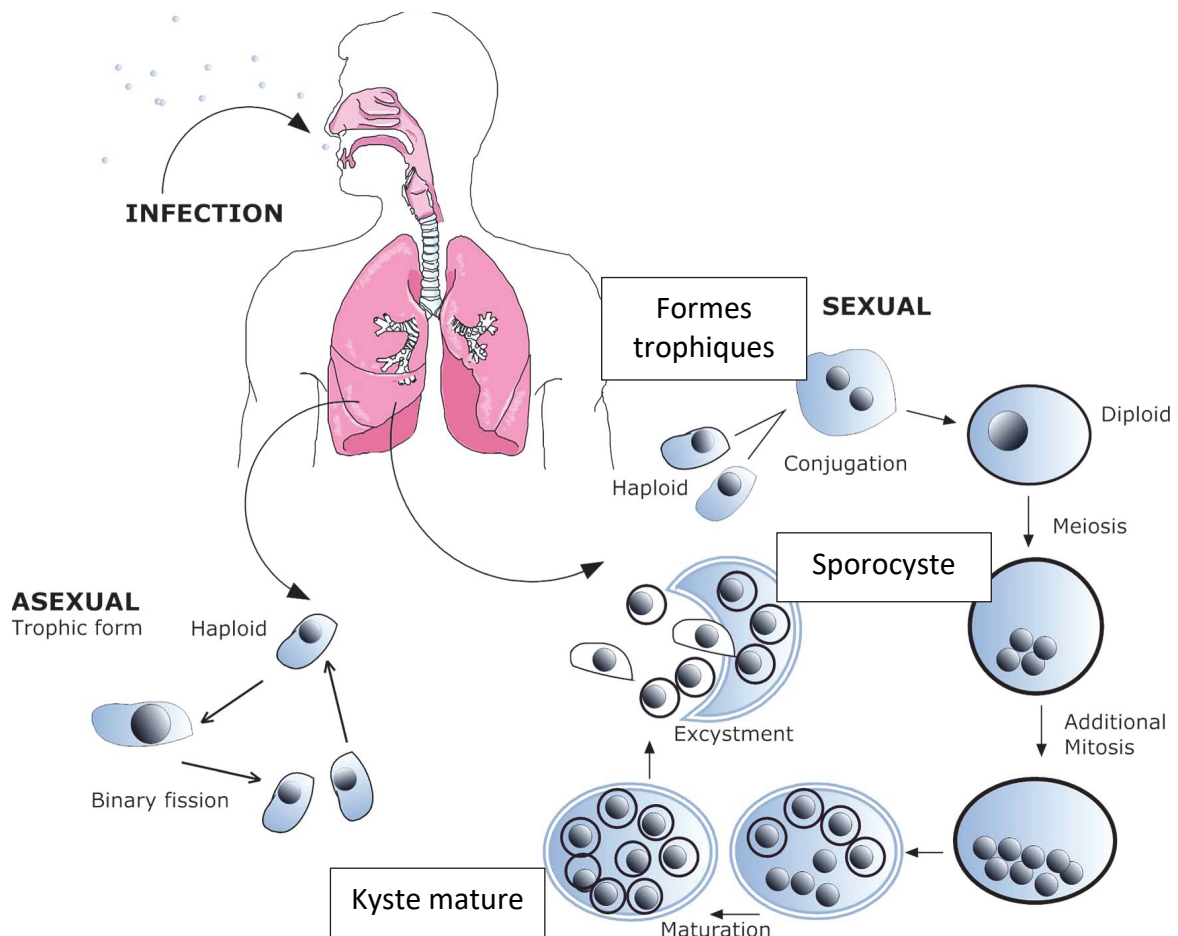


Figure 2 : Cycle hypothétique de *Pneumocystis jirovecii* dans l'alvéole pulmonaire (10)

II. Épidémiologie

La PCP est une anthroponose, ce qui signifie que les personnes infectées par *Pj* représentent une source de contamination pour les humains.

L'incidence de la PCP est liée à l'étendue de l'immunosuppression, en particulier l'affaiblissement de l'immunité à médiation cellulaire. L'infection à *Pj* a une distribution mondiale et le nombre de cas de PCP est estimé comme supérieur à 500 000 par an dans le monde dont 400 000 liés au VIH et 100 000 non liés au VIH.

En Europe, l'incidence annuelle de la PCP est de 19,4 cas par million d'habitants. Alors que l'incidence a diminué de 14% par an dans la population atteinte de VIH grâce à l'arrivée des trithérapies antirétrovirales dans les années 90 et l'instauration de la prophylaxie chez ces patients, elle a tendance à augmenter dans la population séronégative pour le VIH, passant de 4,4 à 6,3 cas par million d'habitants, ce qui représente désormais 1 cas sur 5 de PCP. En effet, l'introduction de nouvelles thérapeutiques anticancéreuses, cytotoxiques et anti-inflammatoires crée une nouvelle population de patients à risque de développer une forme clinique de PCP. (2)

En France, l'incidence de la PCP dans différentes sous-populations de patients non-VIH a été étudiée sur 20 ans (1990-2010) par une équipe Rennaise (figure 3). Les maladies auto-immunes, inflammatoires chroniques, les cancers hématologiques se situent en première ligne, suivis par les maladies pulmonaires chroniques.

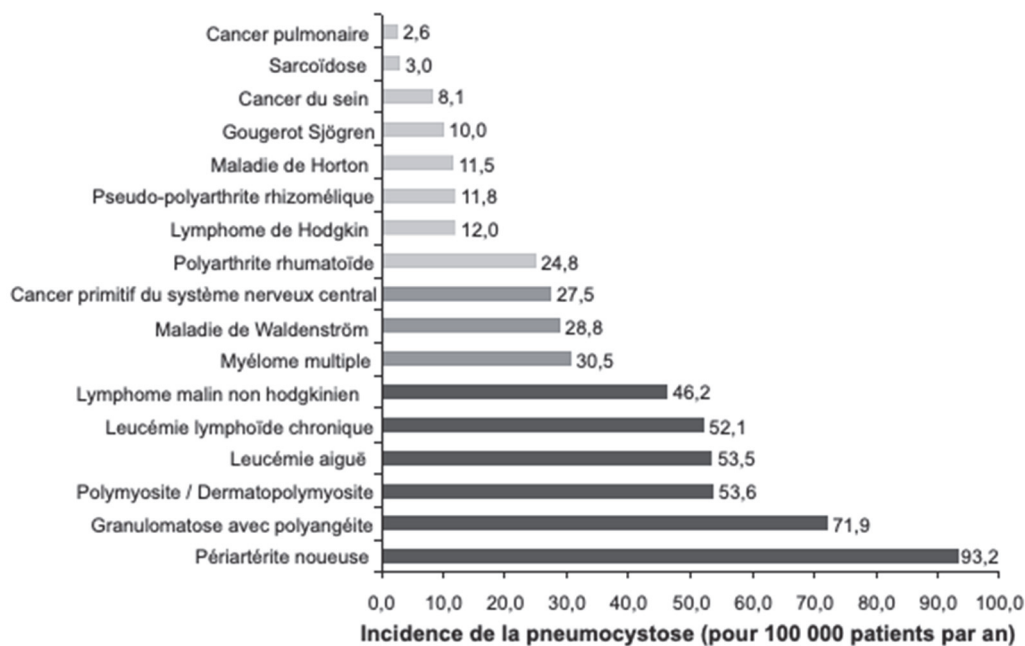


Figure 3 : Incidence de la PCP en fonction des pathologies sous-jacentes dans la population non-VIH en France (étude Rennaise) (11)

Durant la période de 2012 à 2015, la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé que la PCP en France représentait 19,5% des infections fongiques invasives, dont 76% de patients non-VIH. Le nombre de séjours d'hospitalisation pour PCP a augmenté de 40% ces dernières années. (2)

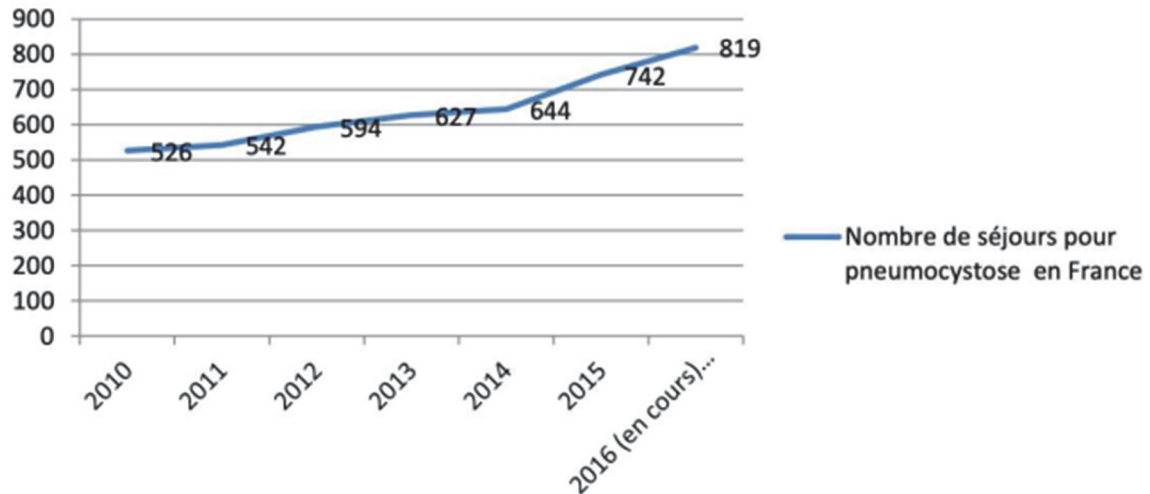


Figure 4 : Évolution du nombre de séjours d'hospitalisation en France liés à la pneumocystose pulmonaire de 2010 à 2016 (2)

III. Physiopathologie et réponse immunitaire

En raison de l'absence d'un système de culture pour *Pneumocystis* spp., une grande partie de ses caractéristiques ultra-structurales et de sa biologie cellulaire a été étudiée à partir des espèces de *P. carinii* et *P. oryctolagi* sur des modèles animaux.

Pneumocystis spp. est un champignon cosmopolite capable d'adhérer aux cellules épithéliales alvéolaires de type I du poumon de l'homme et d'autres mammifères. Ces cellules ne représentent qu'un tiers des cellules de l'épithélium alvéolaire mais recouvrent 95% de sa surface. Le pathogène est responsable d'une atteinte pulmonaire de type pneumonie interstitielle opportuniste touchant typiquement les sujets en situation de profonde immunodépression où les mécanismes cellulaires et humoraux de la réponse immunitaire sont sévèrement perturbés. Dans les poumons, de nombreuses interactions vont se produire avec le microenvironnement alvéolaire.

Après inhalation de spores, les formes trophiques de *Pneumocystis* spp. entrent en contact avec les pneumocytes de type I et suppriment activement la réponse pro-inflammatoire initiée par les ascospores ce qui réduirait l'efficacité de la défense de l'hôte. (12) Le champignon, grâce aux filopodes émis qui s'ancrent dans la membrane cytoplasmique des pneumocytes de type I, n'entraîne pas d'altération directe dans le fonctionnement des cellules pulmonaires (figure 5).

S'ensuit l'attachement à la matrice extracellulaire par des interactions de type ligand-récepteur. Deux composants essentiels de la matrice vont intervenir : la fibronectine et la vitronectine, qui vont permettre l'attachement du champignon, interagir avec les BDG de la paroi du champignon et entraîner une augmentation de la réponse inflammatoire des macrophages pulmonaires. (13) De plus, la glycoprotéine MSG (major surface glycoprotein) de *Pneumocystis* spp. possède des épitopes antigéniques reconnus par les cellules présentatrices d'antigène ce qui permet d'initier les réponses de l'hôte via la voie NF- κ B (Nuclear factor kappa-B). Cependant *Pneumocystis* spp. peut faire varier ses principales glycoprotéines de surface afin d'échapper au système immunitaire de l'hôte. (14)

L'infection à *Pneumocystis* spp. provoque des altérations de la qualité du surfactant pulmonaire notamment par l'interaction avec 4 protéines spécifiques SP-A, SP-B, SP-C et SP-D (surfactant protein). Ces protéines jouent un rôle mécanique dans la fonction pulmonaire afin de diminuer la tension de surface. (15)

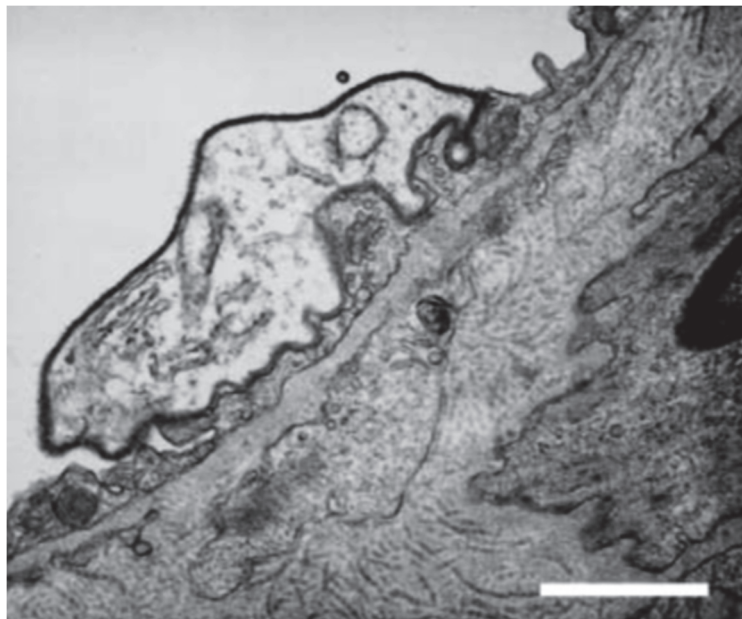


Figure 5 : Attachement d'une forme trophique de *Pneumocystis* spp. à une cellule épithéliale alvéolaire de type I (6)

L'interaction complexe entre les cellules de l'immunité innée est importante pour une réponse adaptative efficace de l'hôte, essentielle à la clairance de *Pneumocystis* spp. (figure 6).

Les lymphocytes T CD4+ (CD : cluster of differentiation) sont responsables du recrutement des macrophages et des monocytes vers les poumons et sont nécessaires au contrôle de l'infection, ce qui explique la plus grande susceptibilité des patients atteints de VIH à développer une forme clinique de PCP. Ils déclenchent les réponses des lymphocytes T helpers (Th) de type 1, 2 et 17 qui dérivent d'un précurseur commun (Th0) dont l'environnement cytokinique va polariser la différenciation des Th0 en Th1 ou Th2 :

- Les lymphocytes Th1 sont induits par l'interleukine-12 (IL) et permettent la production d'interféron- γ (IFN- γ), une cytokine pro-inflammatoire, qui joue un rôle essentiel à la clairance de *Pneumocystis* spp. via la synthèse de TNF- α (Tumor Necrosis Factor) qui permet le recrutement de cellules immunitaires et induit également la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-8.

La lignée Th1 est plutôt impliquée dans les réponses contre les pathogènes intracellulaires. (16)

- Les lymphocytes Th2, induits par l'IL-4, provoquent une réaction allergique et sont impliqués dans les réponses contre les pathogènes extracellulaires. Ils induisent la production d'anticorps de type immunoglobuline (Ig)-E par les plasmocytes via l'IL-4 et la sécrétion d'IL-5 qui stimulent les polynucléaires éosinophiles et améliorent la clairance du pathogène.

Ces 2 populations de lymphocytes T helpers s'inhibent mutuellement via l'IL-2 pour les Th1 et l'IL-4 pour les Th2 et s'auto-amplifient.

- Les lymphocytes Th17 permettent le recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN) qui libèrent des espèces réactives de l'oxygène ainsi que des protéases et des protéines cationiques qui endommagent directement les cellules capillaires endothéliales et les cellules alvéolaires épithéliales.

Les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle incertain dans l'infection mais pourraient améliorer la clairance du pathogène.

Les macrophages sont indispensables dans l'élimination de l'infection à *Pneumocystis* spp. via la phagocytose et la sécrétion de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires.

La réponse immunitaire humorale est médiée par les lymphocytes B dont le rôle est également essentiel par la production d'anticorps dirigés contre *Pneumocystis* spp. et la coopération avec les lymphocytes T. (17)

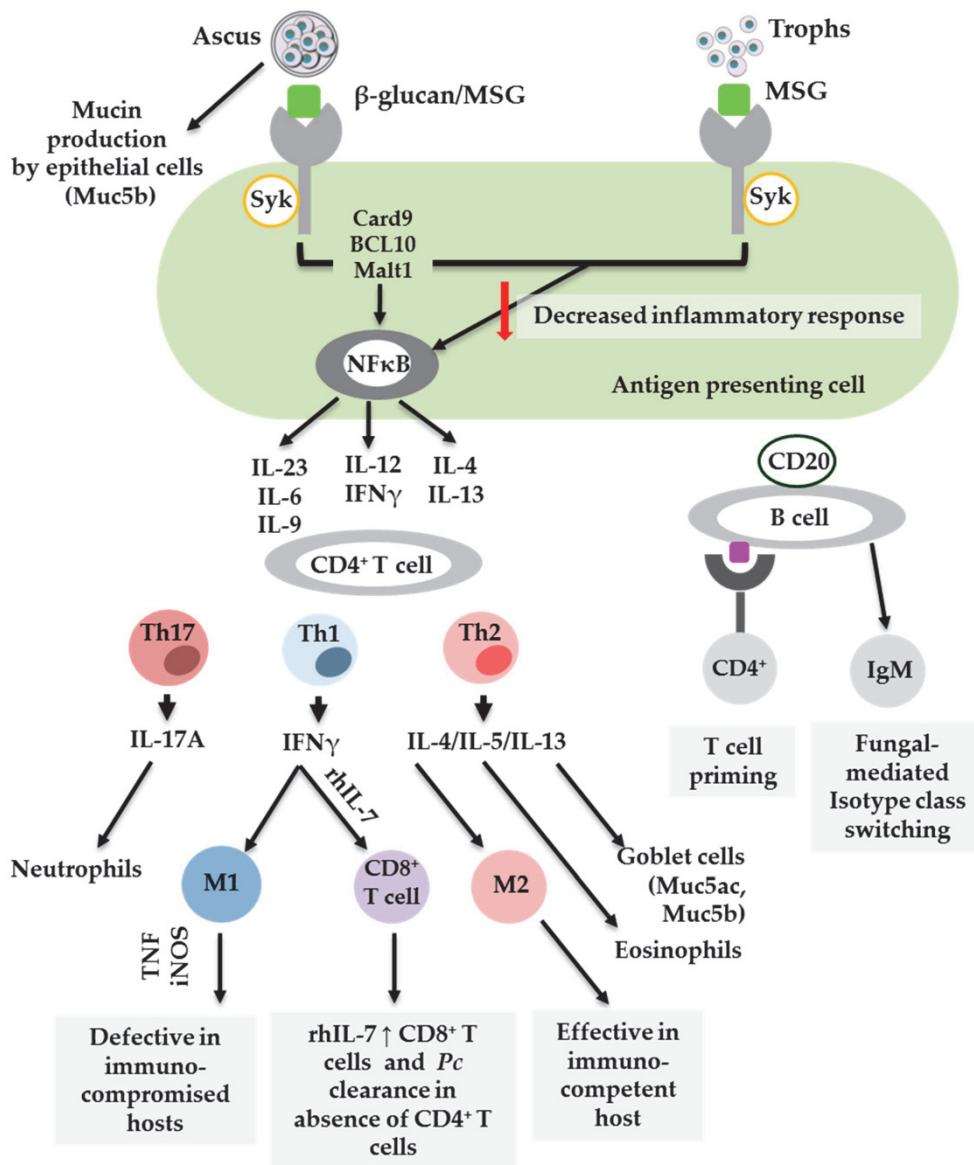


Figure 6 : Ensemble des réactions immunitaires cellulaires et humorales causées par *Pneumocystis* spp. (12)

3.1. Transmission

Les mécanismes de transmission entre *Pneumocystis* spp. et ses hôtes respectifs ne sont pas entièrement compris. Toutefois, les études sur les modèles animaux et humains montrent clairement que la transmission est en grande partie aérienne via l'inhalation de kystes à partir d'un sujet infecté.

Pendant de nombreuses années, la PCP était considérée comme résultant de la réactivation d'une infection latente contractée dans l'enfance. Cette théorie s'appuyait sur la prévalence importante d'anticorps anti-*Pj* aux âges précoces, la fréquence élevée de la PCP chez les enfants atteints de VIH, la présence de *Pj* dans des prélèvements respiratoires de patients non immunodéprimés asymptomatiques. Cependant, plusieurs éléments ont montré que la réactivation d'une infection chronique n'est probablement pas seule en cause et que l'infection résulte vraisemblablement aussi d'une (ré)-exposition environnementale ou d'une contamination interhumaine.

Les principaux réservoirs infectieux humains sont représentés par les adultes et les enfants immunocompétents qui peuvent véhiculer le pathogène et ainsi contaminer les personnes immunodéprimées qui vont développer par la suite une forme clinique de PCP. (18)

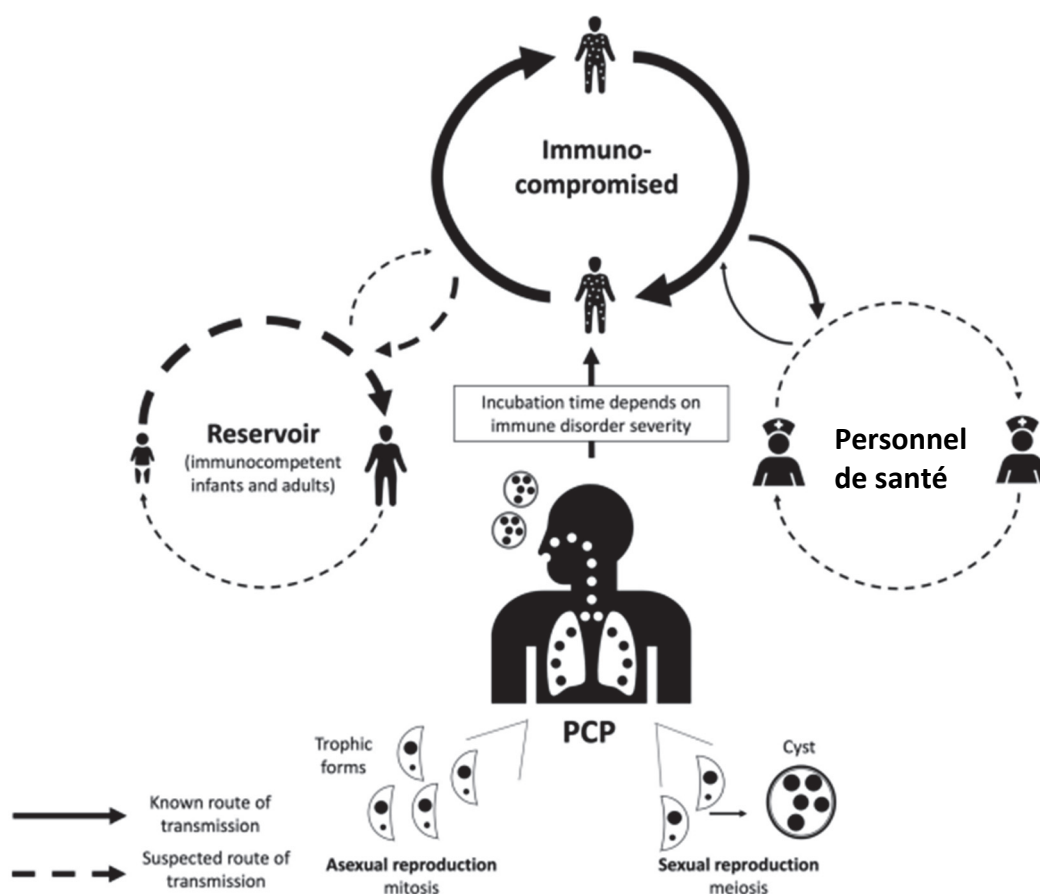


Figure 7 : Modes de transmission hypothétiques de *Pneumocystis jirovecii* en cas d'épidémie (18)

3.1.1. Transmission dans l'enfance

La primo-infection chez l'homme survient très probablement pendant l'enfance car il a été mis en évidence que jusqu'à 95% des enfants âgés de 2 à 4 ans ont des anticorps dirigés contre *Pj*. Elle peut passer totalement inaperçue ou bien se manifester par de légers symptômes respiratoires chez l'enfant immunocompétent. En revanche, chez l'enfant immunodéprimé, une forme clinique de PCP pourra se développer et nécessiter un traitement spécifique. (18) En Espagne, il a été constaté que la séoprévalence de *Pj* augmentait avec l'âge, atteignant 52% des enfants de moins de 6 ans, 66% à 10 ans et 80% à 13 ans. Au Chili, la séroconversion à *Pj* a eu lieu chez 85% des enfants en bonne santé âgés de 2 à 20 mois. (3) Des études ont prouvé que la survenue d'une PCP active ne résultait pas de la réactivation latente après acquisition primaire dans la petite enfance. (19) En effet, différents génotypes de *Pj* sont retrouvés lors d'épisodes successifs de PCP chez un même patient. De plus, il a été démontré que les génotypes de *Pj* étaient similaires chez le nourrisson immunodéprimé et chez l'adulte, ce qui suggère un réservoir commun. (20)

Il se peut également que la contamination de l'enfant survienne dès la naissance par la mère qui serait la source la plus probable de *Pj*. En effet, au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, Vera et al. ont révélé que jusqu'à 16,3% des femmes enceintes étaient colonisées. L'explication possible serait liée à des changements immunologiques pendant la grossesse, tels qu'une diminution de la réponse cellulaire de type Th1 et une augmentation de la réponse humorale Th2. Cependant, leurs résultats suggèrent surtout que la mère n'est pas la seule source d'infection pour les nourrissons car la fréquence d'échantillons positifs chez le nourrisson à la naissance est plus élevée que chez la mère (sur 23 femmes négatives suivies sur 6 mois, 21 soit 91% de leurs bébés avaient des échantillons naso-pharyngés positifs). La fréquence de colonisation à *Pj* est donc plus élevée chez les nourrissons que chez leurs mères (74,4 versus 46,5%). (21)

Morilla et al. ont mené une étude portant sur des enfants atteints de mucoviscidose afin d'évaluer la transmission intrafamiliale de *Pj*. Le pathogène était présent dans les voies respiratoires de 46,7% des membres familiaux des patients atteints de mucoviscidose avec des génotypes correspondants entre les patients et leurs familles. (22) De la même façon, une autre équipe a démontré que des grands-parents colonisés à *Pj* ont contaminé leur petite-fille vivant au sein du même foyer, sur la base de preuves moléculaires. (23)

3.1.2. Transmission nosocomiale

De nombreuses études ont signalé la transmission aérienne de *Pj* dans les hôpitaux en l'identifiant dans l'air des chambres de patients colonisés ou infectés, et en s'appuyant sur des preuves moléculaires que la transmission pouvait se faire entre les patients et le personnel de santé. (24) (22) Par exemple, Valade et al. et Bartlett et al. ont retrouvé un taux de colonisation chez les soignants en unité de soins intensifs équivalent à 8,8%, de génotype identique à celui des patients hospitalisés. (25) (26) Pougnet et al. ont démontré que l'ADN (Acide désoxyribonucléique) de *Pj* pouvait être détecté par PCR dans des échantillons d'air prélevés à un mètre de distance de patients nourrissons ayant développé une PCP. Les génotypes de *Pj* étaient les mêmes dans les échantillons respiratoires et aériens. (27) De plus, la quantification de l'ADN de *Pj* diminue avec la distance, car l'étude de Dellièrre et al. a révélé que 78,9% des échantillons étaient positifs à 1 mètre du patient contre 69,2%, 41,7% et 33,3% à 3, 5 et 8 mètres respectivement. (18)

Une trentaine d'épidémies hospitalières à *Pj* ont été décrites entre 1980 et 2015 dont 83% chez des patients ayant subi une transplantation d'organe solide, principalement rénale. C'est le cas de l'épidémie ayant eu lieu dans un service de néphrologie à l'AP-HM entre 2016 et 2019 où 78% des patients présentaient un taux de lymphocytes inférieur à $800/\text{mm}^3$: 30 patients ont présenté une PCP dont 17% sont décédés. Des plans de mesures de prévention ont été instaurés notamment par la prophylaxie étendue, l'alerte du laboratoire en temps réel, l'isolement gouttelette en cas de colonisation ou PCP ainsi que le port du masque chirurgical pour les patients immunodéprimés devant se rendre en consultation. (28) L'acquisition nosocomiale de *Pj* est démontrée et suggère de nouvelles mesures de prévention avec l'aide du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales. (29)

3.2. Concept de colonisation

3.2.1. Définitions

Le concept de « colonisation » ou « portage asymptomatique » est défini par Morris et al. comme la détection de *Pj* dans les prélèvements respiratoires de l'hôte ne présentant pas de signes cliniques de pneumonie. (30)

Le portage asymptomatique à *Pj* est relativement fréquent et varie selon le type de population et les méthodes de détection utilisées. Vera et al. ont rassemblé des données provenant de plusieurs études internationales. Ils rapportent un taux de portage très variable en fonction des populations de patients mais aussi au sein même de ces populations : 20 à 65% chez les individus adultes immunocompétents, 20 à 69% chez les patients séropositifs au VIH, 2,6 à 35% chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques. (3) Les principaux facteurs de colonisation sont les maladies chroniques, l'immunosuppression et la grossesse, ou toute forme d'immaturation du système immunitaire.

3.2.2. Colonisation versus Infection

L'intérêt du dépistage de la colonisation à *Pj* a gagné en importance ces dernières années pour plusieurs raisons : (1) son association probable avec un pronostic négatif pour les maladies pulmonaires chroniques ; (2) son rôle important dans la transmission interhumaine, étant donné que les individus colonisés peuvent agir comme réservoirs et donc comme sources possibles d'infection. (22) Les conséquences d'une colonisation à *Pj* sont variables selon la charge fongique et le statut immunitaire de l'hôte.

On peut distinguer 3 catégories de patients (figure 8) :

- Les patients immunodéprimés : la charge fongique va évoluer rapidement conduisant à une forme clinique de PCP ;
- Les patients dont le système immunitaire est variable : la charge fongique est variable, l'évolution en PCP est possible si l'immunosuppression augmente et les patients colonisés asymptomatiques peuvent développer une PCP dans un futur proche ;

- Les patients immunocompétents (réservoirs de *Pj*) : le système immunitaire du patient est efficace donc la charge fongique diminue rapidement, mais la réinfection est possible une fois le pathogène éliminé. (31)

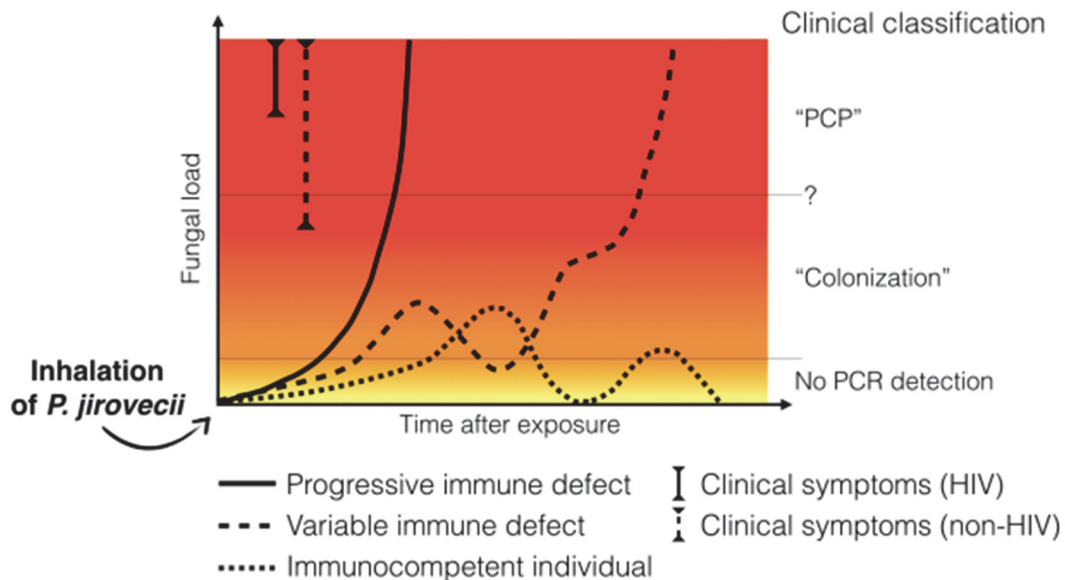


Figure 8 : Évolution de l'exposition à *Pneumocystis jirovecii* en fonction du temps selon le statut immunitaire (31)

Le Gal et al. ont réalisé rétrospectivement le génotypage d'échantillons pulmonaires de patients colonisés à *Pj* ayant par la suite développé une PCP. Ils ont mis en évidence une corrélation des génotypes chez 3 patients sur 5 ce qui a permis d'en conclure que l'état de colonisation pouvait représenter une période d'incubation de *Pj* mais aussi différer de la PCP. (32)

La limite entre colonisation et infection à *Pj* n'est pas évidente sur la seule base des données cliniques. Les méthodes diagnostiques telles que la PCR ou le dosage du BDG ont été évaluées dans cet objectif. Elles seront détaillées dans le chapitre 5.2.2 et 5.2.3 de la partie I.

IV. Pathologie : la Pneumocystose pulmonaire

Pj est un agent pathogène alvéolaire opportuniste, c'est-à-dire qu'il touche essentiellement les personnes immunodéprimées. Une altération du système immunitaire est en principe nécessaire pour développer une forme clinique de pneumocystose. L'hétérogénéité du fond immunitaire peut influencer les signes cliniques et radiologiques, qui peuvent être trompeurs car souvent moins typiques que chez les patients séropositifs au VIH, ce qui offre de nouveaux défis pour le diagnostic, le traitement et la prophylaxie dans une plus grande population sensible. (33)

La définition de la maladie PCP a été récemment révisée par l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et du Mycoses Study Groupe Education and Research Consortium (MSGERC) pour la catégorie des patients non-VIH. (34)

Dans de rares cas, des manifestations extra-pulmonaires peuvent avoir lieu et sont associées à des formes atypiques. (35)

4.1. Chez le sujet immunodéprimé

4.1.1. Population VIH

Alors que la PCP était rarement décrite avant l'épidémie de VIH dans les années 80, l'incidence a rapidement augmenté depuis, survenant chez 75% des patients atteints de VIH, dont le risque est accru si le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 200/mm³. La PCP est souvent révélatrice du stade SIDA de l'infection. Les patients infectés par le VIH recrutent moins de PNN que les patients non-VIH, donc moins de cellules inflammatoires au niveau pulmonaire, ce qui est corrélé avec une meilleure oxygénation et un meilleur taux de survie. L'introduction des trithérapies antirétrovirales a permis de faire diminuer considérablement l'incidence de la PCP chez les patients atteints de VIH et la survie approche désormais les 90%.

4.1.2. Population non-VIH

Le tableau clinique est celui d'une pneumopathie d'apparition plus souvent brutale, évoluant rapidement vers l'insuffisance respiratoire aiguë en l'absence de traitement, nécessitant un transfert en réanimation dans 31 à 52% des cas. Le diagnostic doit être impérativement évoqué car le pronostic vital et fonctionnel est étroitement corrélé à la précocité du diagnostic, dont dépendent l'étendue et la réversibilité des lésions parenchymateuses pulmonaires. La mortalité est élevée et varie de 33,3 à 69,3% selon les études. (11) (36)

Les patients d'onco-hématologie sont prédisposés à la PCP, notamment ceux atteints de leucémie aiguë (risque supérieur à 20% pour les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde) et de troubles lympho-prolifératifs chroniques. Une analyse rétrospective menée par Maini et al. sur 10 ans en Angleterre a montré une augmentation de 209% des diagnostics de PCP chez les patients atteints d'hémopathies malignes, du fait notamment de l'absence de consensus de prophylaxie. (37)

Les patients atteints de déficits immunitaires, de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires chroniques sont également à risque de développer une PCP, notamment par les complications liées à la maladie mais surtout à cause des traitements immunosuppresseurs administrés dans le cadre de leur maladie sous-jacente. L'incidence est particulièrement élevée chez les patients atteints de polyarthrite noueuse, granulomatose, dermatomyosite, polymyosite et polyarthrite rhumatoïde. (38)

Les patients greffés sont fortement immunodéprimés par des traitements anti-rejets puissants ce qui les rend très susceptibles aux pathogènes opportunistes. La PCP peut se révéler chez tout greffé (5 à 15%), que ce soit d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le risque est plus élevé chez les greffés cœur-poumons et les greffés pulmonaires (supérieur à 25%). La PCP est rare chez les receveurs de greffe de CSH. Le rejet d'organe peut augmenter le risque de PCP car l'immunosuppression est renforcée. (34)

Les patients atteints de cancers solides sont également à risque de PCP, notamment ceux atteints de tumeur cérébrale avec irradiation et recevant des glucocorticoïdes (6%). (35)

4.2. Chez le sujet immunocompétent

De rares cas de PCP chez des sujets dénués de toute pathologie dépressive immunologique ont été rapportés dans la littérature. En 1991, Jacobs et al. rapportent 5 cas de PCP chez des patients à priori immunocompétents, dont 3 patients présentaient des troubles cardiaques, 2 patients avaient des troubles pulmonaires sous-jacents (asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)) et 2 patients avaient un diabète sucré. La moyenne d'âge des patients était de 73 ans. Les auteurs ont émis à l'époque l'hypothèse d'une souche de *P. carinii* plus virulente. (39)

Plus récemment Ide et al. ont publié des données rassemblant 4 études portant sur la PCP chez 9 sujets immunocompétents. Dans l'étude de Cano et al. de 1993 (figure 9), 2 patients étaient fumeurs actifs, l'un souffrait d'expectorations chroniques et l'autre de BPCO. Aucun n'était en condition immunosuppressive avant ni pendant le suivi (en moyenne sur 3,6 ans) et ont tous présenté une amélioration clinique favorable sous traitement spécifique. (40) Le cas décrit par Koshy et al. en 2015 rapporte une PCP chez un patient de 56 ans atteint uniquement d'hypertension artérielle et de diabète de type 2 ainsi qu'un antécédent de lèpre tuberculoïde traitée. (41) Ide et al. ont décrit la survenue d'une PCP chez un patient aux antécédents d'hémiplégie droite et d'épilepsie consécutive à une hémorragie cérébrale à l'âge de 2 ans. Il s'agit de l'unique cas de décès rapporté des suites de l'infection à *Pj* chez un sujet immunocompétent. (33)

Author	Patient demographics	Initial presentation	Initial radiological findings	Means of diagnosis	Outcome
Cano [3]	39-year-old man	Fever and dyspnea	Left pleural effusion and bilateral interstitial infiltrate	GMS staining of TNA specimens	Survive
	30 year old man	Fever and dyspnea	Diffuse alveolar infiltrate	GMS staining of BALF specimens	Survive
	37-year-old woman	Fever, cough, and malaise	Bilateral alveolointerstitial infiltrate	GMS staining of BALF specimens	Survive
	37-year-old man	Cough and purulent sputum	Bilateral nonhomogeneous alveolar infiltrate	GMS staining of TNA specimens	Survive
	55-year-old man	Fever and chill	Bilateral alveolar infiltrate in the middle and lower fields	GMS staining of BALF specimens	Survive
Koshy [4]	56-year-old man	Cough, dyspnea, and hemoptysis	Bilateral nonhomogenous opacities in the middle and lower zones	GMS staining of induced sputum	Survive
Harris [5]	51-year-old man	None	A right upper lung nodule	Open lung biopsy	Survive
Nejmi [6]	30-year-old woman	Productive cough and dyspnea.	Reticulo-micro-nodular opacities in the right lung	Induced sputum	Survive
Present case	37-year-old man	Non-productive cough	Bilateral diffuse infiltration	GMS staining of BALF specimens	Dead

PCP indicates *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; BALF, bronchoalveolar lavage fluid; GMS, Grocott's methenamine silver; TNA, transthoracic needle aspiration; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

Figure 9 : Répartition des 9 patients immunocompétents ayant développé une PCP décrit dans la publication de Ide et al. (33)

V. Diagnostic

De nombreux paramètres rendent le diagnostic de PCP difficile. En effet, *Pj* n'est pas cultivable *in vitro* et la sensibilité à l'examen microscopique direct dans les échantillons respiratoires est médiocre.

5.1. Diagnostic clinique

5.1.1. Examen clinique

Le tableau clinique de PCP n'est pas caractéristique de la maladie, et peut se confondre avec tout autre syndrome respiratoire. On peut y retrouver de la fièvre, des difficultés respiratoires comme une toux non productive, une dyspnée progressive voire une hypoxémie avec douleurs

thoraciques pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire ou en pneumothorax et plus rarement une hémoptysie.

5.1.2. Imagerie

Des images radiographiques pulmonaires normales sont présentes chez 10 à 15% des patients immunodéprimés non-VIH atteints de PCP. (35) La radiographie thoracique n'est pas toujours concluante (30% des cas) mais peut montrer des signes caractéristiques avec un infiltrat interstitiel périhilaire (figure 10). (38)

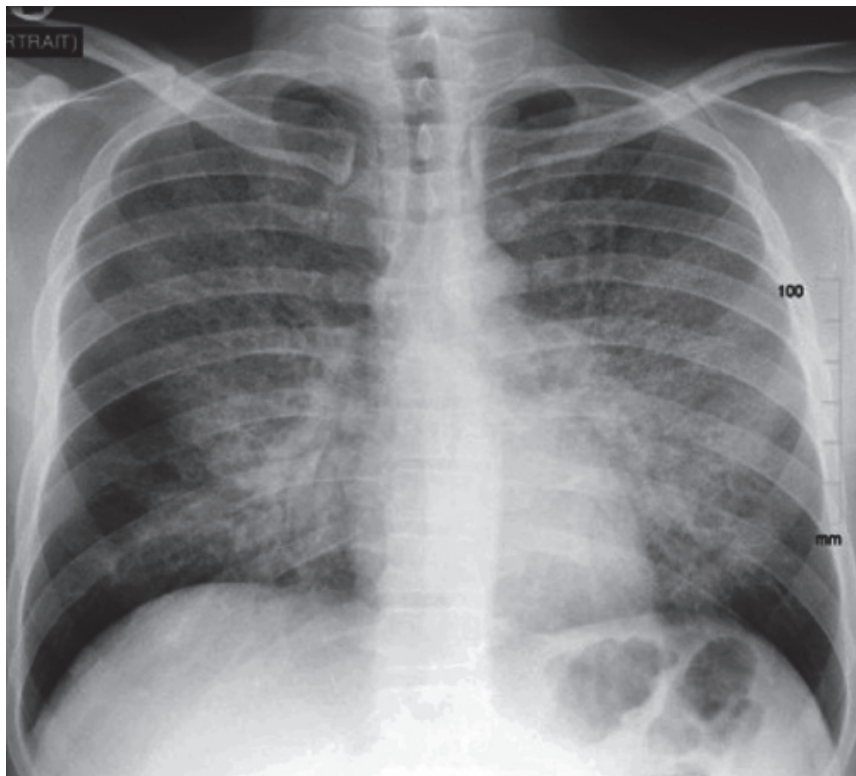
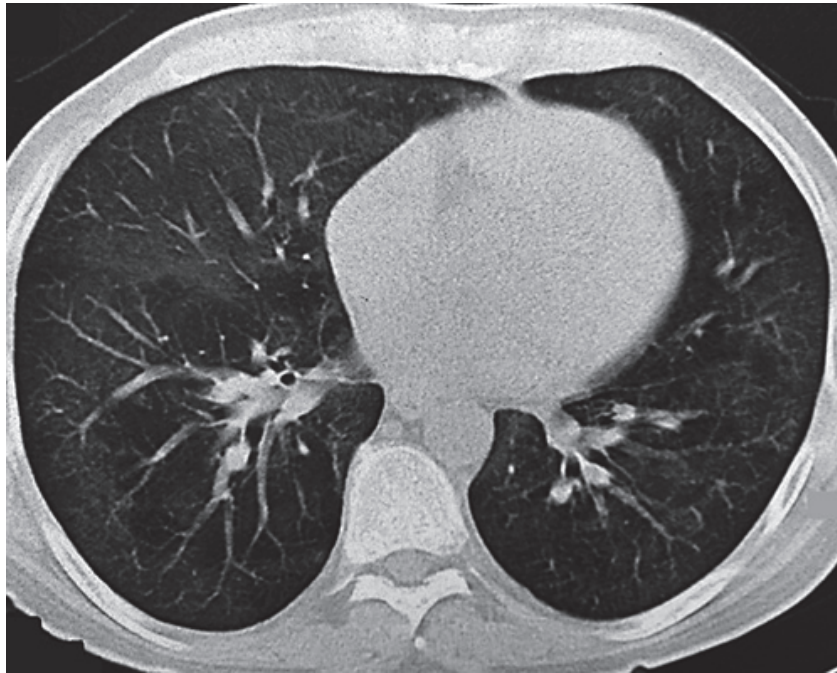


Figure 10 : Radiographie thoracique montrant des infiltrats diffus bilatéraux de PCP chez un patient atteint de VIH au stade SIDA (38)

La tomodensitométrie thoracique à haute résolution doit être privilégiée car est plus discriminante. La principale caractéristique (20% des cas) est l'opacité bilatérale diffuse en verre dépoli, généralement symétrique prédominante dans les régions péri-hilaires et les apex avec une épargne périphérique (figure 11). Le motif en mosaïque reflète une maladie plus

sévère. D'autres manifestations moins fréquentes comprennent des nodules, des consolidations ou des lésions kystiques à parois minces, généralement observées au stade SIDA. Les kystes pulmonaires sont souvent petits, bilatéraux et multiples mais des lésions plus importantes augmentent le risque de développer un pneumothorax.



*Figure 11 : Images de tomodensitométrie axiale du thorax montrant des opacités bilatérales diffuses en verre dépoli due à une alvéolite à *Pneumocystis jirovecii* (38)*

5.2. Diagnostic microbiologique

Le diagnostic microbiologique de la PCP repose sur la visualisation des kystes de *Pj* dans un échantillon pulmonaire par examen microscopique et/ou par détection d'ADN par Reverse Transcriptase (RT)-PCR. Bien que la microscopie soit utile pour diagnostiquer la PCP chez les patients infectés par le VIH qui présentent généralement des charges fongiques élevées, le diagnostic moléculaire est essentiel pour détecter les faibles charges fongiques de *Pj* chez les patients non-VIH.

La recherche de *Pj* s'effectue sur prélèvement respiratoire tels que sur lavage broncho-alvéolaire (LBA) pour l'examen direct, expectoration, aspiration naso-pharyngée, plus rarement écouvillon pour la RT-PCR et sur sérum pour le dosage du BDG.

Un bilan biochimique permet bien souvent de révéler des taux lactate déshydrogénase (LDH) élevés, signe d'une évolution défavorable pouvant refléter la sévérité de la PCP. La protéine-C réactive est souvent normale s'il n'y a pas d'autres infections concomitantes.

5.2.1. Examen microscopique

Historiquement, le diagnostic reposait sur la visualisation de kystes ou de formes trophiques sur prélèvement respiratoire grâce à différentes méthodes de coloration traditionnelles comme le Gomori-Grocott, le bleu de Toluidine, ou le violet de Crésyl pour les kystes et le Giemsa pour les formes trophiques (figure 12).

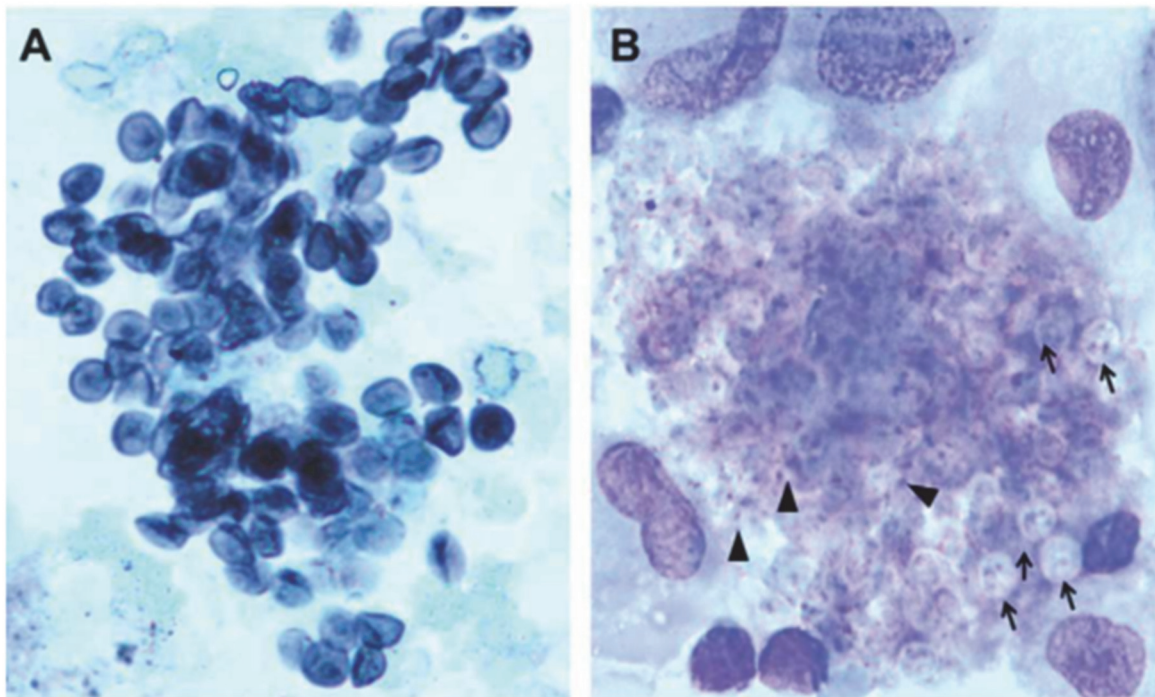


Figure 12 : *Pneumocystis jirovecii* visualisé à l'examen direct (38)

(A) *Pj* isolé dans du LBA (x500) avec coloration méthamine Gomori silver

(B) *Pj* coloré au Giemsa (les flèches indiquent les kystes contenant les corps intracystiques, les pointes de flèches indiquent les formes trophiques)

L'immunofluorescence a permis de renforcer la sensibilité du diagnostic de *Pj* (89 à 98% chez le patient VIH). Des kits sont disponibles dans le commerce et sont composés soit d'anticorps monoclonaux anti-*Pneumocystis* marqués à la fluorescéine (méthode directe) soit d'anticorps anti-immunoglobuline couplés à la fluorescéine (méthode indirecte) permettant de marquer les kystes et les formes trophiques de *Pj*. Les asques sont plus facilement identifiables malgré qu'ils soient 10 fois moins nombreux au niveau alvéolaire.

De nos jours, la technique de coloration en laboratoire la plus répandue est celle du CalcoFluor (figure 13A), un fluorochrome non spécifique permettant de colorer les parois cellulaires fongiques en se liant aux polysaccharides tels que la chitine. (42) En effet, c'est une méthode rapide, moins sensible que l'immunofluorescence, mais qui permet également la visualisation des kystes de *Pj* directement à partir d'un prélèvement respiratoire. (43)

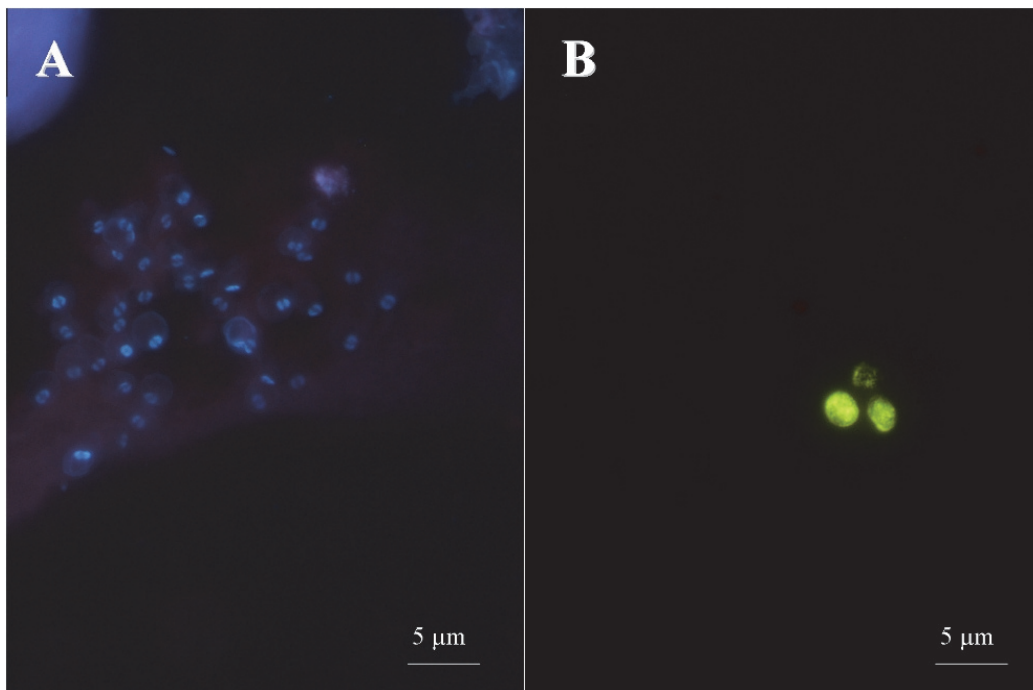


Figure 13 : Kystes de *Pneumocystis jirovecii* marqués au CalcoFluor (A) et par immunofluorescence (B) dans du LBA (44)

5.2.2. Détection moléculaire

C'est en 1990 que le diagnostic biologique de la PCP a connu une avancée considérable grâce la détection d'ADN de *Pj* dans des échantillons respiratoires par PCR décrite par Wakefield et

al. pour la première fois. (45) De nombreuses cibles génomiques ont été décrites pour le diagnostic moléculaire de la PCP et ont été évaluées dans des séries cliniques. La grande sous-unité mitochondriale de l'ADN ribosomique (mtLSU) a été la première cible utilisée pour le diagnostic de la PCP et elle reste la plus largement employée et rapportée dans la littérature. Parmi les multiples cibles géniques décrites, mtLSU, mtSSU (petite sous-unité mitochondriale de l'ADN ribosomique) et la glycoprotéine MSG sont les seules cibles à être répétées dans le génome de *Pj*, et sont donc associées à une sensibilité de détection très élevée, par rapport aux cibles à copie unique. D'autres cibles génomiques ont été utilisées telles que le gène de la *Heat Shock Protein* (HSP-70), le gène de la dihydrofolate réductase (DHFR), le gène de la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Récemment, des techniques d'amplification isotherme de l'ADN facilité par boucle (LAMP) ont été développées en Chine et ont montré d'excellents résultats. (46)

Du fait d'une sensibilité et spécificité excellente (supérieures à 99%), un résultat positif par PCR permet d'affirmer la présence d'ADN de *Pj* mais ne permet pas de distinguer une simple colonisation des voies respiratoires à *Pj* d'une infection. Il n'existe donc pas de corrélation significative clairement établie entre la charge fongique et la gravité de l'infection, le diagnostic de PCP repose ainsi sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques, radiologiques et biologiques. (47) De nombreuses études tentent de quantifier cette charge fongique et de la corréler à la clinique. Pour citer un exemple, Del Corpo et al. ont suggéré un seuil unique de 5.10^3 copies/mL pour discriminer la PCP de la colonisation à *Pj* sur une étude incluant 71 patients ayant des résultats de PCR positifs, dont 62 patients atteints de VIH. Il persiste une zone grise étroite ($< 10^3$ et $> 5.10^3$ copies/mL) fournissant des valeurs prédictives négatives (VPN) et valeurs prédictives positives (VPP) respectivement de 100 et 90%, dont la décision thérapeutique nécessite d'être ajustée au cas par cas (figure 14). (48) Cependant cette quantification ne rentre pas encore dans les critères diagnostics de la PCP.

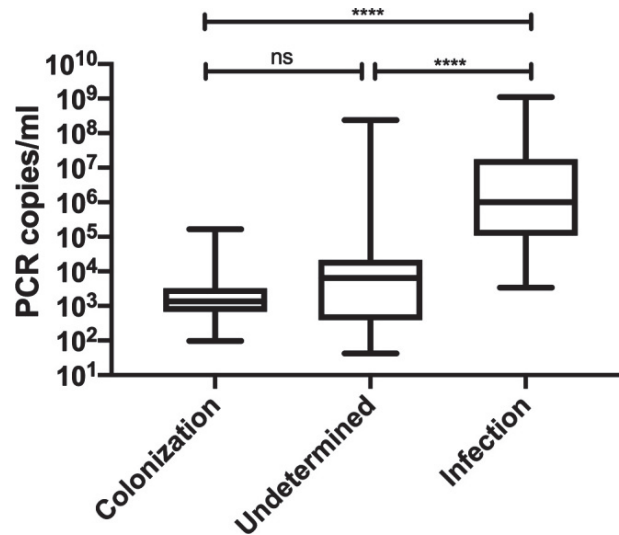


Figure 14 : Comparaison des résultats de PCR de *Pneumocystis jirovecii* selon le statut (colonisation, probable infection et infection) (48)

5.2.3. Dosage du (1→3)β-D-glucane sérique

L'intérêt de différents marqueurs sériques dans l'aide au diagnostic de PCP a été évalué. Depuis quelques années, l'utilisation du dosage du BDG pour le diagnostic de la PCP et notamment par la distinction avec une simple colonisation suscite de l'intérêt.

- Principe du dosage

Le BDG est un constituant polysaccharidique majeur de la paroi des champignons. Ce composant est libéré et circule dans le sang chez les patients atteints de pneumopathie à *Pj*, *Aspergillus* spp., ou d'infections fongiques invasives (*Candida* spp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* etc).

En revanche certaines espèces fongiques dont la composition de la paroi est pauvre ou dénuée de BDG comme *Cryptococcus* spp., *Blastomyces dermatidis*, les zygomycètes et les mucorales ne sont pas détectées pas ce test.

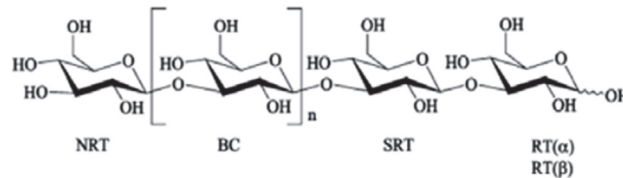


Figure 15 : Structure chimique du BDG

La technique de dosage repose sur une réaction protéase-zymogène révélée par méthode colorimétrique, issue de la modification du mécanisme de lysat d'amœbocyte de limule, classiquement utilisé pour la détection des endotoxines bactériennes. Elle utilise la capacité du BDG à activer le facteur G présent dans le métabolisme de *Limulus polyphemus*.

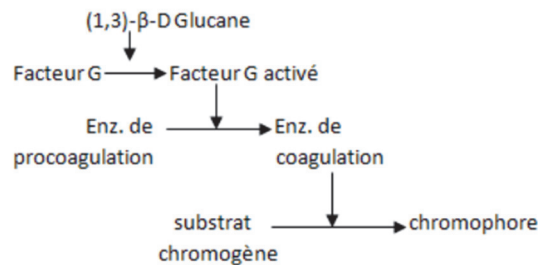


Figure 16 : Principe du dosage du BDG sérique

- Intérêts et limites des BDG dans le diagnostic de PCP

La recherche de BDG dans le sérum fait actuellement partie des critères de classification des infections fongiques invasives (score EORTC/MSGERC de 2021) mais ne peut se substituer à l'examen clinique, aux examens d'imagerie médicale et à la mise en évidence de *Pj* par examen direct ou par PCR, nécessaires à l'établissement du diagnostic de certitude. (49)

Plusieurs études ont rapporté des caractéristiques de performance de dosages commerciaux du BDG dans le cadre d'une PCP, avec une sensibilité allant de 90 à 100 % et une spécificité de 78 à 96 %, en fonction du kit de BDG et de la population de patients. D'après Guegan et al., la sensibilité a tendance à être plus faible chez les patients non-VIH (86%) que VIH (94%). (47)

Tout résultat positif nécessite d'être comparé aux résultats de microscopie et de PCR car il est donc impossible de déterminer l'étiologie fongique avec certitude du fait que ce soit un composant des parois cellulaires d'autres espèces.

Un résultat négatif de BDG est associé à une faible probabilité de PCP (< 5%) chez le sujet non VIH, mais ne doit pas exclure une infection.

Des résultats faussement positifs peuvent également être observés chez les patients sous hémodialyse, par l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IV), une bactériémie concomitante et certains médicaments tels que l'amoxicilline/acide clavulanique.

L'intérêt majeur de ce test serait de pouvoir être en mesure de distinguer colonisation et infection à *Pj*. Dans l'étude de Tasaka et al., 64 patients ont reçu un diagnostic de PCP avérée (dont 25% de VIH), 38 patients de PCP probable (dont 15,8% de VIH), 24 patients colonisés à *Pj* (sur la base d'une PCR positive en l'absence de symptômes) et 40 témoins négatifs (figure 17). (50)

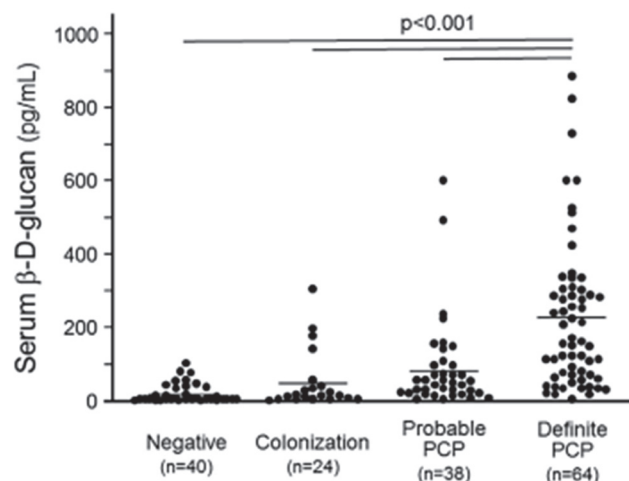


Figure 17 : Concentration en BDG en fonction du statut négatif, colonisation ou PCP (50)

Plus récemment en 2021, Lagrou et al. ont proposé un taux à 100 pg/mL comme seuil afin de distinguer colonisation et PCP sur la base des résultats de Damiani et al. (35) Cette étude porte sur 17 cas de PCP avérée dans une population de patients immunodéprimés non-VIH, dont les concentrations moyennes de BDG étaient de 1945 ng/mL (plage : 122-8000 pg/mL) alors que les 45 patients témoins négatifs et 19 patients colonisés par *Pj* avaient des concentrations inférieures à 90 pg/mL. (51) Or, ces seuils ne sont définis que pour une population infectée par *Pj* et ne prennent pas en compte les autres infections fongiques pour lesquelles les mêmes valeurs de BDG peuvent être rencontrées. De nombreuses études se sont consacrées à corréler

la RT-PCR au taux de BDG afin de différencier colonisation et PCP. Par exemple, sur 108 patients ayant une PCR positive à *Pj*, Rogina et al. ont mis en évidence que les patients ayant une concentration en BDG supérieure à 400 pg/mL avaient des Ct (*Cycle Threshold*) de PCR quantitative (qPCR) moyens de 28,97 +/- 5,97 tandis que les patients ayant une concentration inférieure à 400 pg/mL avaient plutôt des Ct moyens de 35,43 +/- 3,32. (52) Un Ct inférieur à 30 associé à un taux de BDG supérieur à 400 pg/mL serait en faveur d'une PCP d'après cette étude.

Les derniers critères EORTC de Lagrou et al. (2021) proposent d'associer les différents critères cliniques, biologiques et radiologiques afin d'orienter vers un diagnostic de PCP probable ou avéré (tableaux 1 et 2). (49)

Facteurs liés à l'hôte	Corticothérapie > 0,3 mg/kg pendant plus de 2 semaines	Lymphopénie T CD4+	
Critères cliniques	Troubles respiratoires (toux, dyspnée, hypoxémie)	Fièvre	
Critères radiologiques	Infiltrats interstitiels	Opacité diffuse (prédominance lobaire, péri-hilaire) en verre dépoli, nodules	
Critères biologiques	Visualisation de <i>Pj</i> en microscopie par coloration conventionnelle ou par immunofluorescence (sur tissu, LBA, crachat, expectoration ou lavage buccal)	Amplification d'ADN de <i>Pj</i> par PCR quantitative en temps réel (sur LBA, crachat ou lavage buccal)	Détection de BDG sur sérum (autre infection fongique et faux positif exclus)

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des facteurs de risques, critères cliniques, radiologiques et biologiques définissant la PCP (traduit d'après Lagrou et al) (49)

PCP prouvée	Présence de critères cliniques et radiologiques (tableau 1) associée à : <ul style="list-style-type: none"> • Présence de <i>Pj</i> par microscopie conventionnelle ou par immunofluorescence sur tissus • Présence de <i>Pj</i> par microscopie conventionnelle ou immunofluorescence sur prélèvement respiratoire
Probable PCP	Présence de facteurs liés à l'hôte et de critères cliniques et radiologiques (tableau 1) associée à : <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR en temps réel positive sur échantillon respiratoire • Détection de BDG dans le sérum (en l'absence d'autre infection fongique invasive)

Tableau 2 : Tableau définissant la PCP avérée de la PCP probable selon les critères cliniques et microbiologiques (traduit d'après Lagrou et al) (49)

VI. Traitement et prophylaxie

6.1. Critères d'initiation du traitement

Les critères d'initiation thérapeutique chez un patient à risque de PCP sont :

- Présence de signes cliniques tels que dyspnée et/ou toux, fièvre, hypoxémie, douleurs thoraciques (événement rare, en faveur d'un pneumothorax)
- Présence d'images radiographiques compatibles avec une infection à *Pj*,
- Présence d'une LDH sérique élevée inexplicée. (53)

Les lignes directives de traitement concernant le patient immunodéprimé par le VIH ou par une pathologie hématologique sont bien décrites, mais il manque des données sur les populations non immunodéprimées à risque de PCP.

6.2. Lignes thérapeutiques

6.2.1. Triméthoprime et Sulfaméthoxazole (BACTRIM®)

Le traitement de première intention repose sur l'administration d'une association de molécules à activité bactériostatique temps-dépendant : triméthoprime (TMP) et sulfaméthoxazole (SMX) ou cotrimoxazole (BACTRIM®). Ces deux composants agissent en synergie par blocage du cycle de l'acide folinique, essentiel à la survie de nombreux micro-organismes. Leur association exerce, *in vitro*, une activité microbicide sur un large spectre de bactéries et de champignons. Le TMP est 20 à 100 fois plus puissant que le SMX, ce qui implique que pour atteindre les objectifs pharmacodynamiques et pour maximiser l'efficacité, les concentrations en SMX soient 20 fois supérieures au TMP.

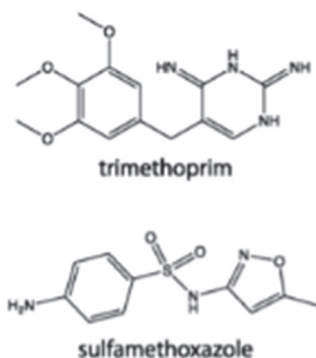


Figure 18 : Représentations chimiques des molécules TMP et SMX

Le schéma posologie pour le traitement curatif de la PCP est de 15 à 20 mg/kg pour le TMP et 75 à 100 mg/kg pour le SMX par voie intraveineuse pendant 21 jours chez l'adulte et l'enfant atteint de VIH et de 14 jours chez le sujet non-VIH. Cette durée peut être allongée en l'absence d'amélioration clinique satisfaisante.

L'inconvénient majeur de cette spécialité repose sur une forte variabilité interindividuelle. De ce fait, la détermination du schéma posologique approprié nécessite une application optimale des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le suivi thérapeutique pharmacologique est disponible en laboratoire spécialisé pour le TMP/SMX notamment en cas de formes graves, d'effets indésirables inattendus ou sur des terrains complexes (patients insuffisants rénaux ou hépatiques, hémodialysés). Dans le cas du traitement de la PCP chez le

patient atteint de VIH, les objectifs pharmacocinétiques sont plutôt bien définis : les concentrations en TMP résiduelles doivent être comprises entre 5 et 8 mg/L et en SMX entre 150 et 200 mg/L, afin de garantir une efficacité clinique optimale. (54)

De plus, le TMP/SMX présente de nombreux effets secondaires concentration-dépendants pouvant être graves tels que :

- Toxicité idiosyncratique : réaction cutanée grave (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell), crise hémolytique, néphrotoxicité, hépatotoxicité, cardiotoxicité.
- Toxicité concentration-dépendante : troubles neurologiques (apraxie, délire, psychose, myoclonies) troubles hydro-électrolytiques (hyperkaliémie, acidose métabolique), hypoglycémie.

6.2.2. Alternatives thérapeutiques

Les schémas thérapeutiques alternatifs pour les patients présentant des contre-indications ou une intolérance au TMP/SMX comprennent l'association dapsons avec triméthoprime, l'association clindamycine avec primaquine, l'atovaquone ou la pentamidine, dont les posologies recommandées sont représentées dans le tableau 3. La durée de traitement est identique à celle du TMP/SMX.

Le TMP/SMX et la pentamidine parentérale sont les traitements les plus efficaces. (53)

L'utilisation concomitante de corticoïdes dans les 72h pour la population atteinte de VIH réduirait la morbi-mortalité en cas de forte hypoxémie, c'est-à-dire une pression artérielle en oxygène (PaO_2) \leq à 70 mmHg, mais aucune recommandation n'est disponible pour la population non-VIH atteinte de PCP. (55) Les données de la littérature sont controversées quant à l'utilisation des corticoïdes dans la population immunodéprimée non-VIH notamment par le fait que la plupart des patients sont déjà sous corticothérapie. (11)

Pour les cas modérément sévères de PCP, une stratégie d'administration par voie orale de TMP/SMX est possible. La posologie ne diffère pas entre les différentes voies d'administration.

Également, lorsque l'état clinique du patient s'améliore sous TMP/SMX par voie IV, un relais per os peut être envisagé.

Une détérioration clinique peut survenir au cours des 3 à 5 jours de traitement, due à une réponse inflammatoire causée par la lyse des organismes induite dans les poumons. Une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de l'oxygénation artérielle est essentielle. La réévaluation du traitement ne doit pas être effectuée avant 8 jours de traitement à dose complète. (53)

Treatment regimens	Route	Dosage	Duration	Commentary
First choice				
TMP/SMX	i.v.; p.o.	TMP 15–20 mg and SMX 75–100 mg/kg/day given (i.e., divided up) every 6 or 8 h	21 days	for mild to moderate PCP: p.o. in 3 divided doses or TMP/SMX DS – 2 tablets t.i.d.; for moderate to severe PCP: start i.v. and switch to p.o. after clinical improvement
Alternative				
Dapsone + TMP	p.o.	dapsone 100 mg p.o. daily + TMP 15 mg/kg/day p.o. (3 divided doses)	21 days	option for mild to moderate disease
Clindamycin + primaquine	i.v.; p.o.	clindamycin (i.v. 600 every 6 h or 900 mg every 8 h) or (p.o. 450 mg every 6 h or 600 mg every 8 h) + primaquine 30 mg (base) p.o. once daily	21 days	option for mild to moderate PCP and for moderate to severe PCP; in case of mild to moderate PCP: primarily clindamycin p.o.
Atovaquone	p.o.	750 mg p.o. b.i.d. with food	21 days	option for mild to moderate disease
Pentamidine	i.v.	4 mg/kg i.v. once daily given over at least 60 min	21 days	option for moderate to severe disease; may reduce the dose to 3 mg/kg i.v. once daily in case of toxicity
Caspofungin (alone or in combination with TMP/SMX)	i.v.	casprofungin 70 mg on day 1/50 mg starting on day 2	21 days	second-line (salvage) treatment
Additional treatment				
Prednisone	p.o.	days 1–5: 40 mg b.i.d.; days 6–10: 40 mg daily; days 11–21: 20 mg daily	21 days	for moderate to severe PCP if (1) PaO ₂ <70 mm Hg at room air or (2) alveolar-arterial O ₂ gradient ≥35 mm Hg
b.i.d., twice daily; DS, double strength; i.v., intravenous; p.o., per os; PCP, <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia; SMX, sulfamethoxazole; t.i.d., three times daily; TMP, trimethoprim.				

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des schémas thérapeutiques de la pneumocystose pulmonaire (38)

6.3. Prophylaxie

La prophylaxie a eu un impact majeur sur la réduction de l'incidence de la PCP chez les patients atteints de VIH, mais une telle pratique n'est pas systématique car il existe peu de données chez les patients non-VIH, pourtant à risque et dont le pronostic est sombre.

Pour les patients atteints de VIH, la prophylaxie primaire est mise en place dès lors que les lymphocytes T CD4+ chutent en dessous de 200/mm³ ou sont inférieurs à 15% des lymphocytes totaux. (53) Le risque relatif de développer une PCP a été évalué à 4,9 (intervalle de confiance à 95% : 3,1-8) par Fillâtre et al. lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ dans le sang est inférieur à 200/mm³. (11)

Le TMP/SMX est également la molécule de choix (taux de protection de 89 à 100%) à faible dose sur le long terme soit un comprimé par jour ou un comprimé de BACTRIM FORTE® 3 fois par semaine. L'avantage majeur de cette spécialité est son efficacité dans la prévention d'autres pathogènes opportunistes. En alternative, des aérosols de pentamidine peuvent être administrés mensuellement mais s'avèrent moins efficace (taux de protection de 60 à 90%). D'après l'étude de Catherinot et al., 11% des patients ont présenté une PCP sous pentamidine versus aucun sous TMP/SMX. (5) Les autres options prophylactiques telles que la dapsonne ou l'atovaquone manquent de preuves pour les patients non-VIH mais auraient une efficacité comparable, avec une meilleure tolérance pour l'atovaquone. (2)

L'*American Thoracic Society* recommande d'envisager une prophylaxie lorsque les patients immunodéprimés reçoivent une corticothérapie prolongée à forte dose (20 mg d'équivalent prednisolone par jour pendant plus de 4 semaines) car le risque est tel que 25% des patients traités par corticothérapie prolongée sur 8 semaines développent une PCP. (56)(57) En 2016, l'*European Conference on Infections in Leukaemia* a publié des recommandations pour les patients d'hématologie, non pas sur le taux de lymphocytes T CD4+ mais en fonction du risque individuel à développer une PCP. Depuis, une méta-analyse Cochrane, comprenant la population des patients transplantés d'organe, des greffés de CSH autologues et des patients atteints de leucémie aiguë, a démontré une baisse de la mortalité liée à la PCP par l'instauration d'une prophylaxie primaire. (58)

PARTIE II : *Pneumocystis jirovecii* et maladies pulmonaires chroniques : revue de la littérature

I. Rôle de *Pneumocystis jirovecii* dans l'exacerbation des maladies pulmonaires chroniques

1.1. Introduction

L'exacerbation d'une maladie respiratoire chronique correspond à la détérioration des paramètres cliniques et/ou fonctionnels durant plus de 24h, sans retour à l'état initial, nécessitant un traitement supplémentaire. Elle est définie par la présence d'au moins 4 critères sur 12 chez un patient traité par antibiothérapie parentérale, selon le score de Fuchs et al. de 1994 :

- 1) Modification de l'aspect des expectorations,
- 2) Hémoptysie,
- 3) Toux,
- 4) Dyspnée accrue,
- 5) Malaise ou fatigue,
- 6) Fièvre supérieure à 38°C,
- 7) Anorexie ou perte de poids,
- 8) Sinusite,
- 9) Arythmie,
- 10) Douleur thoracique,
- 11) Diminution de la fonction pulmonaire de 10% ou plus par rapport à l'antérieur,
- 12) Modifications radiographiques en faveur d'une infection pulmonaire. (59)

Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur précoce d'exacerbation. (60)

Différentes sources causales d'exacerbation sont reconnues, comme les particules, les polluants, les bactéries et les virus (figure 19). L'exposition à ces sources entraînent la synthèse de médiateurs tels que les cytokines, chimiokines, qui sont impliqués dans la cascade inflammatoire et provoquent des effets délétères sur l'arbre respiratoire. Par des signaux, les cellules de l'immunité sont recrutées et vont permettre l'élimination de l'élément déclencheur.

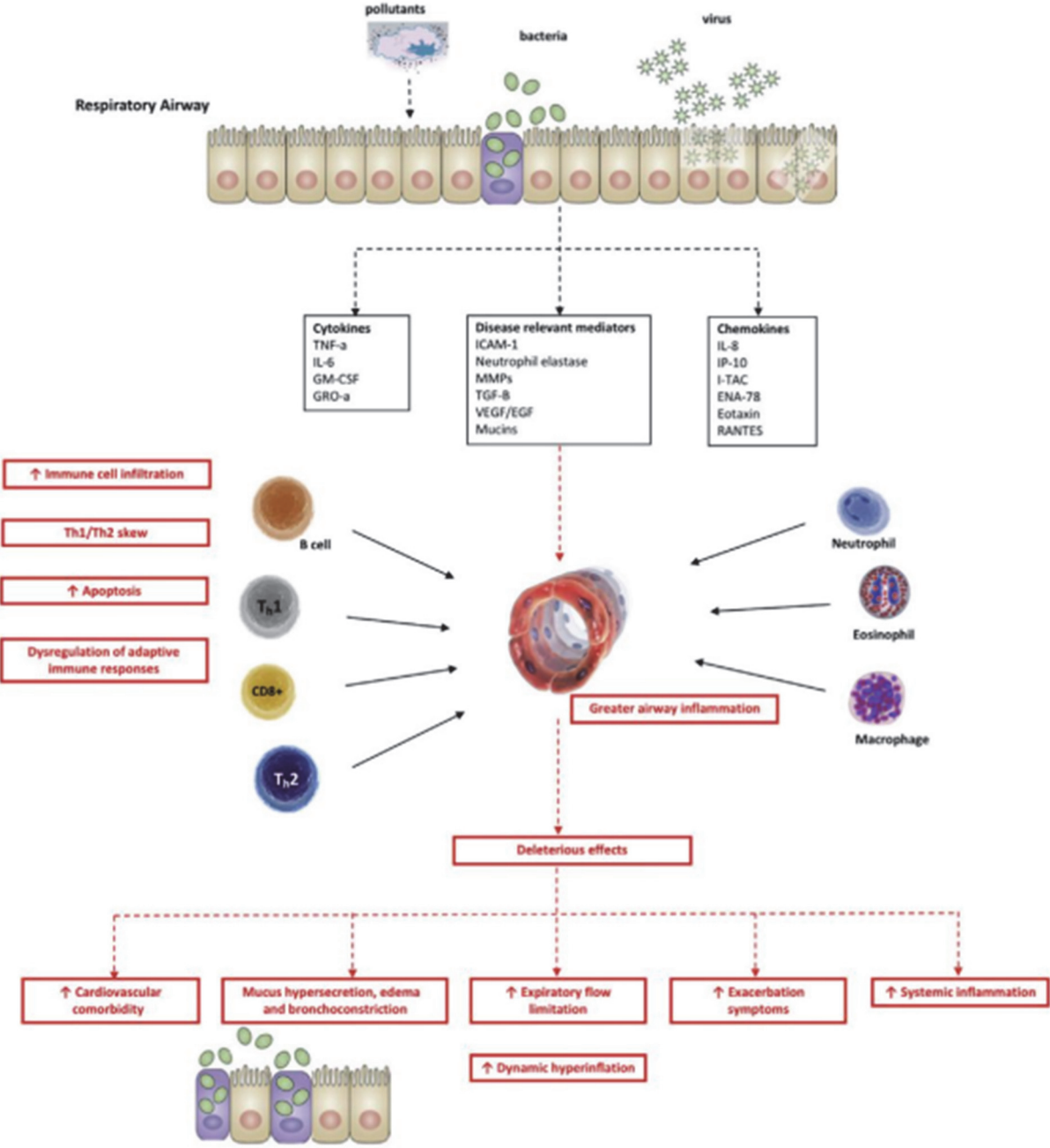


Figure 19 : Physiopathologie de l'exacerbation respiratoire (61)

L'exacerbation induit des changements physiopathologiques tels qu'une détérioration du système cardiovasculaire, une hypersécrétion du mucus avec œdème et bronchoconstriction générant une difficulté respiratoire. (61) Le mucus est un gel composé d'eau (97 %) et de solides dont des mucines (3 %). Les mucines gélifiantes (MUC5AC et MUC5B) forment le composant solide prédominant du mucus dans les voies respiratoires. Ce sont des protéines fortement glycosylées stockées dans les granules intracellulaires. Elles sont libérées à la suite de l'agression des voies respiratoires, ce qui cause l'hydratation du mucus et conduit à l'augmentation du volume intra-luminal. (62) La production de mucus est étroitement contrôlée par l'intermédiaire de voie non spécifiques telles que l'IL-13, JAK et STAT6 qui contrôlent l'expression de la mucine par inhibition de la liaison du répresseur transcriptionnel FoxA2 (*Forkhead Box*) à la mucine. L'hypersécrétion de mucus suggère une stimulation des voies mucogènes. MUC5AC est un effecteur central de l'inflammation allergique de type Th2 et est nécessaire pour l'hyperréactivité des voies respiratoires. MUC5B joue un rôle essentiel dans la défense contre la pneumonie bactérienne.

En 2007, Caldéron et al. ont suggéré que *Pj* pouvait être impliqué dans la physiopathologie des maladies pulmonaires car ont mis en évidence sur des modèles animaux immunocompétents, la capacité de *Pj* aux stades très précoces de l'infection via son BDG, d'induire une activation des macrophages alvéolaires, une élévation des interleukines pro-inflammatoires et une modification du surfactant pulmonaire. La réponse inflammatoire pulmonaire induite par *Pj* ressemble à celle induite par une maladie chronique obstructive et pourrait contribuer à la pathogenèse des lésions des voies respiratoires et du parenchyme chez les sujets atteints de cette maladie. De plus, les cellules parenchymateuses pulmonaires sont une source probable de médiateurs pro-inflammatoires pouvant rejoindre la circulation systémique ce qui pourrait expliquer la capacité de la colonisation par *Pj* à induire une réponse inflammatoire systémique et donc à participer à l'aggravation de la maladie pulmonaire. (63) De la même façon, Eddens et al. ont réalisé une étude sur des modèles pré-cliniques et ont mis en évidence que *Pj* provoque une hyperplasie des cellules caliciformes, une hyperréactivité bronchique et une inflammation des voies respiratoires. (64)

Par la suite, Vargas et al. ont mené une étude sur 128 échantillons provenant de nourrissons décédés de mort subite (âge moyen : 101 jours) qui a révélé que *Pj* est le micro-organisme le plus fréquent retrouvé dans les poumons autopsiés des nourrissons dont 83,5% chez des nourrissons décédés de mort inexpliquée. L'identification du pathogène a été réalisée par

examen direct par immunofluorescence et par PCR. Cette étude a permis de confirmer le rôle de la mucine MUC5AC dans la pathogenèse des maladies pulmonaires puisqu'elle était systématiquement augmentée chez les nourrissons positifs à *Pj*. (62)

De récentes études européennes ont rapporté que la fréquence de colonisation, c'est-à-dire la détection asymptomatique de *Pj* par PCR dans les voies respiratoires, varie de 6 à 40% chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques. (65) (3) (66)(67)

1.2. Asthme

L'asthme touche plus de 300 millions de patients dans le monde et jusqu'à 30% des enfants dans les pays occidentaux. C'est une maladie hétérogène sous-diagnostiquée et sous-traitée bien que le diagnostic et les traitements efficaces soient disponibles.

Cette maladie se caractérise par un trouble inflammatoire chronique des voies respiratoires activant les réponses immunitaires de type Th2 (sécrétion d'IL-4, IL-5 et IL-13) responsables d'inflammation, d'hyperplasie des cellules caliciformes et d'hyperréactivité bronchique avec hypersécrétion de mucines. Les interleukines stimulent la libération d'IgE par les lymphocytes B qui entraînent alors la dégranulation mastocytaire et la libération de médiateurs allergiques tels que l'histamine et les leucotriènes, provoquant la bronchoconstriction. (64) (68) La conséquence de cette inflammation est une obstruction intermittente réversible se traduisant physiologiquement par une hyperréactivité et cliniquement par des épisodes récurrents de respiration sifflante, d'oppression thoracique ou de toux. (69)

L'asthme sévère survient chez 5 à 10% des patients asthmatiques et correspond à des symptômes persistants tels que toux, respiration sifflante et essoufflement malgré l'utilisation de corticoïdes inhalés ou oraux à fortes doses. Dans ce cas, la maladie est plus difficile à traiter et entraîne un coût important en termes d'hospitalisation. Un diagnostic et une prise en charge appropriés de l'asthme sévère sont essentiels, car la plupart des décès dus à l'asthme ont été rétrospectivement identifiés comme étant dus à un asthme sévère mal reconnu. (70)

Eddens et al. ont cherché à explorer le rôle de *Pj* dans la génération de l'asthme, compte-tenu de la réponse éosinophile naturelle liée à l'infection. Ils ont travaillé sur des souris sauvages pour lesquelles une infection à *Pj* ou un traitement antigénique a été utilisé pour induire une

pathologie de type asthme et sur une population humaine asthmatique dont les échantillons sériques ont été recueilli à partir du programme de recherche sur l'asthme sévère de l'Université de Pittsburgh. Les rôles des lymphocytes T CD4⁺ et des éosinophiles ont été examinés à l'aide de souris déplétées en anticorps et de souris knock-out, respectivement. La présence d'anticorps anti-*Pj* dans des échantillons de sérum humain a été détectée par ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) et Western Blot (WB). Leurs résultats ont montré que l'infection à *Pj* génère une forte réponse de type Th2 dans les poumons qui nécessite les lymphocytes T CD4⁺. Dans la population humaine, les patients souffrant d'asthme sévère avaient des taux augmentés d'IgG et d'IgE anti-*Pj* par rapport aux sujets témoins sains. Les patients asthmatiques sévères avec des niveaux élevés d'IgG anti-*Pj* avaient des symptômes et des paramètres pulmonaires aggravés notamment une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et une augmentation du volume résiduel par rapport aux patients asthmatiques sévères qui avaient de faibles taux d'IgG anti-*Pj*. D'un point de vue clinique, les patients souffrant d'asthme sévère ont des titres d'anticorps anti-*Pj* élevés par rapport aux témoins sains et des niveaux plus élevés d'Ig anti-*Pj* corrélés à une aggravation de la fonction pulmonaire. (64)

L'expression sérique accrue de MUC5AC a été associée à la présence de *Pj* chez des patients asthmatiques dans l'arbre respiratoire dans une autre étude menée par Eddens et al. (69) Rojas et al. ont confirmé ces données dans la surproduction de MUC5AC dans l'asthme sur un modèle animal qui reproduit la voie naturelle de l'infection fongique et documente une réponse immunitaire continue tout au long de l'infection. Ils ont également mesuré les taux de mucines sur des autopsies pulmonaires d'enfants décédés de mort inattendue et ont remarqué que les taux de MUC5B augmentaient plus précocement et en quantité plus importante lors de l'exposition à *Pj*, associée à une augmentation plus lente de MUC5AC qui suggère une réponse immunitaire Th2 en cours davantage liée à la sensibilité des voies respiratoires contre le champignon. Leurs résultats montrent que la voie STAT6 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) / FoxA2 est impliquée dans la régulation positive du mucus lors de la primo-infection à *Pj*. (71)

La colonisation par *Pj* chez les patients asthmatiques serait relativement fréquente comme en témoignent les données de Davey et al. Leur étude porte sur 10 patients d'âge médian 23 ans, ayant un asthme léger ne recevant pas de corticothérapie orale mais dont les corticoïdes inhalés étaient permis, et n'ayant aucune autre condition immunologique sous-jacente. Deux soit 20% des patients ont une détection positive d'ADN de *Pj* par PCR dans des expectorations induites.

Un patient a eu un seul échantillon positif tandis que l'autre patient a eu 3 échantillons positifs sur 11 jours dont 2 échantillons négatifs durant cette période. Ils en ont déduit que la colonisation est le plus souvent intermittente et de courte durée ou que le niveau de colonisation peut être faible. Aucun des 2 patients ayant une PCR positive n'était traité par corticothérapie orale ou inhalée au moment du test et n'était symptomatique. Parmi les 3 patients de l'étude qui recevaient des corticoïdes inhalés, aucun n'était colonisé à *Pj*. (72)

Dans une étude menée par Goldman et al. portant sur 15 enfants atteints d'asthme sévère, 5 enfants atteints de fibrose kystique et 11 enfants non-asthmatiques (fibroscopie normale), une évaluation du mycobioïme pulmonaire a identifié que l'ARNr 18S de *Pj* était plus abondant dans le LBA des patients souffrant d'asthme sévère par rapport aux témoins sans asthme. Cette étude met en évidence l'importance d'examiner les schémas du mycobioïme pulmonaire des enfants atteints d'asthme sévère. (73)

Eddens et al. ont cherché à déterminer si le traitement de l'exposition à *Pj* améliorait la fonction pulmonaire ou la fréquence des exacerbations chez les patients asthmatiques. Ils ont comparé les patients qui ont reçu du TMP/SMX avec les patients ayant eu de la clindamycine. Les patients ayant reçu du TMP/SMX ont eu une augmentation significative du VEMS entre la spirométrie initiale et la spirométrie de suivi alors qu'il n'y avait pas de changement significatif dans le groupe clindamycine. De plus, les patients ayant reçu du TMP/SMX ont eu une réduction significative de la proportion et du nombre total de visites aux urgences pour exacerbation d'asthme au cours des 12 mois suivant le traitement. En résumé, cette étude rétrospective démontre une association entre l'utilisation de TMP/SMX et une amélioration de la fonction pulmonaire et réduction du taux d'exacerbation dans l'asthme pédiatrique. (69) De la même façon, Menu et al. ont déterminé dans une étude rétrospective que 9,4% des 32 enfants de moins de 3 ans ayant une PCR positive à *Pj* souffraient d'asthme sous-jacent et qu'un enfant présentant des exacerbations fréquentes de son asthme, s'est nettement amélioré cliniquement après un traitement par TMP/SMX. (74)

Rayens et al. ont réalisé une étude transversale sur 104 patients pédiatriques (dont 51 atteints d'asthme sévère, 20 d'asthme léger/modéré, 20 non asthmatiques et 13 atteints de mucoviscidose) afin d'étudier le titre d'anticorps anti-kexine-1 sur plasma, KEX1 étant un antigène de *Pj*. Les patients atteints d'asthme sévère avaient des titres d'anti-KEX1 significativement réduits par rapport aux patients souffrant d'asthme léger/modéré ($p=0,018$). Les patients pédiatriques atteints d'asthme sévère présentent donc un risque plus élevé

d'infections chroniques à *Pj* pouvant conduire à l'exacerbation des symptômes de l'asthme en raison de niveaux réduits d'anticorps protecteurs. Le titre plasmatique d'IgG KEX1 peut être un paramètre utile pour déterminer l'évolution clinique du traitement des patients pédiatriques asthmatiques. (75)

1.3. BPCO

La BPCO représente un fardeau mondial pour la santé publique en étant la 3^{ème} cause décès au monde avec 3,2 millions de décès en 2019. (76) Le tabac est le principal facteur de risque de BPCO mais les causes de développement sont multifactorielles.

Cette pneumopathie obstructive est caractérisée un trouble inflammatoire chronique de la voie Th1 avec une limitation du débit d'air s'accompagnant d'une hypoxie et d'un stress cellulaire accru. Des modèles animaux ont permis de découvrir l'importance du rôle des métalloprotéases matricielles (MMP) de type MMP-2, MMP-8, MMP-9 et MMP-12 et de la protéine de choc thermique chaperon-27 (HSP-27) dans les tissus pulmonaires qui pourraient être corrélées au développement de la maladie. Les MMP sont sécrétées et produites par les macrophages alvéolaires ainsi que les PNN et sont responsables d'une dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire, ce qui contribue à une inflammation destructrice progressive des voies respiratoires et des tissus pulmonaires conduisant au développement de la BPCO. Elles sont également les principaux médiateurs inflammatoires de l'emphysème et jouent un rôle dans la régulation de l'inflammation. La protéine HSP-27 est un biomarqueur de la BPCO, dont les niveaux augmentent pendant le stress oxydatif, l'hypoxie et l'inflammation.

Christensens et al. ont développé un modèle expérimental utilisant des souris immunocompétentes pour tester l'interaction de l'exposition à la fumée de cigarette et l'infection à *P. murina* acquise. Ils ont constaté que l'exposition à la fumée de cigarette augmente considérablement la charge de *P. murina* dans les poumons des souris et l'infection entraîne des modifications de la fonction pulmonaire et un élargissement de l'espace aérien, caractéristiques de l'emphysème pulmonaire ainsi qu'une accumulation de cellules inflammatoires. (77) Verra et al. ont étudié l'ultrastructure ciliaire de 37 patients adultes présentant une production chronique d'expectorations dans un groupe de 13 fumeurs actifs (groupe 1), 5 ex-fumeurs (groupe 2), 19 non-fumeurs (groupe 3) et 5 non-fumeurs en bonne

santé qui constituaient le groupe témoin (groupe 4). Les données cliniques et radiologiques ainsi que les tests de la fonction respiratoire ont été enregistrés. Le pourcentage d'anomalies ultrastructurales était plus élevé dans le groupe des fumeurs (16,5 +/- 2,7%) et des ex-fumeurs (17,5 +/- 7%) que chez les non-fumeurs (5,2 +/- 1%) ou que chez les sujets témoins (0,7 +/- 0,2%). Cette étude a permis de démontrer que les fumeurs avaient une altération de la clairance muco-ciliaire et un déficit en protéines du surfactant pulmonaire, ce qui pourrait favoriser la colonisation par *Pj*. (78)

Un modèle primate infecté par le VIH colonisé à *Pj* a permis de démontrer que la BPCO induite chez les singes est caractérisée par une augmentation du tissu emphysémateux et du tissu bronchique. Des niveaux accrus de cytokines issues de la réponse Th2 et de médiateurs pro-inflammatoires dans le LBA ont coïncidés avec la colonisation et un déclin de la fonction pulmonaire. (79) De plus, des taux élevés de MMP, y compris MMP-2, MMP-8, MMP-9 et MMP-12 et de HSP-27 ont été confirmés dans les tissus pulmonaires de modèles de rats atteints de BPCO et de patients atteints de BPCO et sont étroitement corrélés avec le développement de la BPCO. (80)(81)(82)(83)

Les études cliniques de Caldéron et al., profilant l'environnement des cytokines chez 51 patients atteints de BPCO, ont révélé que la colonisation par *Pj* (n=28 soit 55%) est associée à l'expression accrue, par rapport aux patients atteints de BPCO non colonisés, de TNF- α (8,15 vs 3,57 pg/mL), IL-6 (16,95 vs 5,34 pg/mL) et IL-8 (21,26 vs 13,89 pg/mL). (63) De la même façon, Fitzpatrick et al. ont inclus 18 patients atteints de BPCO colonisés à *Pj* (8,5%) dont la colonisation était associée à une augmentation de l'expression de 4 gènes étroitement liés à la réponse Th1 tels que celui de l'IFN- γ et des 3 ligands de chimiokines de motif C-X-C (CXCL9, CXCL10 et CXCL11), qui sont des chimio-attractants pour le récepteur apparenté commun CXCR3, principalement exprimé sur les lymphocytes Th1 activés. (84) Morris et al. ont réalisé une étude portant sur 42 sujets atteints de VIH d'âge moyen 46,5 ans recevant une trithérapie, dont 11 sujets étaient colonisés par *Pj* (26,2%) sur lavage oro-pharyngé. L'analyse univariée a démontré que les niveaux de MMP-12 dans les crachats étaient significativement plus élevés chez les sujets colonisés par *Pj* que chez les sujets témoins négatifs pour *Pj* (205,7 pg/mL contre 47,7 pg/mL ; p=0,01). (85)

De nombreuses études se sont intéressées à étudier la fréquence de *Pj* comme agent colonisateur des voies respiratoires chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques et se sont aperçues d'une plus importante prévalence chez les patients souffrant de BPCO. C'est le cas de

Probst et al. qui ont étudié la prévalence de *Pj* sur 163 échantillons respiratoires (120 crachats, 23 LBA, 20 aspirations bronchiques) analysés par immunofluorescence et par PCR, appartenant à 141 sujets immunocompétents, dont 82 souffraient d'une maladie pulmonaire chronique (37 patients atteints de BPCO, 27 patients de fibrose kystique et 18 autres telles que la fibrose pulmonaire, sarcoïdose et bronchiolite oblitérante). Parmi ces patients, 43 ont reçu des corticoïdes, principalement ceux atteints de BPCO (n=22). Par la suite, 20 patients ont reçu par la suite un diagnostic définitif de cancer du poumon. Au total, 36 échantillons appartenant à 30 patients ont donné des résultats positifs en PCR contre aucun en immunofluorescence. Les patients atteints de BPCO et de cancer du poumon avaient les taux de prévalence les plus élevés (40,5% et 35% respectivement). (86)

Aussi, Xue et al. ont testé une méthode de LAMP en temps réel pour détecter la colonisation par *Pj* dans des échantillons pulmonaires prélevés sur 403 patients atteints de diverses maladies pulmonaires (BPCO, exacerbation aiguë de BPCO, exacerbation aiguë de bronchite chronique, aspergillose pulmonaire invasive, protéinose alvéolaire pulmonaire et fibrose pulmonaire idiopathique) en Chine et évaluer l'association de la colonisation par *Pj* avec les caractéristiques cliniques de ces maladies. La colonisation par *Pj* représentait 69,7% des patients par technique LAMP contre 40,5% par PCR conventionnelle. Les patients présentant une exacerbation aiguë de la BPCO avaient une prévalence plus élevée de colonisation par rapport aux patients atteints de BPCO stable (67,4% contre 43,3%, $p < 0,05$). De plus, la colonisation par *Pj* a été associée à une diminution de la fonction pulmonaire et 70% des patients colonisés avaient une co-infection avec d'autres pathogènes, mais ils n'ont pas retrouvé de différence significative de prévalence de l'infection concomitante entre les patients atteints d'exacerbation de la BPCO et ceux dont la BPCO était stable. (46)

Morris et al. ont fait un résumé des études faisant état de la prévalence de colonisation par *Pj* dans la BPCO. (87) Plus récemment, Vera et al. (2021), ont rassemblé des données issues d'études européennes informant la prévalence de colonisation par *Pj* chez les patients atteints de BPCO varie de 16 à 55%. (3)

Gantois et al. ont évalué la prévalence et les facteurs associés à la colonisation par *Pj* au cours de la BPCO sur des lavages oro-pharyngés. Au total, *Pj* a été détecté chez 11 patients sur 58 au cours de l'exacerbation (soit 19%) et chez 3 patients sur 28 à l'état stable (soit 10,7%). (88) Caldéron et al. ont réalisé une étude sur 51 patients atteints de BPCO et ont rapporté que 28

patients soit 55% étaient colonisés à *Pj*, aucune autre infection n'a été détectée par culture sur expectoration et présentaient des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires que les patients atteints de BPCO sans PCP. Ils ont donc démontré une forte association entre colonisation par *Pj* et sévérité de la BPCO, de façon indépendante des antécédents de tabagisme. (63)

Dans l'étude de Cañas et al., la fréquence de colonisation par *Pj* sur expectorations induites a été documentée à 32,3% (23 patients sur 71) chez des patients d'âge moyen 72 ans atteints de BPCO. 52% des patients colonisés étaient classés en GOLD IV (*Global Health Initiative on Obstructive Lung Disease*) tandis que 46% des patients non colonisés étaient classés en GOLD II ce qui suggère que les patients colonisés par *Pj* avaient une maladie plus grave que les non colonisés. (89) Afin de renforcer ces données, les rapports de Morris et al. ont indiqué que 36,7% des patients atteints de BPCO très sévère et seulement 5,3% des fumeurs ayant une fonction pulmonaire normale et ceux atteints d'une BPCO bénigne (GOLD I, II et III) étaient colonisés, contrairement à 9% des sujets témoins, confirmant non seulement la prévalence plus élevée de colonisation à *Pj* chez les patients atteints de BPCO mais également l'association avec la gravité de la maladie. Les sujets colonisés présentaient une obstruction des voies respiratoires plus sévère, avec un VEMS médian à 21% contre 62% chez les sujets non colonisés. (67)

Au même titre que l'asthme, les données provenant de primates infectés par le VIH indiquent que de faibles titres d'anticorps anti-KEX1 prédisent une susceptibilité à la colonisation par *Pj*. Les singes qui présentaient un taux initial d'IgG anti-KEX1 ont maintenu cette réponse tout au long de l'infection par le VIH et n'ont pas été colonisés par *Pj*. Ces résultats appuient le concept selon lequel l'immunité humorale spécifique de *Pj* établie avant l'immunosuppression est associée à une résistance améliorée à la colonisation ultérieure par *Pj* et à l'obstruction pulmonaire. (90) Par la suite, Morris et al. ont mis en évidence une obstruction plus grave des voies respiratoires chez 153 patients atteints de BPCO anciens ou fumeurs actifs ayant fumé au moins 10 paquets années. Au total, 96 patients (62,7%) ont un titre d'anti-KEX1 à *Pj* détectable ce qui soutient l'hypothèse qu'ils sont plus exposés à la colonisation par *Pj*. Ils ont confirmé les données animales par le fait que des titres d'anti-KEX1 faibles ou indétectables étaient un facteur de risque indépendant de sévère obstruction respiratoire et pourraient augmenter la sensibilité à la colonisation par *Pj*. (91) De plus, Rabacal et al. ont renforcé ces hypothèses sur une étude prospective portant sur des patients infectés par le VIH nouvellement diagnostiqués

et ont proposé le dosage des anti-KEX1 de *Pj* comme biomarqueur de colonisation et de prédiction sur le risque d'exacerbation chez les patients colonisés à *Pj*. (92)

1.4. Sarcoïdose pulmonaire

La sarcoïdose est une maladie systémique qui touche principalement les personnes âgées de 20 à 60 ans dont l'incidence est d'environ 10 pour 100 000 habitants. L'étiologie reste inconnue malgré la description de la maladie dès le début du XIXème siècle. L'hypothèse de la pathogenèse soutient une exposition à un environnement (tels que des agents infectieux) ou à des agents non environnementaux (dérivés de toxiques et de composants chimiques) chez des individus génétiquement prédisposés. Au niveau physiopathologique, la sarcoïdose provoque l'activation du système immunitaire et la formation de granulomes pulmonaires non nécrosants caractéristiques de la maladie. La découverte de la maladie est souvent fortuite à la radiographie thoracique révélant une adénopathie et/ou des infiltrats pulmonaires. Le traitement de la sarcoïdose repose sur l'administration prolongée de corticoïdes à fortes doses, ce qui prédispose ces patients aux infections opportunistes. (93)

De rares données de la littérature rapportent la présence de *Pj* chez les patients atteints de sarcoïdose. D'après l'étude observationnelle monocentrique ayant inclus 154 cas de PCP documentés chez des patients non infectés par le VIH de Fillâtre et al. en 2015, la PCP chez les patients atteints de sarcoïdose a une incidence de 3 patients pour 100 000 par an. (11) Une autre étude menée par Vidal et al., comprenant 80 patients ayant nécessité une bronchoscopie avec prélèvement de LBA dans le cadre de leur suivi de la maladie pulmonaire sous-jacente, a rapporté un taux de colonisation de 18,8% chez les patients atteints de sarcoïdose. (94)

Aucune étude ne rapporte de cas d'évolution défavorable en cas de colonisation par *Pj* chez un patient atteint de sarcoïdose. (66) Un traitement spécifique par TMP/SMX peut être envisagé si le terrain sous-jacent est à risque d'évolution défavorable. (95)

1.5. Maladies pulmonaires interstitielles

Les pneumonies interstitielles diffuses sont un groupe de 7 pathologies pulmonaires aiguës ou chroniques hétérogènes caractérisées par une expansion du compartiment interstitiel à haut potentiel de fibrose pulmonaire. Certaines sont d'origine idiopathique.

D'après la classification de l'*American Thoracic Society* et de l'*European Respiratory Society*, le groupe des maladies pulmonaires interstitielles est représenté par : la fibrose pulmonaire idiopathique, la pneumonie interstitielle non spécifique, la pneumopathie cryptogénique, la pneumopathie interstitielle desquamative, la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle, la pneumopathie interstitielle lymphocytaire et la pneumopathie interstitielle aiguë. (96)

D'après l'étude de Friaza et al., la colonisation par *Pj* est fréquente au cours de la maladie pulmonaire interstitielle (14 sur 40 patients, soit 35%) et peut jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie en déclenchant ou en favorisant le développement de formes aiguës par interaction avec les protéines du surfactant. En effet, ils ont identifié une diminution significative du taux de protéines du surfactant pulmonaire chez les patients colonisés à *Pj* (406 ng/mg chez les patients colonisés contre 904 ng/mg chez les patients non colonisés à *Pj* ; $p=0,026$). (97) L'étude vue précédemment menée par Vidal et al. a déterminé que 37,8% des patients asymptomatiques atteints de pneumonie interstitielle idiopathique étaient colonisés à *Pj*. (94) Gutiérrez et al. ont retrouvé une incidence de colonisation par *Pj* de 31,8% sur 69 patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique par PCR et de 5,7% par coloration et immunofluorescence. Aucun des patients n'était symptomatique au moment de l'étude. (98)

L'étude espagnole de Martínez-Rísquez et al. a soutenu l'hypothèse selon laquelle *Pj* joue un rôle dans l'exacerbation de la maladie interstitielle chronique. En effet, 4 patients de l'étude détectés positifs à *Pj* par PCR sur LBA, ont présenté une insuffisance respiratoire sévère sans hypercapnie ayant nécessité l'admission en unité de soins intensifs et la mise en place d'une ventilation mécanique. Deux d'entre eux ont reçu un traitement par TMP/SMX mais un seul patient a survécu. Les changements biologiques et histologiques qui se produisent au cours de l'infection à *Pj* ressemblent à ceux de l'exacerbation de la pneumonie interstitielle. Les auteurs ont suggéré, sur la base de ces considérations, que *Pj* pourrait ainsi jouer un rôle dans la

physiopathologie de la pneumopathie interstitielle en déclenchant ou favorisant l'évolution vers la forme aiguë. (99)

1.6. Carcinomes broncho-pulmonaires

Le cancer broncho-pulmonaire (CBC) est la cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde, bien que le taux de survie se soit amélioré grâce à l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées.

On retrouve 4 formes de CBC dont deux grands groupes aux caractéristiques biologiques distinctes :

- Les carcinomes non à petites cellules : cancer épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à grandes cellules,
- Les carcinomes à petites cellules.

Le tabagisme n'est pas le seul facteur de risque de cancer et la carcinogenèse pulmonaire est complexe. Le rôle des agents infectieux dans le développement des cancers humains a récemment été démontré. Pisani et al. ont estimé que 15,6% des cancers ont une origine infectieuse. (100)(101)

Il est largement admis que l'immunosuppression systémique occasionnée par les lourdes thérapies anticancéreuses cytotoxiques ainsi que les lésions tissulaires dues à la radiothérapie rendent les patients atteints de CBC susceptibles à la PCP et donc favoriser la colonisation à *Pj*. Tandis que l'induction de l'inflammation pulmonaire et les altérations alvéolaires diffuses causées par la présence chronique de *Pj* dans les voies respiratoires pourraient être impliquées dans le développement de la maladie pulmonaire néoplasique. (100)

L'incidence de la PCP chez les patients atteints de CBC est de 2,6 cas pour 100 000 personnes par an d'après l'étude de MacAleese et al. (102) Celle-ci porte sur 683 patients atteints de CBC (dont 6 patients ayant une PCP avérée et 8 patients ayant une PCP possible) et rapporte qu'il existe un risque cliniquement significatif de développer une PCP lors de l'administration prolongée de stéroïdes à forte dose. Le risque est d'autant plus élevé chez les patients traités par vincristine et cyclophosphamide et moindre pour les traitements par platine. (102) Une

enquête rétrospective menée par Msaad et al. sur 150 patients atteints de CBC recevant une chimiothérapie et/ou radiothérapie pendant un an, a trouvé une faible incidence de PCP clinique (moins de 1%). (103) Dans l'étude de Mori et al., 11 des 54 échantillons respiratoires (50 expectorations induites et 4 LBA) étaient positifs en PCR chez 50 patients présentant des symptômes respiratoires aigus. L'incidence de *Pj* en tant que colonisateur des voies respiratoires était significativement plus élevée chez les patients atteints de CBC (n=29) que dans le groupe des tumeurs solides (n=21) (31% versus 5% respectivement). A la suite de ces résultats positifs en PCR, tous les patients ont bénéficié d'un traitement spécifique et aucun n'a développé de PCP. (104)

La prophylaxie n'est pas systématique pour les patients atteints de cancer du poumon, même pour ceux recevant une corticothérapie prolongée à forte dose mais semblerait envisageable au vu des risques d'évolution clinique. (56) Sepkowitz et al. recommandent la mise en place d'une prophylaxie pour les patients recevant des corticostéroïdes systémiques prolongés (prednisone ou équivalent d'au moins 20mg par jour pendant plus de 4 semaines) et ces recommandations ont été validées par l'*American Thoracic Society*. (34)(103) D'après Fillâtre et al., l'incidence de la PCP chez les patients atteints de CBC est inférieure à 25 cas pour 100 000 patients par an ce qui ne nécessite pas de mise en place prophylaxie. (11)

Kang et al. ont cherché à savoir si la colonisation microbienne identifiée dans une bronchoscopie initiale chez les patients atteints d'un CBC pouvait prédire le développement d'une pneumonie après traitement par chimiothérapie. Au total leur étude porte sur 206 patients atteints de CBC, mais aucun patient n'avait de détection positive de *Pj* lors de l'évaluation initiale. Après chimiothérapie, 12 parmi les 47 patients ayant développé une pneumonie ont une PCR *Pj* positive sur LBA, ce qui sous-entend qu'il n'y a pas de corrélation entre l'organisme initialement isolé et celui retrouvé lors de la pneumonie. (105) Togashi et al. ont également cherché à déterminer si la colonisation à *Pj* chez les patients atteints d'un CBC avancé pouvait conduire au développement d'une PCP. Ils ont analysé des échantillons de lavage buccal et évalué rétrospectivement les patients atteints de PCP en analysant leurs coupes de tissus pulmonaires obtenues à la suite du diagnostic de CBC. Aucun des 4 patients ayant développé une PCP au cours d'un CBC de stade avancé, ni aucun des 47 patients de l'étude, n'était colonisé par *Pj* avant le diagnostic de CBC. (106)

1.7. Transplantation pulmonaire

La PCP est un problème clinique courant dans le cadre de la transplantation d'organes chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur pour prévenir le rejet de greffe. Les receveurs de greffe cœur-poumon et poumon sont particulièrement exposés aux infections pulmonaires en raison de l'immunosuppression systémique plus intensive et du fait que les mécanismes de défense dans le poumon transplanté peuvent être altérés par l'incompatibilité tissulaire et les effets de la chirurgie.

En 1999, l'incidence était de l'ordre de 15 à 43% chez les patients transplantés pulmonaires et jusqu'à 88% en l'absence de prophylaxie. Dans l'étude de Kramer et al., un quart des patients receveurs de greffe pulmonaire n'ayant pas reçu de prophylaxie anti-*Pj* ont développé une forme clinique de PCP comparativement à aucun patient ayant reçu du TMP/SMX. (107)

L'étude rétrospective de Delbove et al. rapporte un taux d'incidence annuel de PCP de 2,7 pour 1000 patients par an en France dans la population transplantée pulmonaire. Au moment de la PCP, 65% des patients des 47 patients inclus n'étaient pas sous prophylaxie et 55% des patients ont par la suite été hospitalisés en soins intensifs pour défaillance d'organe. La mortalité était de l'ordre de 15% à 28 jours et 23% à 90 jours post-transplantation pulmonaire, mais n'était pas liée à la prophylaxie primaire au moment du diagnostic, la corticothérapie et les molécules immunosuppressives. Elle était associée à une diminution du VEMS, un traitement par évérolimus, à une co-infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou fongique (*Aspergillus* sp.). Fait intéressant, un patient de leur cohorte a développé une PCP au 7^{ème} jour post-transplantation pulmonaire, ce qui laisse supposer d'une colonisation préalable, et plaide en faveur d'une prophylaxie précoce. (108)

La prophylaxie précoce semble réduire considérablement le risque de PCP au cours de la première année de transplantation et est recommandée à vie pour les receveurs de greffe pulmonaire d'après les directives de l'American Society of Transplantation.

Hosseini et al. ont réalisé une étude multicentrique comprenant 8 centres de transplantation et ont recruté 53 cas de PCP et 209 témoins, dont 5 cas de transplantation pulmonaire. La PCP est survenue au-delà de 12 mois après toute transplantation dans 81% des cas dont 64% ont des

patients ont nécessité une admission en unité de soins intensifs et 52,8% ont eu une ventilation mécanique. L'échec de greffe est survenu dans 37,6% des cas et 27% patients sont décédés. La PCP survenait principalement chez les patients co-infectés par le cytomégalovirus (CMV) ou ayant subi un rejet de greffe et est d'ailleurs associée à une perte importante de greffon. Tous les patients ont reçu un traitement par TMP/SMX et 20 patients au total ont fait un rejet aigu de greffe (38%) mais le rejet de greffe ne concernait pas les patients transplantés pulmonaires. Le rejet de greffe à la suite à la PCP est dû à de multiples facteurs contributifs tels que des lésions organiques, un traitement néphrotoxique, une réduction de l'immunosuppression et des effets indésirables du TMP/SMX. Plus de 25% des patients atteints de PCP post-transplantation sont décédés dans les suites. (109)

Faul et al. ont rapporté la possibilité d'infections pulmonaires asymptomatiques à *Pj* récidivantes sous prophylaxie. En effet, une infection à *Pj* a été diagnostiquée 2 fois chez un patient transplanté cœur-poumon depuis 15 ans, en 1995 et en 1998 sur LBA malgré la poursuite de la prophylaxie orale par TMP/SMX et en l'absence de lymphopénie, de détérioration de la fonction pulmonaire et d'hypoxémie. (110)

II. Analyse épidémiologique de *Pneumocystis jirovecii* à l'AP-HM de 2014 à 2021

2.1. Objectifs

L'objectif principal de cette analyse épidémiologique rétrospective est de décrire les caractéristiques des patients atteints de maladie pulmonaire chronique positifs à *Pj* dans les prélèvements pulmonaires.

Un cas positif a été défini comme un résultat de PCR *Pj* positif provenant d'un échantillon des voies respiratoires, comprenant : écouvillons de gorge, écouvillons et aspirations naso-pharyngés, crachats, aspirations bronchiques et LBA.

Deux groupes ont été créés :

- Patients ayant une colonisation des voies respiratoires à *Pj* en l'absence d'arguments cliniques et radiologiques en faveur d'une infection ;
- Patients ayant une infection pulmonaire à *Pj*.

La distinction entre PCP et colonisation pulmonaire par *Pj* ne s'est pas faite sur la seule base des résultats de PCR. L'ensemble du dossier médical du patient a pu être consulté sur le logiciel aXigate®.

Le statut de colonisation a été défini par :

- Présence d'une PCR *Pj* positive sur prélèvement respiratoire,
- Absence de critères cliniques, biologiques et radiologiques en faveur d'une PCP,
- Absence de traitement spécifique anti-*Pj* (TMP/SMX).

La classification en statut d'infection a été s'est basée essentiellement sur la conclusion du staff médical dans le dossier du patient sur les arguments suivants :

- Cliniques : présence de symptômes respiratoires et/ou de fièvre,

- Radiologiques : présence d'images en verre dépoli, de syndrome interstitiel bilatéral,
- Biologiques : élévation des LDH ; diminution de la pression artérielle en oxygène,
- Mise en route d'un traitement spécifique par TMP/SMX.

Les échantillons pulmonaires provenaient soit d'un diagnostic dans le cadre de l'investigation de symptômes pulmonaires ou de la fièvre, soit d'un bilan de routine lors du suivi de la pathologie pulmonaire sous-jacente. Les informations médicalement pertinentes suivantes ont été compilées à l'aide du logiciel aXigate® : informations démographiques générales, pathologies sous-jacentes (pulmonaires et non pulmonaires), présentation clinique et radiologique, co-infections microbiologiques, statut VIH et traitement par TMP/SMX. L'ensemble de ces données ont été anonymisées dans les annexes 1 et 2.

La mortalité liée à *Pj* a été définie comme la survenue du décès dans les 60 jours suivants la détection de *Pj* au niveau respiratoire et la présence de symptômes évocateurs de PCP avec ou sans traitement spécifique par TMP/SMX.

L'objectif secondaire est de décrire les caractéristiques des patients dont la détection de *Pj* était simultanément associée à une exacerbation de leur maladie pulmonaire chronique sous-jacente, d'après les données du dossier médical. Pour cela 2 sous-groupes de la catégorie des patients avec colonisation ou avec infection ont été créés :

- Patients sans exacerbation,
- Patients avec exacerbation de la maladie pulmonaire chronique.

Le statut d'exacerbation de la maladie respiratoire a été défini sur la base des critères de Fuchs et al. rassemblés dans les annexes 3 et 4. (59) (partie II 1.2.)

2.2. Matériels et méthodes

2.2.1. Lieu de l'étude

Le site de l'analyse épidémiologique est l'hôpital universitaire de la Timone à Marseille. Les patients ont été pris en charge dans différents services tels que pédiatrie, réanimation, pneumologie, urgences vitales et oncologie. L'analyse épidémiologique a été réalisée entre le 1^{er} janvier 2014 et le 20 décembre 2021 sur une cohorte incluant adultes et enfants de moins de 18 ans.

2.2.2. Critères de l'étude

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- PCR *Pj* négative
- Demandes extérieures à l'AP-HM (absence de données clinico-radiologiques)

Les critères d'inclusion de l'étude sont les suivants :

- Enfant (0 à 18 ans) ; adulte (18 ans et plus) et,
- Maladie pulmonaire chronique : asthme, BPCO, sarcoïdose pulmonaire, carcinome broncho-pulmonaire, greffe pulmonaire, insuffisance respiratoire chronique, fibrose pulmonaire, dysplasie broncho-pulmonaire, maladie des membranes hyalines.

Afin d'étudier les caractéristiques des patients avec maladies pulmonaire et détection de *Pj* et de relier l'effet de *Pj* à l'exacerbation ou non de la maladie pulmonaire, nous avons exclu les patients présentant d'autres pathologies connues pour être associées à un risque accru de PCP.

Les critères d'exclusion sont les suivants : patients présentant une ou des autres pathologies associées connues comme facteurs de risques de pneumocystose :

- Cancers solides et hématologiques
- Greffe d'organes solides (rein, cœur, foie) et de moelle osseuse
- Mucoviscidose non greffé pulmonaire
- Nodules pulmonaires, abcès pulmonaires

- Maladie auto-immune systémique
- Tuberculose
- VIH
- Déficit immunitaire
- Cardiopathie
- Maladie héréditaire
- Hépatopathie, néphropathie, hémopathie non maligne

2.2.3. Traitement en laboratoire

L'ADN de *Pj* a été extrait des échantillons respiratoires à l'aide de la technologie NucliSens™ EasyMAG™ (Biomérieux, Marcy-L'Étoile, France).

La réaction de PCR a été réalisée à l'aide du 480 Probes Master kit (Roche Diagnostics, Meylan, France). L'amplification par PCR a ciblé le gène de l'ARN ribosomique de la grande sous-unité mitochondriale à l'aide de l'amorce directe pAZ102-H

(5'-GTGTACGTTGCAAAGTACTC-3'), de l'amorce inverse pAZ102-E

(5'-GATGGCTGTTTCCAAGCCCA-3') et d'une sonde d'hydrolyse de type TaqMan

(6FAM-TCTGGGCTGTTTCCCTTTCGACT) sur l'automate LC480 ROCHE.

Un résultat de cycle supérieur à 40 est considéré comme négatif et inférieur à 40 comme positif. Tout résultat positif a été contrôlé. Un témoin négatif (eau), un témoin positif (ADN plasmidique) contenant la séquence cible et des témoins d'extraction (gène de l'albumine) ont été inclus dans chaque essai.

2.3. Résultats

2.3.1. Dans la population globale (N=284)

Durant la période de 2014 à 2021, 335 patients ont eu au moins une PCR positive à *Pj* sur échantillon respiratoire, soit un taux de positivité équivalent à 5,2% des demandes de recherche de *Pj* à l'IHU dont 284 provenaient de patients hospitalisés à l'AP-HM.

L'âge moyen des 284 patients est de 54 ans (tranche d'âge : 2 mois - 96 ans) dont la répartition selon les tranches d'âges est représentée dans la figure suivante (figure 20).

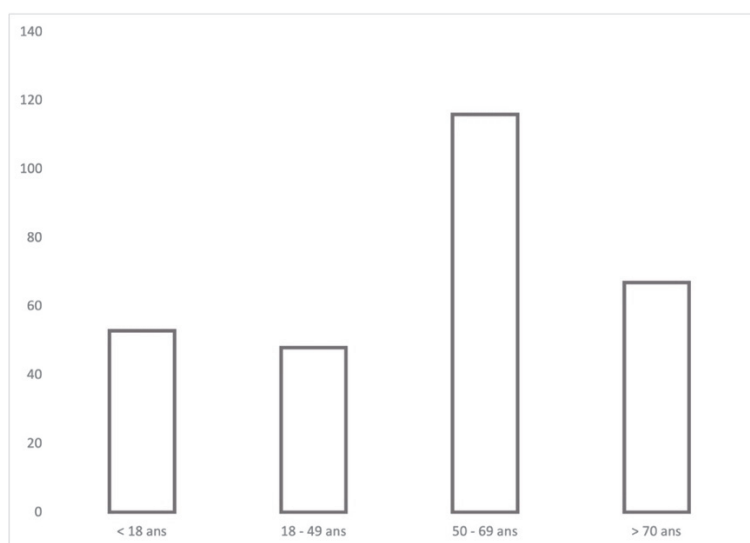


Figure 20 : Répartition des 284 patients positifs à *Pneumocystis jirovecii* selon leur tranche d'âge (étude AP-HM de 2014-2021)

Le sexe ratio Homme/Femme (H/F) est de 1,8 et la mortalité est de 31,7% soit 90 patients avec une majorité de patients de sexe masculin : 29 femmes et 61 hommes. Le délai de mortalité après détection de *Pj* est de 1 à 52 jours.



Figure 21 : Répartition des patients positifs à *Pneumocystis jirovecii* et décédés en fonction du sexe

Concernant les maladies sous-jacentes retrouvées chez ces patients *Pj* positifs, les maladies respiratoires chroniques, les cancers et les greffes représentent les 3 pathologies les plus fréquentes. Nous allons spécifiquement nous intéresser à la catégorie des maladies respiratoires chroniques par la suite.

PATHOLOGIES (au moment du test)	n
Maladies respiratoires chroniques	85
Hémopathies	53
Greffes d'organes solides / moelle	44
Cancers solides	33
Maladies auto-immunes	33
Patients atteints par le VIH	30
Cardiopathies	15
Déficits immunitaires	10
Hépatopathies	5
Néphropathies	4
Tuberculose	4
Maladies génétiques	3
Non renseignée	3

*Tableau 4 : Répartition de l'ensemble des pathologies sous-jacentes des 284 patients ayant une PCR *Pneumocystis jirovecii* positive*

2.3.2. Dans la population adulte atteinte de maladie respiratoire chronique (n=45)

Parmi les 284 patients de l'AP-HM ayant eu au moins une PCR *Pj* positive, 85 patients adultes ont une maladie pulmonaire chronique sous-jacente. Les patients ayant une maladie pulmonaire chronique et d'autres pathologies fréquemment associées à *Pj* ont été exclus (voir critères de l'étude 2.2.2) : il reste donc 45 patients adultes ayant une PCR *Pj* positive et une maladie respiratoire chronique (annexe 1). Le sexe ratio H/F est de : 2,2 (31 hommes ; 14 femmes).

Les maladies pulmonaires les plus fréquemment représentées sont le carcinome broncho-pulmonaire (33%), la greffe pulmonaire (24%) et la sarcoïdose (20%).

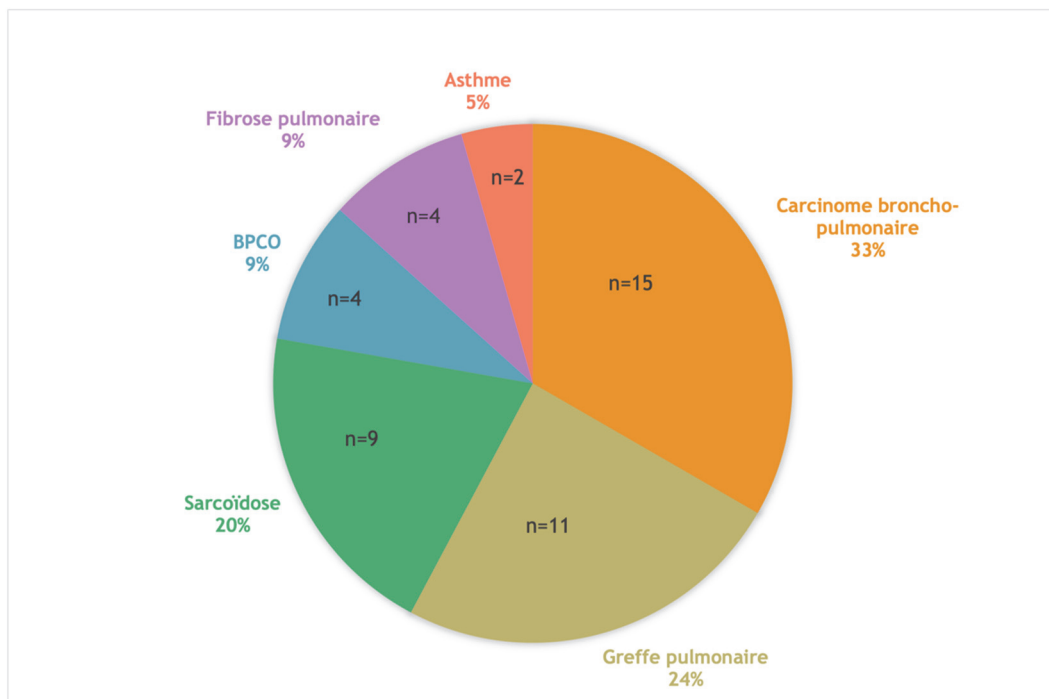


Figure 22 : Pathologies pulmonaires chez les patients adultes ayant une PCR *Pneumocystis jirovecii* positive

Parmi les patients greffés pulmonaires, 5 patients ont été greffés pour BPCO, 4 patients pour mucoviscidose, 1 patient pour fibrose pulmonaire et 1 patient pour histiocytose langheransienne.

La mortalité globale est de 26,6%. Parmi les patients décédés, 63,6% ont reçu un traitement spécifique par TMP/SMX.

2.3.2.1. Patients adultes pour lesquels la détection de *Pj* a été considérée comme une colonisation des voies respiratoires (n=26)

Les maladies pulmonaires les plus fréquemment retrouvées chez les patients colonisés sont : sarcoïdose pulmonaire (34%), carcinome broncho-pulmonaire (27%) et greffe pulmonaire (19%).

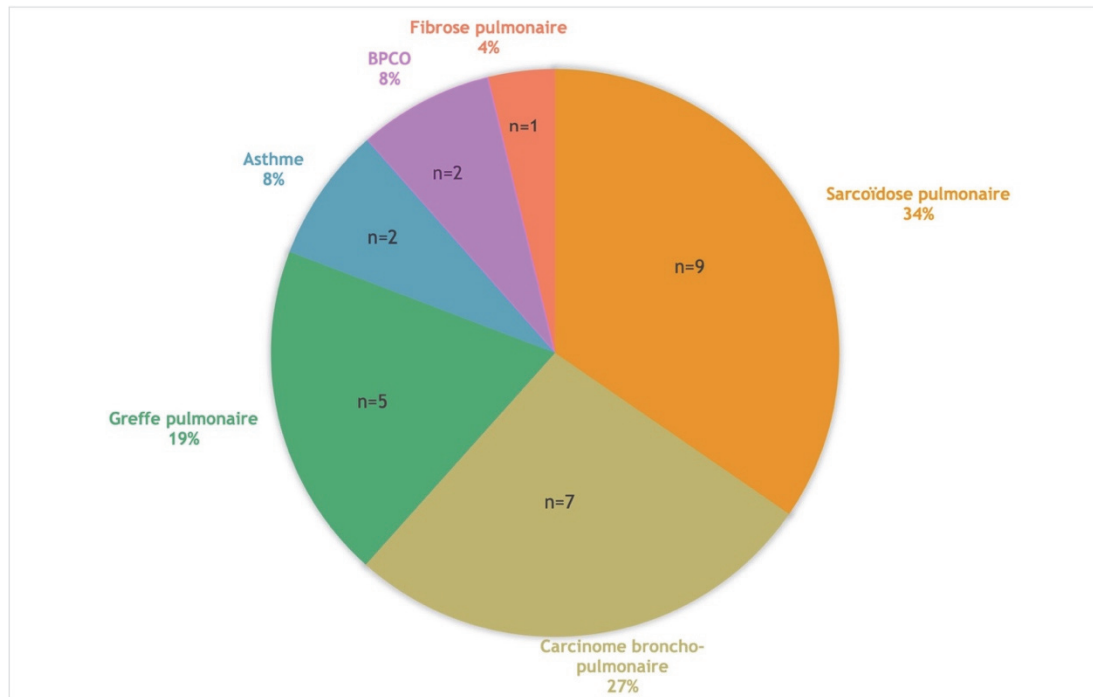


Figure 23 : Ensemble des pathologies pulmonaires des 26 patients colonisés à *Pneumocystis jirovecii*

Dans le groupe des patients colonisés à *Pj*, on retrouve 2 sous-groupes :

- 15 patients stables (57,7%) sur le plan respiratoire (sans exacerbation),
- 11 patients (42,3%) présentant une exacerbation de leur maladie pulmonaire chronique.

Parmi les 15 patients n'ayant pas eu d'épisode d'exacerbation de leur pathologie pulmonaire : 12 patients ont été testés dans le cadre d'un bilan de routine de la pathologie pulmonaire et 3 patients dans le cadre d'un bilan étiologique de complications non liées à la pathologie pulmonaire (accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale aiguë et hyperéosinophilie). Aucun décès n'a été rapporté dans ce groupe.

Parmi les 11 patients ayant présenté une exacerbation, aucun n'a reçu de traitement spécifique. Pour autant, ces patients ont eu un score supérieur ou égal à 4 sur 12 des critères de Fuchs et al.

ce qui permet de les considérer dans le groupe « avec exacerbation » (annexe 3). Ces patients ont présenté une détresse respiratoire aiguë sur carcinome broncho-pulmonaire (n=5), greffe pulmonaire pour mucoviscidose (n=2), BPCO (n=2), asthme (n=1) et dilatation des bronches (n=1). La mortalité dans le groupe des patients colonisés à *Pj* ayant présenté une exacerbation est de 36,4%.

En termes de co-infections respiratoires, 90% des patients ayant exacerbé avaient une co-infection respiratoire contre 46,6% des patients n'ayant pas exacerbé. Sur les 26 patients colonisés, il s'agissait de virus (n=11), de bactéries (n=19), et de champignon (n=2). Parmi les virus, 19,2% des patients colonisés étaient co-infectés par le CMV et 4 patients sur 5 ont présenté une exacerbation.

2.3.2.2. Patients adultes pour lesquels la détection de *Pj* a été considérée comme une infection pulmonaire (n=19)

La cohorte des patients atteints de PCP sur maladie pulmonaire chronique comporte 19 patients dont 16 (84,2%) ont présenté une exacerbation, ce qui représente le double des patients colonisés (42,3%). Les principales manifestations cliniques, selon le score de Fuchs et al. étaient : fièvre, difficulté respiratoire avec dyspnée accrue, douleur thoracique et modifications radiologiques en faveur d'une infection. Les pathologies pulmonaires sous-jacentes des patients étaient :

- Carcinome broncho-pulmonaire : n=6 ; 37,5%
- Greffe pulmonaire n=5 ; 31,3%
- Fibrose pulmonaire : n=3 ; 18,8%
- BPCO : n=2 ; 12,5%

Parmi les 16 patients qui ont présenté une exacerbation, 13 ont eu un syndrome de détresse respiratoire aiguë au cours de l'exacerbation. La mortalité est de 43,8% (7 patients sur 16) dont 6 sont décédés dans les suites de l'exacerbation à *Pj* et ce malgré le traitement spécifique TMP/SMX. 37,5% des patients étaient co-infectés au niveau respiratoire : virus (n=6) dont 4 patients CMV positif, bactéries (n=4) et champignons (n=4).

Seuls 3 patients (15,8%) n'ont pas eu d'exacerbation mais ont présenté des symptômes respiratoires légers (moins de 4 critères sur 12). Aucun de ces patients n'est décédé. Un seul patient (greffé pulmonaire) était co-infecté au niveau respiratoire par le CMV au moment du test.

		PNN (G/L) (moyenne)	Lymphocytes (G/L) (moyenne)	LDH (UI/L) (moyenne)	PO₂ (mmHg) (moyenne)
Colonisation n=26	Sans exacerbation n=15	2,6-7 (6,65)	0,33-3,5 (1,5)	162-777* (368)	NR
	Avec exacerbation n=11	0,83-16 (6,5)	0,17-3,4 (1,5)	147-570 (300)	72-161 (110)
Infection n=19	Sans exacerbation n=3	4,6-12 (6,8)	0,8-1,2 (1)	269-311 (290)	60
	Avec exacerbation n =16	2-14,5 (7)	0,08-5 (1,5)	151-2139 (428)	55-144 (88)

*Tableau 5 : Données biologiques (valeurs minimales, maximales et moyennes) des taux de PNN, lymphocytes, LDH et PO₂ sanguins chez les patients adultes colonisés et infectés à *Pneumocystis jirovecii*, avec et sans exacerbation*

(NR : non renseigné ; * ictère cholestatique chez greffé pulmonaire ; G/L : Giga par litre ; mmHg : millimètre de mercure ; UI/L : unités internationales par litre)

2.3.3. Dans la population pédiatrique atteinte de maladie respiratoire chronique (n=10)

Parmi les 284 patients de l'AP-HM ayant eu au moins une PCR *Pj* positive, 10 patients âgés de moins de 18 ans ont une maladie pulmonaire chronique (annexe 2).

L'âge moyen est de 9,7 mois (2 mois - 3 ans) et le sexe ratio H/F de 1. La mortalité est de 10% (soit 1 enfant).

2.3.3.1. Patients pédiatriques pour lesquels la détection de *Pj* a été considérée comme une colonisation des voies respiratoires (n=6)

L'âge moyen des enfants colonisés à *Pj* est de 6 mois. Le motif de détection de *Pj* le plus fréquent est lié au suivi de la maladie pulmonaire :

- Maladie des membranes hyalines (n=2),
- Bronchiolite (n=2),
- Recherche de malformation dans le cadre d'un antécédent d'asthme viro-induit (aucun renseignement disponible dans le dossier) (n=1),
- Encombrements réguliers (n=1).

Aucun enfant colonisé à *Pj* n'a présenté d'épisode d'exacerbation de sa pathologie pulmonaire sous-jacente et n'a été traité par TMP/SMX pour la détection de *Pj*. 3 enfants sur 6 étaient co-infectés au niveau respiratoire (soit 50%) par des virus (n=2) et bactéries (n=3).

2.3.3.2. Patients pédiatriques pour lesquels la détection de *Pj* a été considérée comme une infection pulmonaire (n=4)

Tous les enfants du groupe PCP ont présenté des signes d'infection pulmonaire et ont exacerbé leur pathologie pulmonaire sous-jacente :

- Maladie des membranes hyalines sur prématurité (n=3),
- Asthme persistant (n=1).

Trois enfants sur 4 ont reçu un traitement spécifique par TMP/SMX. Un enfant est décédé d'un arrêt cardiorespiratoire à l'arrivée aux urgences, dont la détection de *Pj* a été réalisée en post-

mortem sur biopsie pulmonaire. De plus, 3 enfants sur 4 (soit 75%) étaient co-infectés au niveau respiratoire lors de l'exacerbation : virus (n=5), bactéries (n=3).

		PNN (G/L) (moyenne)	Lymphocytes (G/L) (moyenne)	LDH (UI/L) (moyenne)	PO₂ (mmHg) (moyenne)
Colonisation n=6	Sans exacerbation	2,2-2,54 (2,4)	1,7-13 (7,4)	NR	NR
Infection n=4	Avec exacerbation	1,7-5,5 (3,6)	5,2-6,1 (5,6)	382	NR

*Tableau 6 : Données biologiques (valeurs minimales, maximales et moyennes) des taux de PNN, lymphocytes, LDH et PO₂ sanguins chez les patients enfants colonisés et infectés à *Pneumocystis jirovecii*, avec et sans exacerbation*

PARTIE III : Protocole de recherche clinique

I. Introduction

Cette troisième partie consiste en la description de la mise en place d'un protocole de recherche clinique entre le laboratoire de Parasitologie-Mycologie du Professeur Stéphane RANQUE à l'IHU Méditerranée Infection et le service de Pneumologie de l'hôpital de Nord du Professeur Pascal CHANEZ.

La réalisation de l'étude est supervisée par le docteur Coralie L'OLLIVIER, Maître de Conférence Hospitalo-Universitaire au laboratoire de Parasitologie-Mycologie.

Cette démarche consiste à mettre en place un protocole de recherche impliquant la personne humaine de type 3. C'est une étude prospective, transversale, monocentrique exploratoire, observationnelle, descriptive et comparative.

La détection de *Pj* rapide, précoce et non invasif dans la prise en charge systématique des patients atteints de maladie pulmonaire chronique viserait à prédire la détérioration ou la décompensation de la maladie pulmonaire sous-jacente.

L'étude repose sur la combinaison d'une RT-PCR pour *Pj* sur Dental Rolls et le dosage sérique du (1→3)β-D-glucane chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques.

II. Objectifs

L'objectif primaire de ce protocole est de relier la présence de *Pj* dans les voies respiratoires des patients présentant une évolution défavorable ou une décompensation de leur pathologie pulmonaire chronique sous-jacente.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- 1) Valider un test de PCR quantitative en temps réel sur Dental Rolls salivaire pour la détection de *Pj*,
- 2) Comparer ce test au dosage du BDG sérique qui permet de détecter les infections et le portage asymptomatique.

III. Hypothèses

L'hypothèse est que la détection de *Pj* dans les voies respiratoires est associée à l'évolution défavorable ou à la décompensation de la maladie pulmonaire chronique. Le dépistage systématique de *Pj* lors d'une consultation de suivi de ces patients permettrait de les suivre sur plusieurs mois et de monitorer leur fonction respiratoire, le cas échéant, une détérioration de celle-ci. Le dépistage sera réalisé à l'aide des techniques de routine du laboratoire de Parasitologie de l'IHU (PCR sur échantillon respiratoire et microscopie par fluorescence) et seront réalisés en plus le dosage du BDG sérique et la PCR salivaire qui seront prélevés lors de la consultation.

IV. Matériels et méthodes

4.1. PCR salivaire sur Dental roll

L'échantillonnage oral peut être particulièrement utile pour les patients ne pouvant pas subir des procédures plus invasives comme la fibroscopie bronchique avec LBA.

L'utilisation de rinçages oraux pour la détection d'ADN de *Pj* par PCR a été étudiée par Larsen et al., en particulier chez les patients infectés par le VIH ou immunodéprimés par d'autres conditions. Sur 108 patients VIH présentant des symptômes de PCP, 82% ont été confirmés comme ayant une PCP par microscopie directe sur échantillon de LBA. Des échantillons de lavage oro-pharyngés, obtenus par lavage gargarisant avec 10 mL de solution saline stérile pendant 60 secondes, ont été obtenus et la sensibilité a été de 88% avec une spécificité de 85%

par rapport à la microscopie directe sur LBA. (111) De plus, Gotteris et al. ont examiné 36 patients immunodéprimés avec une PCP cliniquement suspectée, dont 15 patients ont été diagnostiqués et traités pour PCP. Ils ont recueilli des échantillons de lavage oro-pharyngé par gargarisme de 30 secondes et la PCR a révélé une sensibilité de 100% et une spécificité de 85,7%. Les résultats sont encourageants pour l'utilisation d'échantillons oraux pour le diagnostic de PCP dans les situations où les échantillons de LBA ne sont pas facilement disponibles. (112)

Le Dental Rolls est un rouleau salivaire en coton très absorbant, facile à utiliser, rapide, auto-réalisable et adapté aux adultes et aux enfants. Des études ont été réalisées avec succès dans le diagnostic du Sars-CoV2 (non publiée) grâce à ce dispositif mâché pendant 30 secondes permettant de récupérer un assez large volume de salive.



Figure 24 : Dental Roll

4.2. Dosage du BDG sérique

Toute autre infection exclue, le dosage du BDG sérique présente une excellente sensibilité dans le diagnostic de la PCP (94% chez les patients VIH et 86% chez les non-VIH). (47)

Ce test repose sur une prise de sang et est considéré comme un élément complémentaire du diagnostic de PCP dans les recommandations EORTC sur les infections fongiques invasives. Il a donc un intérêt de screening en particulier dans les situations où une maladie grave empêche un diagnostic par procédures invasives. (35)

V. Résultats attendus

Les données obtenues permettront de relier la présence respiratoire de *Pj* comme facteur de risque de détérioration ou de décompensation de la maladie pulmonaire chronique sous-jacente.

L'assemblage des données quantitatives de PCR salivaire et de BDG sérique permettra de classer les patients selon 2 statuts : colonisation ou infection. Des examens complémentaires tels qu'une fibroscopie et LBA ou de l'imagerie pourront être pratiqués à l'initiative du clinicien en cas de potentiel risque afin de limiter l'exacerbation induite par le portage de *Pj*. Le diagnostic proposé systématiquement en consultation de suivi en Pneumologie, offrira une prise en charge précoce et adaptée au patient.

Discussion

Pj est un agent pathogène opportuniste omniprésent dans la population, appartenant au règne des champignons. La primo-infection a lieu le plus souvent lors de la petite enfance, car jusqu'à 95% des enfants de moins de 4 ans ont des anticorps spécifiques contre *Pj*. (18) L'exposition chez l'individu sain passe le plus souvent inaperçue mais peut se manifester par une maladie pulmonaire grave chez les individus immunodéprimés. La PCP est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients gravement immunodéprimés notamment par le VIH, dont l'infection définit le stade de SIDA. Depuis l'introduction de nouvelles thérapeutiques cytotoxiques, telles que les chimiothérapies, les radiothérapies et les biothérapies, l'incidence des cas de PCP dans la population immunodéprimée non-VIH est en constante augmentation et le pronostic est bien souvent plus sombre. (2)

Face à l'incidence des cas de PCP ou de simple colonisation chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques, notre travail a été dans un premier temps de retracer l'histoire de *Pj* afin de mieux comprendre la physiopathologie et les mécanismes immunologiques engendrés dans les voies respiratoires. Les données de la littérature sur *Pj* sont en grande partie issues d'études réalisées chez l'animal. En effet, les connaissances actuelles et le diagnostic sont entravés par l'impossibilité de cultiver le pathogène *in vitro* et la positivité inconstante en microscopie, notamment du fait de faibles charges fongiques pulmonaires chez les patients non-VIH. La physiopathologie de l'infection à *Pj* est complexe, il est largement admis que les constituants de la paroi de *Pj* font intervenir des mécanismes de l'immunité cellulaire humorale et adaptative de l'hôte à l'origine d'une réaction inflammatoire excessive permettant la clairance du pathogène.

Le diagnostic de PCP repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques. Les nouvelles techniques ultrasensibles de PCR en temps réel ainsi que le dosage du BDG sérique permettent de détecter *Pj* au stade de la colonisation des voies respiratoires. Cette colonisation est définie par la détection positive de *Pj* par les techniques précédemment citées, en l'absence de signes cliniques ou radiologiques évoquant une infection. Les individus immunocompétents sont susceptibles d'héberger le pathogène au niveau pulmonaire car celui-ci est capable de développer des stratégies efficaces pour échapper au système immunitaire,

notamment via des modifications de ses glycoprotéines de surface et une altération de la qualité du surfactant pulmonaire. L'exposition à *Pj*, à plus ou moins long terme, peut causer des troubles immunologiques à l'origine d'une inflammation pulmonaire susceptible de mimer voire de contribuer au développement ou à la détérioration d'une maladie pulmonaire chronique.

Les données de la littérature révèlent que la colonisation des voies respiratoires à *Pj* est un phénomène non négligeable observé chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique sous-jacente (6 à 40% selon les études) dont le risque majeur, lié à l'inflammation excessive, est la détérioration de l'architecture pulmonaire. La prévalence de la colonisation à *Pj* diffère selon la pathologie respiratoire sous-jacente. Les patients atteints de BPCO sont les plus exposés avec une fréquence allant de 16 à 55% selon les études (3), suivis par les patients atteints de maladies interstitielles (37,8%), les patients asthmatiques (20%) et les patients atteints de sarcoïdose (19%). (72) (94)

En effet, *Pj* favorise plusieurs caractéristiques pathologiques liées à l'asthme telles que l'augmentation de l'inflammation Th2, de la production de mucus, le remodelage des voies respiratoires et le recrutement des éosinophiles. (92) *Pj* joue un rôle à la fois dans la physiopathologie et dans l'exacerbation de l'asthme et l'utilisation du traitement spécifique anti-*Pj* (TMP/SMX) montre une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction du taux d'exacerbation dans l'asthme. (69)(113)

Concernant la BPCO, *Pj* est responsable d'une majoration d'infiltrats interstitiels de cellules inflammatoires, d'hyperplasie diffuse, d'œdème interstitiel ainsi que d'une augmentation des taux de MMP et d'HSP-27 sériques et pulmonaires. L'ensemble de ces découvertes soutiennent la théorie selon laquelle la colonisation par *Pj* est impliquée dans l'hypothèse du « cercle vicieux » de la BPCO qui perpétue une réponse inflammatoire et le remodelage pulmonaire. Elle est associée à une grave obstruction des voies respiratoires, indépendamment du tabagisme mais est plus fréquente chez les fumeurs et les patients atteints de BPCO sévère. La présence de *Pj* dans les poumons, même à de faibles niveaux, produit des modifications inflammatoires similaires à celles observées dans la BPCO. (87) *Pj* est susceptible d'être un spectateur innocent et peut contribuer à la pathogenèse et à l'évolution de la maladie par la régulation à la hausse des ligands des chimiokines et des lymphocytes Th1 contribuant à la progression de la BPCO.

L'exacerbation correspond à l'accentuation des symptômes de la maladie pulmonaire et se manifeste le plus souvent par une difficulté respiratoire avec dyspnée accrue, toux et fièvre,

associées à des images radiographiques en faveur d'une infection pulmonaire. La survenue est fréquemment brutale pouvant se traduire par un syndrome de détresse respiratoire aiguë fébrile et peut nécessiter une prise en charge en réanimation (dans 35% des cas) avec mise en place d'un système de ventilation mécanique. Une prise en charge précoce est indispensable notamment par l'administration de corticoïdes systémiques.

Afin d'étudier la prévalence de l'exacerbation de la maladie pulmonaire liée à la colonisation par *Pj*, nous avons réalisé une étude épidémiologique à l'AP-HM de 2014 à 2021. Nous nous sommes basés sur les critères d'exacerbation de Fuchs et al. (1994) afin de déterminer le risque d'exacerbation pour chaque patient et défini 2 groupes : colonisation / infection puis 2 sous-groupes dans chaque groupe : avec exacerbation / sans exacerbation. (59)

Dans notre cohorte de 55 patients (45 adultes et 10 enfants de moins de 18 ans), le statut de colonisation des voies respiratoires est plus fréquent que le statut infection (58% versus 41,2%). Les maladies pulmonaires les plus fréquemment associées à une détection de *Pj* étaient : carcinome broncho-pulmonaire (33%), greffe pulmonaire (24%), sarcoïdose (20%), BPCO (9%), fibrose pulmonaire (9%), asthme (5%). Nous avons pu observer que 11 adultes sur 26 colonisés versus 16 adultes sur 19 infectés ainsi que 4 enfants sur 10 ont présenté une exacerbation de leur maladie pulmonaire chronique au moment de la détection de *Pj* dans leurs voies respiratoires. Au total, 60% des patients adultes et 40% des patients enfants ont présenté une exacerbation.

Tous les patients du groupe infecté ont reçu un traitement spécifique anti-*Pj*. La mortalité est élevée (43,7%) chez l'adulte dont 6 décès peuvent être imputés à *Pj*. Aucun des patients du groupe colonisé n'a reçu de traitement spécifique, la mortalité est tout de même élevée (36,4%) et 3 décès peuvent également être imputés à *Pj*. Ces patients présentaient pourtant 4 critères sur 12 de Fuchs et al. ce qui aurait pu amener les cliniciens à mettre en place un traitement anti-*Pj*. Parmi les enfants, un seul n'a pas reçu de traitement car la détection de *Pj* était post-mortem. Les 3 autres enfants ont reçu un traitement spécifique et ont évolué favorablement.

En termes de co-infection, 26 adultes (57,8%) et 6 enfants (60%) avaient une détection concomitante d'un autre pathogène dans leur prélèvement respiratoire (annexes 1 et 2) : des bactéries (*S. aureus*, *S. pneumoniae* etc.), des virus (CMV, rhinovirus, virus respiratoire syncytial etc.) et des champignons (*A. fumigatus*, *F. proliferatum* etc.). La co-infection était significativement plus élevée chez les patients ayant exacerbé (90% chez les adultes, 75% chez les enfants) que chez ceux n'ayant pas exacerbé (44% chez les adultes, 50% chez les enfants). Sur l'ensemble des patients, 10 soit 18,2% étaient co-infectés par le CMV et 80% de ceux-ci ont exacerbé. Korkmaz et al. ont constaté que le développement d'un syndrome de détresse

respiratoire aiguë et la nécessité de ventilation mécanique sont plus fréquents dans le groupe de co-infection par le CMV et une analyse de 5 articles a révélé qu'une charge d'ADN de CMV plus élevée dans le LBA était positivement associée à une mortalité plus élevée. (114)(115) Des études supplémentaires seraient nécessaires afin de mieux appréhender la question de l'exacerbation et des co-infections associées à la détection de *Pj*.

Tous les patients infectés et les patients colonisés à *Pj* ayant exacerbé, avaient des traitements immunosuppresseurs associés à leur pathologie pulmonaire chronique, tels que les anti-rejets pour la greffe pulmonaire (ciclosporine, tacrolimus), la radio-chimiothérapie pour les carcinomes broncho-pulmonaires, l'immunothérapie (nivolumab) pour la fibrose pulmonaire ainsi que les corticoïdes inhalés ou oraux pour l'asthme ou la BPCO. Sy et al. ont démontré que l'utilisation de corticostéroïdes inhalés augmente la susceptibilité aux infections opportunistes, notamment chez les personnes immunodéprimées, et peut favoriser la PCP. (116) De plus, une étude récente réalisée par Maskell et al. chez des patients ayant une maladie pulmonaire sous-jacente a démontré que près d'un patient sur 2 était traité par glucocorticoïdes oraux au long cours et 18% des échantillons de LBA étaient positifs à *Pj*. Nos données coïncident avec celles de la littérature comme quoi l'immunosuppression sous-jacente est un facteur de risque de colonisation de *Pj* voire d'évolution défavorable. (117)

Nous avons également étudié les paramètres biologiques des patients ayant présenté une exacerbation afin de chercher un ou plusieurs marqueurs biologiques. Les taux de PNN, lymphocytes, LDH et PO₂ des groupes colonisés et infectés ont été rassemblés et analysés (annexes 1 et 2, tableaux 5 et 6). Les taux de PNN et de lymphocytes sanguins ne sont pas significativement différents entre les patients colonisés et infectés ainsi que chez les patients avec et sans exacerbation. En revanche, l'analyse a permis de confirmer que les taux de LDH et de PO₂ sanguins sont des paramètres utiles dans le suivi de la maladie et également prédictifs de l'évolution défavorable car les taux de LDH sont plus élevés et les taux de PO₂ plus bas chez les patients ayant exacerbé. Chez les enfants, les taux de PNN et lymphocytes sanguins sont corrélés aux valeurs normales liées à l'âge. Cependant, on ne peut s'exprimer sur les taux de LDH et PO₂, car les analyses n'ont pas été réalisées.

Cette analyse épidémiologique a permis d'identifier la place non négligeable de *Pj* dans les maladies pulmonaires chroniques, alors qu'il n'est pas fréquent de le rechercher car est typiquement associé aux maladies immunosuppressives et une partie des patients de cette

étude est immunocompétente. Cependant, les données de la littérature, basées sur de petites cohortes de patients, et de ce présent travail rapportent des cas d'exacerbation avec détection concomitante de *Pj*. De plus, 60% des patients de cette étude ont présenté une amélioration de leur symptomatologie à la suite d'un traitement spécifique anti-*Pj* par TMP/SMX, ce qui coïncide avec les données de la littérature. (113) (74) Ces données suggèrent une recherche systématique de *Pj* au cours du suivi de ces maladies, afin de prévenir, anticiper ou expliquer une exacerbation et font l'objet de la troisième partie de ce travail.

La dernière partie de ce travail a consisté à mettre au point un protocole de recherche clinique associant le service de Pneumologie de l'hôpital Nord du Professeur CHANEZ et le laboratoire de Parasitologie et Mycologie de l'IHU Méditerranée Infection du Professeur RANQUE. L'élaboration de ce protocole, reposant sur la combinaison d'une PCR salivaire quantitative en temps réel sur Dental Rolls et le dosage sérique du BDG chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques, permettra de mettre en place un travail collaboratif. L'atout majeur sera de réaliser un suivi longitudinal de ces patients, et notamment ceux atteints d'asthme et de BPCO, à l'aide de prélèvements facilement réalisables lors d'une consultation de suivi de la maladie. La fibroscopie avec LBA est réalisée dans le cadre du suivi de ces patients mais non orientée à visé diagnostique microbiologique. Ce type d'échantillon pourra également être inclus dans notre base de données.

L'interprétation des résultats des données préliminaires fera l'objet d'un futur travail. Ces analyses combinées apporteront un réel service puisque leur application en pratique clinique au laboratoire de l'IHU à Marseille permettra d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladie pulmonaire chronique.

*Annexe 1 : Caractéristiques des patients adultes (n=45) de l'étude épidémiologique à l'AP-HM
(2014-2021)*

Numéro patient	Age (année)	Sexe (Masculin/Féminin)	Nature de prélèvement	Pathologie respiratoire	Exacerbation (OUI/NON)	Statut	Co-infections	Imagerie	PNN (G/L)	Lymphocytes (G/L)	LDH (UI/L)	PO2 (mmHg)	BACTRIM (OUI/NON)	Décès (OUI/NON)
1	40	M	aspiration naso-pharyngée	sarcoidose	N	COLONISATION	RAS	NR	2,86	1,44	349	NR	N	N
2	40	F	LBA	sarcoidose	N	COLONISATION	RAS	NR	4,71	1,06	NR	NR	N	N
3	68	M	LBA	fibrose pulmonaire idiopathique	N	COLONISATION	<i>S. pneumoniae</i>	rares nodules en verre dépoli, stabilité de l'atteinte interstitielle pulmonaire bilatérale	5,8	1,3	352	NR	N	N
4	75	H	aspiration naso-pharyngée	fibrose pulmonaire idiopathique	O	INFECTION	CMV, Herpès simplex virus (HSV)	allure infectieuse, syndrome interstitiel bilatéral majeur	14,5	0,6	1166	63	O	O
5	65	H	LBA	fibrose pulmonaire idiopathique	O	INFECTION	RAS	pneumopathie infiltrative diffuse	12,3	1,46	584	63	O	O
6	60	F	LBA	greffe pulmonaire (BPCO) + asthme	O	INFECTION	RAS	syndrome bronchique diffus, pas de lésion pleuro-parenchymateuse d'allure évolutive	7,2	1,2	230	98	O	N
7	50	M	crachat	greffé pulmonaire	N	COLONISATION	<i>E. coli, C.albicans</i>	NR	5,83	0,33	777	NR	N	O
8	53	H	LBA	CBC	O	INFECTION	RAS	verre dépoli évocateur d'un processus infectieux	14,3	1,2	620	57	O	N
9	62	M	pharynx	CBC (BPCO)	N	COLONISATION	<i>H. influenza, K. pneumoniae</i>	opacités parenchymateuses évocatrices d'un élément infectieux, absence de verre dépoli	3,2	1	162	NR	N	N
10	41	H	LBA	greffé pulmonaire (dilatation des bronches)	O	COLONISATION	HSV, CMV douteux, <i>P. aeruginosa, Rhinovirus, Bocavirus, S. aureus</i>	pneumopathie sous pleurale basale droite, nette régression des plages de dépoli	3,6	2,25	155	NR	N	N
11	71	H	LBA	CBC	O	INFECTION	RAS	plages pulmonaires libres	11,9	1,13	668	69	O	N
12	61	H	LBA	CBC	O	COLONISATION	<i>S.aureus, S. pneumoniae, K.pneumoniae</i>	plages de verre dépoli	16	4	NR	130	N	O
13	58	M	LBA	asthme	N	COLONISATION	<i>H. influenza</i>	NR	6,98	3,5	236	NR	N	N
14	56	F	LBA	sarcoidose	N	COLONISATION	<i>T. whipplei, grippe A</i>	NR	NR	NR	NR	N	N	
15	76	H	LBA	CBC	O	COLONISATION	HSV, <i>E. coli, T. whipplei</i>	syndrome bronchique diffus	0,83	0,27	312	161	N	O
16	64	M	crachat	BPCO	N	COLONISATION	RAS	NR	2,6	2,7	NR	NR	N	N
17	37	F	LBA	greffé pulmonaire (mucoviscidose)	O	COLONISATION	<i>Fusarium proliferatum</i>	NR	7	1,42	198	NR	N	N
18	73	H	LBA	CBC	O	INFECTION	CMV	infiltrat du lobe supérieur droit	4	0,8	521	NR	O	N
19	61	H	LBA	greffé pulmonaire (BPCO)	O	INFECTION	NR	NR	NR	NR	NR	NR	O	N
20	72	F	LBA	sarcoidose	N	COLONISATION	RAS	NR	4,7	2,09	NR	NR	N	N
21	62	H	LBA	CBC	O	INFECTION	RAS	NR	9,3	1,5	238	NR	O	O
22	49	F	LBA	greffé pulmonaire (BPCO)	O	COLONISATION	<i>S. pneumoniae, T.whipplei, CMV</i>	NR	3,03	1,05	260	NR	N	N
23	72	F	LBA	CBC	O	COLONISATION	CMV	verre dépoli	3,63	2,61	461	NR	N	N
24	74	H	crachat	BPCO	O	INFECTION	<i>A. fumigatus</i>	NR	5,7	0,67	221	55	O	N
25	59	H	LBA	greffé pulmonaire (BPCO)	O	INFECTION	RAS	pas de foyer visible	9,47	1,04	161	144	O	O
26	34	M	LBA	sarcoidose	N	COLONISATION	RAS	NR	5,6	1,8	NR	NR	N	N
27	71	M	LBA	CBC	N	INFECTION	RAS	NR	12	0,8	NR	NR	O	N
28	64	F	LBA	greffé pulmonaire (fibrose pulmonaire idiopathique)	O	INFECTION	RAS	NR	2,23	2	252	NR	O	N
29	65	H	LBA	asthme	O	COLONISATION	<i>K. pneumoniae</i>	lésions emphysemateuses, syndrome bronchique, micronodules calcifiés d'allure séquellaire	5,7	2,7	NR	97	N	N
30	61	H	LBA	CBC (BPCO)	O	COLONISATION	CMV	NR	10,8	0,17	147	72	N	O
31	52	F	LBA	CBC	O	INFECTION	<i>E.coli, S. aureus</i>	plages de verre dépoli et condensations diffuses bilatérales en faveur d'une cause infectieuse	2	0,08	473	67	O	O
32	59	F	LBA	greffé pulmonaire (BPCO)	N	INFECTION	CMV	opacités alvéolaires pulmonaires bilatérales	4,6	1,24	269	NR	O	N
33	80	M	LBA	CBC	N	COLONISATION	RAS	opacité parenchymateuse du lobe inférieur gauche persistante	4,34	1,44	NR	NR	N	N
34	39	F	LBA	greffé pulmonaire (mucoviscidose)	O	INFECTION	<i>P. aeruginosa, A. hollandicus, CMV</i>	NR	5,2	1,3	224	NR	O	N
35	89	H	crachat	BPCO	O	INFECTION	RAS	syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral, foyer de verre dépoli	13,5	1,63	NR	68	O	N
36	43	M	LBA	sarcoidose	N	COLONISATION	CMV	comblements alvéolaires proximo bilatéraux + épaississement péri broncho vasculaires et nodules	4,3	1,45	NR	NR	N	N
37	52	M	LBA	sarcoidose	N	COLONISATION	<i>T. whipplei</i>	NR	2,9	1,72	164	NR	N	N
38	60	H	LBA	CBC (BPCO)	O	COLONISATION	<i>H. influenza</i>	NR	13,7	1,1	159	NR	N	O
39	74	M	crachat	CBC	N	INFECTION	RAS	foyer de pneumopathie basal droit	6,78	1	311	60	O	N
40	60	F	LBA	sarcoidose	N	COLONISATION	RAS	NR	NR	NR	NR	NR	N	N
41	46	M	LBA	sarcoidose	N	COLONISATION	RAS	NR	NR	NR	NR	NR	N	N
42	86	F	LBA	BPCO	O	COLONISATION	RAS	Pneumopathie interstitielle bilatérale et adénopathies médiastinales	NR	NR	NR	NR	N	N
43	22	F	LBA	greffé pulmonaire (mucoviscidose)	O	COLONISATION	<i>S. aureus, Virus respiratoire syncytial</i>	NR	4,96	1,69	570	NR	N	N
44	65	H	LBA	CBC	O	INFECTION	SARS-CoV2, <i>A.fumigatus</i> et <i>C. dubliniensis</i>	masse médiastino hilaine et signes d'infection pulmonaire	5,6	5	2139	NR	O	O
45	73	H	LBA	fibrose pulmonaire idiopathique	O	INFECTION	CMV, <i>S. maltophilia</i>	foyers pulmonaires bilatéraux	9,24	0,91	314	NR	O	O

NR : Non renseigné
RAS : Rien à signaler

*Annexe 2 : Caractéristiques des patients enfants (n=10) de l'étude
épidémiologique à l'AP-HM (2014-2021)*

Numéro patient	Age (mois)	Sexe (Masculin/Féminin)	Pathologie respiratoire	Nature de prélèvement	Colonisation / Infection	Exacerbation (OUI/NON)	Co-infections	Imagerie	Traitement	BACTRIM (OUI/NON)	PNN (G/L)	Lymphocytes (G/L)	LDH (UI/L)	PO2 (mmHg)	Décès (OUI/NON)
46	3	F	Bronchiolite compliquée d'une atelectasie	LBA	COLONISATION	NON	Rhinovirus	atelectasie du lobe supérieur droit	N	N	NR	NR	NR	NR	N
47	6	M	Hernie diaphragmatique et maladie des membranes hyalines (MMH)	LBA	COLONISATION	NON	<i>P. aeruginosa</i>	NR	NR	N	NR	NR	NR	NR	N
48	12	F	MMH	biopsie pulmonaire	INFECTION	OUI	Adénovirus, Rhinovirus, Virus respiratoire syncytial, <i>S. aureus</i> , <i>Streptocoque</i>	NON	NR	N	NR	NR	NR	NR	O
49	2	F	encorements réguliers	ANP	COLONISATION	NON	RAS	NR	NR	N	2,54	1,68	NR	NR	N
50	5	M	MMH	LBA	INFECTION	OUI	Rhinovirus	fibrose pulmonaire	N	O	1,7	5,2	NR	NR	N
51	5	M	MMH	ANP	COLONISATION	NON	RAS	NR	NR	N	NR	NR	NR	NR	N
52	9	F	asthme persistant	LBA	INFECTION	OUI	Coronavirus OC43 et E229, <i>Moraxella catarrhalis</i>	NR	corticoïdes inhalés	O	NR	NR	NR	NR	N
53	36	F	asthme et MMH	ABR	INFECTION	OUI	RAS	NR	corticoïdes inhalés	O	5,5	6,1	382	NR	N
54	12	M	antécédent asthme viro-induit	LBA	COLONISATION	NON	RAS	syndrome bronchique diffus	flixotide	N	NR	NR	NR	NR	N
55	7	M	bronchiolite avec dilatation des bronches séquelle	LBA	COLONISATION	NON	Rhinovirus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	NR	Ventoline, corticoïdes	N	2,2	13	NR	NR	N

NR : Non renseigné

RAS : Rien à signaler

Annexe 3 : Critères d'exacerbation selon Fuchs et al. des patients du groupe avec exacerbation

(n=31)

Numéros patients	Age (année)	Sexe (Masculin/Féminin)	Pathologie pulmonaire	Statut	Nombre de critères	Modification des expectorations	Toux	Hémoptyisie	Dyspnée accrue	Malaise/asthénie	Fièvre > 38°C	Anorexie/perte de poids	Sinusite	Arythmie	Douleur thoracique	Diminution fonction pulmonaire de 10%	Modifications radiologiques en faveur d'une infection pulmonaire sous ATB parentérale
4	75	M	fibrose pulmonaire idiopathique	INFECTION	7	X	X		X	X	X					X	X
5	65	M	fibrose pulmonaire idiopathique	INFECTION	5		X		X	X						X	X
6	60	F	greffe pulmonaire (BPCO) + et asthme	INFECTION	4	X	X	X		X							
8	53	M	CBC	INFECTION	7	X	X		X			X				X	X
10	41	M	greffe pulmonaire (dilatation des bronches)	COLONISATION	4		X		X							X	X
11	71	M	CBC	INFECTION	4		X		X		X					X	
12	61	M	CBC	COLONISATION	5				X		X				X	X	X
15	76	M	CBC	COLONISATION	4				X		X	X				X	
17	37	F	greffe pulmonaire (mucoviscidose)	COLONISATION	4		X		X		X					X	
18	73	M	CBC	INFECTION	3		X		X		X					X	
19	61	M	greffe pulmonaire (BPCO)	INFECTION	4	X	X		X						X	X	X
21	62	M	CBC	INFECTION	5		X		X						X	X	X
22	49	F	greffe pulmonaire (BPCO)	COLONISATION	4		X		X	X						X	X
23	72	F	CBC	COLONISATION	4				X		X					X	X
24	74	M	BPCO	INFECTION	6		X		X		X				X	X	X
25	59	M	greffe pulmonaire (BPCO)	INFECTION	4				X		X				X	X	
28	64	F	greffe pulmonaire (PID)	INFECTION	4		X		X		X					X	
29	65	M	asthme	COLONISATION	4				X						X	X	X
30	61	M	CBC (BPCO)	COLONISATION	4			X	X						X	X	X
31	52	F	CBC	INFECTION	6		X		X			X			X	X	X
34	39	F	greffe pulmonaire (mucoviscidose)	INFECTION	6	X	X		X		X			X	X		
35	89	M	BPCO	INFECTION	4				X		X					X	X
38	60	M	CBC (BPCO)	COLONISATION	4	X	X				X					X	
42	86	F	BPCO	COLONISATION	5	X	X		X							X	X
43	22	F	greffe pulmonaire (mucoviscidose)	COLONISATION	4		X		X							X	X
44	65	M	CBC	INFECTION	4				X		X					X	X
45	73	M	fibrose pulmonaire idiopathique	INFECTION	4				X						X	X	X
48	1	F	MMH	INFECTION	4		X				X			X		X	
50	5 mois	M	MMH + dysplasie pulmonaire	INFECTION	4		X		X							X	X
52	9 mois	F	Asthme persistant + multiples bronchiolites	INFECTION	4				X		X				X	X	
53	3	F	asthme fébrile + MMH + dysplasie pulmonaire	INFECTION	4		X		X		X					X	

Annexe 4 : Critères d'exacerbation selon Fuchs et al. des patients du groupe sans exacerbation

(n=24)

Numéro patient	Age (année)	Sexe (Masculin/Féminin)	Pathologie respiratoire	Statut	Nombre de critères	Modification des expectorations	Toux	Hémoptysie	Dyspnée accrue	Malaise/asthénie	Fièvre > 38°C	Anorexie/perte de poids	Sinusite	Arythmie	Douleur thoracique	Diminution fonction pulmonaire de 10%	Modifications radiologiques en faveur d'une infection pulmonaire
1	40	M	sarcoïdose	COLONISATION	3		X					X					X
2	40	F	sarcoïdose	COLONISATION	0												
3	68	M	fibrose pulmonaire idiopathique	COLONISATION	0												X
7	50	M	greffé pulmonaire	COLONISATION	3					X		X					
9	62	M	CBC (BPCO)	COLONISATION	1												X
13	58	M	asthme	COLONISATION	0												
14	56	F	sarcoïdose	COLONISATION	0												
16	64	M	BPCO	COLONISATION	0												
20	72	F	sarcoïdose	COLONISATION	1					X							
26	34	M	sarcoïdose	COLONISATION	1												X
27	71	M	CBC	INFECTION	3		X		X								X
32	59	F	greffé pulmonaire (BPCO)	INFECTION	1		X										
33	80	M	CBC	COLONISATION	0												
36	43	M	sarcoïdose	COLONISATION	2											X	X
37	52	M	sarcoïdose	COLONISATION	3					X	X						X
39	74	M	CBC	INFECTION	0												
40	60	F	sarcoïdose	COLONISATION	0												
41	46	M	sarcoïdose	COLONISATION	0												
46	3 mois	F	Bronchiolite compliquée d'une atelectasie	COLONISATION	1		X										
47	6 mois	M	Hernie diaphragmatique et MMH	COLONISATION	0												
49	2 mois	F	encombrements réguliers	COLONISATION	1		X										
51	5 mois	M	MMH	COLONISATION	0												
54	1	M	antécédent asthme viro-induit	COLONISATION	0												
55	7 mois	M	bronchiolite avec dilatation des bronches séquellaire	COLONISATION	0												

Bibliographie

1. Aliouat-Denis C-M, Martinez A, Aliouat EM, Pottier M, Gantois N, Dei-Cas E. The Pneumocystis life cycle. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* mai 2009;104(3):419-26.
2. Alicia A. Haute Autorité de santé. 2017;90.
3. Vera C, Rueda ZV. Transmission and Colonization of *Pneumocystis jirovecii*. *J Fungi (Basel).* 18 nov 2021;7(11):979.
4. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and Clinical Significance of *Pneumocystis* Colonization. *The Journal of Infectious Diseases.* 1 janv 2008;197(1):10-7.
5. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux M-E, Lecuit M, Couderc L-J, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* mars 2010;24(1):107-38.
6. Gigliotti F, Limper AH, Wright T. *Pneumocystis*. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 3 nov 2014;4(12):a019828.
7. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the Fungi. *Nature.* août 1988;334(6182):519-22.
8. Aliouat-Denis C-M, Chabé M, Demanche C, Aliouat EM, Viscogliosi E, Guillot J, et al. *Pneumocystis* species, co-evolution and pathogenic power. *Infect Genet Evol.* sept 2008;8(5):708-26.
9. Stringer JR. *Pneumocystis carinii*: what is it, exactly? *Clin Microbiol Rev.* oct 1996;9(4):489-98.
10. Beck JM, Cushion MT. *Pneumocystis* Workshop: 10th Anniversary Summary. *Eukaryotic Cell.* avr 2009;8(4):446-60.
11. Fillâtre P, Revest M, Belaz S, Robert-Gangneux F, Zahar J-R, Roblot F, et al. [Pneumocystosis in non-HIV-infected immunocompromised patients]. *Rev Med Interne.* mai 2016;37(5):327-36.
12. Hoving JC, Kolls JK. New advances in understanding the host immune response to *Pneumocystis*. *Current Opinion in Microbiology.* 1 déc 2017;40:65-71.
13. Aliouat EM, Dei-Cas E, Ouaisi A, Palluault F, Soulez B, Camus D. In vitro attachment of *Pneumocystis carinii* from mouse and rat origin. *Biol Cell.* 1993;77(2):209-17.
14. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. avr 2012 [cité 19 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/CMR.00013-12>
15. Atochina EN, Gow AJ, Beck JM, Haczku A, Inch A, Kadire H, et al. Delayed clearance of *pneumocystis carinii* infection, increased inflammation, and altered nitric oxide metabolism in lungs of surfactant protein-D knockout mice. *J Infect Dis.* 15 avr 2004;189(8):1528-39.
16. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* Pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 10 juin 2004;350(24):2487-98.
17. Gingerich AD, Norris KA, Mousa JJ. *Pneumocystis* Pneumonia: Immunity, Vaccines, and Treatments. *Pathogens.* 19 févr 2021;10(2):236.
18. Dellièvre S, Gits-Muselli M, Bretagne S, Alanio A. Outbreak-Causing Fungi: *Pneumocystis jirovecii*. *Mycopathologia.* 1 oct 2020;185(5):783-800.
19. Yiannakis EP, Boswell TC. Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *Journal of Hospital Infection.* 1 mai 2016;93(1):1-8.
20. Nevez G, Guillaud-Saumur T, Cros P, Papon N, Vallet S, Quinio D, et al. *Pneumocystis* primary infection in infancy: Additional French data and review of the literature. *Med Mycol.* 1 févr 2020;58(2):163-71.

21. Vera C, Aguilar YA, Vélez LA, Rueda ZV. High transient colonization by *Pneumocystis jirovecii* between mothers and newborn. *Eur J Pediatr.* 1 déc 2017;176(12):1619-27.
22. Morilla R, Medrano FJ, Calzada A, Quintana E, Campano E, Friaiza V, et al. *Pneumocystis jirovecii* among patients with cystic fibrosis and their household members. *Med Mycol.* 3 sept 2021;59(9):849-54.
23. Rivero L, de la Horra C, Montes-Cano MA, Rodríguez-Herrera A, Respaldiza N, Friaiza V, et al. *Pneumocystis jirovecii* transmission from immunocompetent carriers to infant. *Emerg Infect Dis.* juill 2008;14(7):1116-8.
24. Morilla R, Martínez-Rísquez MT, de la Horra C, Friaiza V, Martín-Juan J, Romero B, et al. Airborne acquisition of *Pneumocystis* in bronchoscopy units: a hidden danger to healthcare workers. *Med Mycol.* 4 oct 2018;
25. Valade S, Azoulay E, Damiani C, Derouin F, Totet A, Menotti J. *Pneumocystis jirovecii* airborne transmission between critically ill patients and health care workers. *Intensive Care Med.* 1 sept 2015;41(9):1716-8.
26. Bartlett MS, Lee CH, Lu JJ, Bauer NL, Bettz JF, McLaughlin GL, et al. *Pneumocystis carinii* detected in air. *J Eukaryot Microbiol.* oct 1994;41(5):75S.
27. Pougnet L, Hoffmann CV, Pougnet R, Le Ny F, Gaitan L, Cros P, et al. *Pneumocystis* exhalation by infants developing *Pneumocystis* primary infection: putative infectious sources in hospitals and the community. *J Hosp Infect.* juill 2021;113:10-3.
28. CLIN epidemie PCP néphrologie.pdf.
29. Ep Y, Tc B. Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *The Journal of hospital infection* [Internet]. mai 2016 [cité 19 janv 2022];93(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996089/>
30. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of pneumocystis colonization. *J Infect Dis.* 1 janv 2008;197(1):10-7.
31. Alanio A, Bretagne S. *Pneumocystis jirovecii* detection in asymptomatic patients: what does its natural history tell us? *F1000Res.* 2017;6:739.
32. Le Gal S, Bonnet P, Huguenin A, Chapelle C, Boulic P, Tonnelier J-M, et al. The shift from pulmonary colonization to *Pneumocystis* pneumonia. *Medical Mycology.* 1 mai 2021;59(5):510-3.
33. Ide H, Yamaji Y, Tobino K, Okahisa M, Murakami K, Goto Y, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in an Immunocompetent Japanese Man: A Case Report and Literature Review. *Case Reports in Pulmonology.* 7 mars 2019;2019:e3981681.
34. Sepkowitz KA. Opportunistic Infections in Patients with and Patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *CLIN INFECT DIS.* 15 avr 2002;34(8):1098-107.
35. Lagrou K, Chen S, Masur H, Viscoli C, Decker CF, Pagano L, et al. *Pneumocystis jirovecii* Disease: Basis for the Revised EORTC/MSGERC Invasive Fungal Disease Definitions in Individuals Without Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases.* 15 mars 2021;72(Supplement_2):S114-20.
36. Wang Y, Huang X, Sun T, Fan G, Zhan Q, Weng L. Non-HIV-infected patients with *Pneumocystis* pneumonia in the intensive care unit: A bicentric, retrospective study focused on predictive factors of in-hospital mortality. *The Clinical Respiratory Journal.* 2022;16(2):152-61.
37. Maini R, Henderson KL, Sheridan EA, Lamagni T, Nichols G, Delpech V, et al. Increasing *Pneumocystis* pneumonia, England, UK, 2000-2010. *Emerg Infect Dis.* mars 2013;19(3):386-92.
38. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Respiration.*

- 2018;96(1):52-65.
39. Jacobs JL, Libby DM, Winters RA, Gelmont DM, Fried ED, Hartman BJ, et al. A Cluster of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Adults without Predisposing Illnesses. *N Engl J Med*. 24 janv 1991;324(4):246-50.
 40. Cano S, Capote F, Pereira A, Calderon E, Castillo J. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without predisposing illnesses. Acute episode and follow-up of five cases. *Chest*. août 1993;104(2):376-81.
 41. Koshy G, Koshy J, John M, Deodhar D. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in an immunocompetent host. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. 1 juill 2015;8(4):122-122.
 42. Bradshaw KN, Kutty G, Kovacs JA, Davis AS. *Pneumocystis*: A Polysaccharide Anomaly. *The FASEB Journal*. 2018;32(S1):818.8-818.8.
 43. Yehia MM, Sheetawy AZ, Abdulla ZA. Evaluation of direct immunofluorescent method in the detection of *Pneumocystis jirovecii* among patients with lower respiratory tract infections. *Iraqi Journal of Pharmacy*. 3 juin 2019;14(1):58-62.
 44. Desoubeaux G, Franck-Martel C, Caille A, Drillaud N, Lestrade Carluer de Kyvon M-A, Bailly É, et al. Use of calcofluor-blue brightener for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in bronchial-alveolar lavage fluids: A single-center prospective study. *Medical Mycology*. 1 avr 2017;55(3):295-301.
 45. Peters SE, Wakefield AE, Banerji S, Hopkin JM. Quantification of the detection of *Pneumocystis carinii* by DNA amplification. *Molecular and Cellular Probes*. 1 avr 1992;6(2):115-7.
 46. Xue T, Ma Z, Liu F, Du W, He L, Wang J, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization and its association with pulmonary diseases: a multicenter study based on a modified loop-mediated isothermal amplification assay. *BMC Pulm Med*. 20 mars 2020;20(1):70.
 47. Guegan H, Robert-Gangneux F. Molecular diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*. août 2019;32(4):314-21.
 48. Perret T, Kritikos A, Hauser PM, Guiver M, Coste AT, Jaton K, et al. Ability of quantitative PCR to discriminate *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from colonization. *J Med Microbiol*. mai 2020;69(5):705-11.
 49. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*. 15 juin 2008;46(12):1813-21.
 50. Tasaka S, Kobayashi S, Yagi K, Asami T, Namkoong H, Yamasawa W, et al. Serum (1 → 3) β-d-glucan assay for discrimination between *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 1 nov 2014;20(11):678-81.
 51. Damiani C, Gal SL, Costa CD, Virmaux M, Nevez G, Totet A. Combined Quantification of Pulmonary *Pneumocystis jirovecii* DNA and Serum (1→3)-β-d-Glucan for Differential Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia and *Pneumocystis* Colonization. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. oct 2013 [cité 11 janv 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/JCM.01554-13>
 52. Rogina P, Skvarc M. Diagnostic accuracy of (1→3)-β-D-glucan to predict *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients. *Radiol Oncol*. 28 mai 2020;54(2):221-6.
 53. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 sept 2016;71(9):2405-13.
 54. Brown GR. Cotrimoxazole - optimal dosing in the critically ill. *Ann Intensive Care*.

- 2014;4:13.
55. Avenel S. Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* : d'une analyse épidémiologique locale à l'introduction d'un nouvel outil moléculaire de diagnostic [Internet] [other]. UHP - Université Henri Poincaré; 2011 [cité 20 janv 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738953>
 56. Lee EH, Kim EY, Lee SH, Roh YH, Leem AY, Song JH, et al. Risk factors and clinical characteristics of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in lung cancer. *Sci Rep*. 14 févr 2019;9(1):2094.
 57. Fishman JA, Gans H, Practice the AIDC of. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13587.
 58. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 1 oct 2014;(10):CD005590.
 59. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 8 sept 1994;331(10):637-42.
 60. Montani D, Cavailles A, Bertoletti L, Botelho A, Cortot A, Taillé C, et al. [Adult asthma exacerbations in questions]. *Rev Mal Respir*. déc 2010;27(10):1175-94.
 61. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. sept 2020;41(3):421-38.
 62. Vargas SL, Ponce CA, Gallo M, Pérez F, Astorga J-F, Bustamante R, et al. Near-universal prevalence of *Pneumocystis* and associated increase in mucus in the lungs of infants with sudden unexpected death. *Clin Infect Dis*. janv 2013;56(2):171-9.
 63. Calderón EJ, Rivero L, Respaldiza N, Morilla R, Montes-Cano MA, Friaza V, et al. Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Are Colonized with *Pneumocystis jirovecii*. *Clinical Infectious Diseases*. 15 juill 2007;45(2):e17-9.
 64. Eddens T, Campfield BT, Serody K, Manni ML, Horne W, Elsegeiny W, et al. A Novel CD4+ T Cell-Dependent Murine Model of *Pneumocystis*-driven Asthma-like Pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2016;194(7):807-20.
 65. Calderón EJ, Regordan C, Medrano FJ, Ollero M, Varela JM. *Pneumocystis carinii* infection in patients with chronic bronchial disease. *Lancet*. 6 avr 1996;347(9006):977.
 66. Nevez G, Guyot K, Totet A, Raccurt C, Dei-Cas E 2001. Pulmonary colonisation with *Pneumocystis carinii* in an immunosuppressed HIV-negative patient: detection and typing of the fungus by PCR. *Journal of Medical Microbiology*. 50(2):198-200.
 67. Morris A, Frank C. Sciurba, Lebedeva IP, Githaiga A, Elliott WM, Hogg JC, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and *Pneumocystis* colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 août 2004;170(4):408-13.
 68. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev*. nov 2020;36:118-27.
 69. Eddens T, Wolfe R, Nowalk A, Forno E, Campfield BT. The association of trimethoprim-sulfamethoxazole with improved lung function in pediatric asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1 avr 2021;126(4):440-2.
 70. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond)*. 1 avr 2018;18(Suppl 2):s36-40.
 71. Rojas DA, Iturra PA, Méndez A, Ponce CA, Bustamante R, Gallo M, et al. Increase in secreted airway mucins and partial Muc5b STAT6/FoxA2 regulation during *Pneumocystis*

- primary infection. *Sci Rep.* 14 févr 2019;9(1):2078.
72. Davey EL, Colombo RE, Fiorentino C, Fahle G, Davey RT, Olivier KN, et al. Pneumocystis colonization in asthmatic patients not receiving oral corticosteroid therapy. *J Investig Med.* avr 2017;65(4):800-2.
 73. Goldman DL, Chen Z, Shankar V, Tyberg M, Vicencio A, Burk R. Lower airway microbiota and mycobiota in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2018;141(2):808-811.e7.
 74. Menu E, Driouich J-S, Luciani L, Morand A, Ranque S, L'Ollivier C. Detection of *Pneumocystis jirovecii* in Hospitalized Children Less Than 3 Years of Age. *Journal of Fungi.* juill 2021;7(7):546.
 75. Rayens E, Noble B, Vicencio A, Goldman DL, Bunyavanich S, Norris KA. Relationship of *Pneumocystis* antibody responses to paediatric asthma severity. *BMJ Open Respir Res.* mars 2021;8(1):e000842.
 76. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [Internet]. [cité 7 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
 77. Christensen PJ, Preston AM, Ling T, Du M, Fields WB, Curtis JL, et al. *Pneumocystis murina* Infection and Cigarette Smoke Exposure Interact To Cause Increased Organism Burden, Development of Airspace Enlargement, and Pulmonary Inflammation in Mice. *Infection and Immunity.* août 2008;76(8):3481-90.
 78. Verra F, Escudier E, Lebargy F, Bernaudin JF, de Crémoux H, Bignon J. Ciliary Abnormalities in Bronchial Epithelium of Smokers, Ex-smokers, and Nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* mars 1995;151(3_pt_1):630-4.
 79. Shipley TW, Kling HM, Morris A, Patil S, Kristoff J, Guyach SE, et al. Persistent *Pneumocystis* Colonization Leads to the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Nonhuman Primate Model of AIDS. *The Journal of Infectious Diseases.* 15 juill 2010;202(2):302-12.
 80. Xue T, Chun-Li A. Role of *Pneumocystis jirovecii* infection in chronic obstructive pulmonary disease progression in an immunosuppressed rat *Pneumocystis pneumonia* model. *Exp Ther Med.* avr 2020;19(4):3133-42.
 81. Chen W, Cui X, Xing J, Wu T. Response to: Hsp27 and Hsp70 in chronic obstructive pulmonary disease. *Cell Stress Chaperones.* sept 2015;20(5):725-6.
 82. Ankersmit HJ, Lambers C, Zimmermann M, Hacker S, Moser B. Serendipity and technical considerations for the measurement of serum heat shock protein HSP27 in patients with COPD and lung cancer. *Cell Stress Chaperones.* sept 2015;20(5):727-8.
 83. Ünver R, Deveci F, Kırkıl G, Telo S, Kaman D, Kuluöztürk M. Serum Heat Shock Protein Levels and the Relationship of Heat Shock Proteins with Various Parameters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Turk Thorac J.* oct 2016;17(4):153-9.
 84. Fitzpatrick ME, Tedrow JR, Hillenbrand ME, Lucht L, Richards T, Norris KA, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization is associated with enhanced Th1 inflammatory gene expression in lungs of humans with chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiol Immunol.* mars 2014;58(3):202-11.
 85. Morris A, Alexander T, Radhi S, Lucht L, Sciarba FC, Kolls JK, et al. Airway Obstruction Is Increased in *Pneumocystis*-Colonized Human Immunodeficiency Virus-Infected Outpatients. *Journal of Clinical Microbiology.* nov 2009;47(11):3773-6.
 86. Probst M, Ries H, Schmidt-Wieland T, Serr A. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in patients with chronic lung diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* août 2000;19(8):644-5.
 87. Morris A, Sciarba FC, Norris KA. *Pneumocystis*: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? COPD. févr 2008;5(1):43-51.
 88. Gantois N, Lesaffre A, Durand-Joly I, Bautin N, Le Rouzic O, Nseir S, et al. Factors

- associated with *Pneumocystis* colonization and circulating genotypes in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbation or at stable state and their homes. *Medical Mycology*. 1 janv 2022;60(1):myab070.
89. Cañas-Arboleda A, Hernández-Flórez C, Garzón J, Parra-Giraldo CM, Burbano JF, Cita-Pardo JE. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* in patients with chronic obstructive pulmonary disease: association with exacerbations and lung function status. *Braz J Infect Dis*. oct 2019;23(5):352-7.
 90. Kling HM, Shipley TW, Patil SP, Kristoff J, Bryan M, Montelaro RC, et al. Relationship of *Pneumocystis jirovecii* Humoral Immunity to Prevention of Colonization and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Primate Model of HIV Infection. *Infection and Immunity*. oct 2010;78(10):4320-30.
 91. Morris A, Netravali M, Kling HM, Shipley T, Ross T, Sciurba FC, et al. Relationship of *Pneumocystis* Antibody Response to Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis*. 1 oct 2008;47(7):e64-8.
 92. Rabacal W, Rayens E, Norris K. *Pneumocystis* as a Co-Factor in Pulmonary Diseases. *OBM Genetics*. déc 2018;2(4):1-1.
 93. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 1 juill 2016;91(7):946-54.
 94. Vidal S, de la Horra C, Martín J, Montes-Cano MA, Rodríguez E, Respaldiza N, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonisation in patients with interstitial lung disease. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 mars 2006;12(3):231-5.
 95. Sinicco A, Maiello A, Raiteri R, Sciandra M, Dassio G, Zamprogna C, et al. *Pneumocystis carinii* in a patient with pulmonary sarcoidosis and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *Thorax*. 1 avr 1996;51(4):446-9.
 96. Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier J-F. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques: Classification de Consensus International Multidisciplinaire de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society, principales entités anatomo-cliniques, et conduite du diagnostic. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 avr 2004;21(2):299-318.
 97. Friaiza V, de la Horra C, Respaldiza N, Montes-Cano MA, Muñoz-Lobato F, Morilla R, et al. P968 Pulmonary surfactant-associated protein alterations in subjects colonised by *Pneumocystis jirovecii* with idiopathic interstitial pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. mars 2007;29:S256.
 98. Gutiérrez S, Respaldiza N, Campano E, Martínez-Risquez MT, Calderón EJ, De La Horra C. *Pneumocystis jirovecii* colonization in chronic pulmonary disease. *Parasite*. mai 2011;18(2):121-6.
 99. Martínez-Risquez MT, Friaiza V, de la Horra C, Martín-Juan J, Calderón EJ, Medrano FJ. *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with acute interstitial pneumonia. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 1 nov 2018;218(8):417-20.
 100. De La Horra C, Varela JM, Fernández-Alonso J, Medrano FJ, Respaldiza N, Montes-Cano MA, et al. Association between human-*Pneumocystis* infection and small-cell lung carcinoma. *European Journal of Clinical Investigation*. 2004;34(3):229-35.
 101. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. juin 1997;6(6):387-400.
 102. McAleese J, Mooney L, Walls GM, Eakin RL, Harney J, Hanna GG. Risk of Death from *Pneumocystis jirovecii* after Curative-intent Radiotherapy for Lung Cancer. *Clinical Oncology*. 1 déc 2018;30(12):e81-2.
 103. Msaad S, Yangui I, Bahloul N, Abid N, Koubaa M, Hentati Y, et al. Do inhaled corticosteroids increase the risk of *Pneumocystis* pneumonia in people with lung cancer? *World J Clin Cases*. 16 sept 2015;3(9):843-7.

104. Mori H, Ohno Y, Ito F, Endo J, Yanase K, Funaguchi N, et al. Polymerase chain reaction positivity of *Pneumocystis jirovecii* during primary lung cancer treatment. *Jpn J Clin Oncol.* juill 2010;40(7):658-62.
105. Kang JY, Kang HS, Heo JW, Kim YH, Kim SJ, Lee SH, et al. Clinical significance of microbial colonization identified by initial bronchoscopy in patients with lung cancer requiring chemotherapy. *J Thorac Dis.* mars 2021;13(3):1306-14.
106. Togashi Y, Masago K, Ito Y, Sakamori Y, Okuda C, Fukuhara A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization in patients with advanced lung cancer. *Oncology Letters.* 1 févr 2013;5(2):601-4.
107. Kramer MR, Stoehr C, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis carinii* infections in heart-lung and lung transplantation--how effective and for how long. *Transplantation.* 1 mars 1992;53(3):586-9.
108. Delbove A, Alami H, Tissot A, Dégot T, Liberge R, Mornex J-F, et al. *Pneumocystis pneumonia* after lung transplantation: A retrospective multicenter study. *Respiratory Medicine.* 1 août 2020;169:106019.
109. Hosseini-Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, Dufresne SF, Boucher A, Jevnikar A, et al. A Multicenter Case-control Study of the Effect of Acute Rejection and Cytomegalovirus Infection on *Pneumocystis Pneumonia* in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 8 avr 2019;68(8):1320-6.
110. Faul JL, Akindipe OA, Berry GJ, Doyle RL, Theodore J. Recurrent *pneumocystis carinii* colonization in a heart-lung transplant recipient on long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1 avr 1999;18(4):384-7.
111. Larsen HH, Huang L, Kovacs JA, Crothers K, Silcott VA, Morris A, et al. A prospective, blinded study of quantitative touch-down polymerase chain reaction using oral-wash samples for diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 1 mai 2004;189(9):1679-83.
112. Goterris L, Mancebo Fernández MA, Aguilar-Company J, Falcó V, Ruiz-Camps I, Martín-Gómez MT. Molecular Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia by Use of Oral Wash Samples in Immunocompromised Patients: Usefulness and Importance of the DNA Target. *J Clin Microbiol.* déc 2019;57(12):e01287-19.
113. Menu E, Driouich J-S, Luciani L, Morand A, Ranque S, L'Ollivier C. Detection of *Pneumocystis jirovecii* in Hospitalized Children Less Than 3 Years of Age. *J Fungi (Basel).* 9 juill 2021;7(7):546.
114. Korkmaz Ekren P, Töreyn ZN, Nahid P, Doskaya M, Caner A, Turgay N, et al. The association between Cytomegalovirus co-infection with *Pneumocystis pneumonia* and mortality in immunocompromised non-HIV patients. *Clin Respir J.* nov 2018;12(11):2590-7.
115. Wang Y, Zhou X, Saimi M, Huang X, Sun T, Fan G, et al. Risk Factors of Mortality From *Pneumocystis Pneumonia* in Non-HIV Patients: A Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021;9:680108.
116. Sy MLT, Chin TW, Nussbaum E. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with inhaled corticosteroids in an immunocompetent child with asthma. *The Journal of Pediatrics.* 1 déc 1995;127(6):1000-2.
117. Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, Pepperell JCT, Wakefield AE, Miller RF, et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax.* juill 2003;58(7):594-7.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

Pneumocystis jirovecii est un pathogène opportuniste omniprésent dans la population appartenant au règne des champignons. Il est l'agent de la pneumocystose pulmonaire, une maladie infectieuse qui affecte essentiellement les personnes immunodéprimées, dont l'incidence des cas ne cesse d'augmenter dans la population non-VIH. C'est également un agent colonisateur fréquent des voies respiratoires chez les individus sains, exposant particulièrement la population atteinte de maladies pulmonaires chroniques, et ayant pour risque principal l'exacerbation de la maladie pulmonaire sous-jacente.

Le but de ce travail a été, dans un premier temps, de réaliser un état des lieux des connaissances sur *Pneumocystis jirovecii* afin de retracer l'histoire du pathogène et de mieux appréhender la physiopathologie liée à la colonisation des voies respiratoires. Les mécanismes immunologiques pulmonaires sont mal connus, les recherches étant réalisées essentiellement chez les espèces animales de *Pneumocystis* spp. car entravées par l'incapacité de cultiver le pathogène *in vitro*.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés davantage aux patients atteints de maladie pulmonaire chronique d'ailleurs prédisposés à la colonisation par *Pneumocystis jirovecii*. L'inflammation pulmonaire provoquée par le pathogène lui-même et majorée par la maladie pulmonaire sous-jacente est susceptible de provoquer l'exacerbation, nécessitant un traitement supplémentaire et une prise en charge précoce.

Afin de mieux discerner les facteurs et les populations à risque d'exacerbation, nous avons réalisé une étude épidémiologique sur 8 ans à l'AP-HM, portant sur 55 patients atteints de maladie pulmonaire chronique et ayant une détection positive de *Pneumocystis jirovecii*.

Ce travail a ainsi permis de développer un protocole de recherche clinique collaboratif entre le service de Pneumologie de l'hôpital Nord et le laboratoire de Parasitologie et Mycologie de l'IHU de Marseille. L'objectif, dont les résultats seront rassemblés dans un travail ultérieur, est de réaliser une recherche systématique de *Pneumocystis jirovecii* dans les voies respiratoires des patients atteints de maladie pulmonaire chronique en combinant la technique de PCR salivaire et le dosage du (1→3)β-D-glucane sérique. Le but ultime est de dépister précocement un éventuel portage et de prévenir l'exacerbation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique *Pneumocystis jirovecii*.