



HAL
open science

Pneumocystose pulmonaire chez le patient non infecté par le VIH traité par immunomodulateur : observations autour d'un cas

Guillaume Berthelot

► To cite this version:

Guillaume Berthelot. Pneumocystose pulmonaire chez le patient non infecté par le VIH traité par immunomodulateur : observations autour d'un cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. <dumas-04501207>

HAL Id: dumas-04501207

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04501207v1>

Submitted on 12 Mar 2024

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.



HAL Authorization

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2023

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

BERTHELOT Guillaume

Né le 31 Aout 1996 à Villers-Semeuse (08)

présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2023

PNEUMOCYSTOSE PULMONAIRE CHEZ LE PATIENT NON INFECTE PAR
LE VIH TRAITÉ PAR IMMUNOMODULATEUR, OBSERVATIONS AUTOUR
D'UN CAS

JURY

Président : M. KALTENBACH Mathieu
Directeur : M. DEPAQUIT Jérôme
Assesseur(s) : M. MICLET David
M. SALMON Jean-Hugues

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2023

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

BERTHELOT Guillaume

Né le 31 Aout 1996 à Villers-Semeuse (08)

présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2023

PNEUMOCYSTOSE PULMONAIRE CHEZ LE PATIENT NON INFECTE PAR
LE VIH TRAITÉ PAR IMMUNOMODULATEUR, OBSERVATIONS AUTOUR
D'UN CAS

JURY

Président : M. KALTENBACH Mathieu
Directeur : M. DEPAQUIT Jérôme
Assesseur(s) : M. MICLET David
M. SALMON Jean-Hugues

2022-2023

M. R. LE NAOUR	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

MME M-C. ANDRY.....	PHARMACIE GALENIQUE
M. A. BELJEBBAR	CHIMIE ANALYTIQUE
M. O. DEBARGE	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC.....	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME F. EDWARDS	PHARMACOTECHNIE
MME S. GANGLOFF	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. D. GUILLAUME	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. KALTENBACH.....	PHARMACOLOGIE
M. D. JOUET	BIOCHIMIE
MME C. LAVAUD	PHARMACOGNOSIE
M. R. LE NAOUR	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
M. J-M. MILLOT	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT	PHARMACOGNOSIE
M. D. SOCKALINGUM	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO .	BOTANIQUE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER

M. B. AZZOUZ.....	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME C. MONGARET	PHARMACIE CLINIQUE
M. F. SLIMANO.....	PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL	HEMATOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. A. ALABDULMAGID.....	BOTANIQUE
MME H. BERBER.....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BOURGUET.....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT.....	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN.....	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. C. DENHEZ.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOULEY.....	TOXICOLOGIE
M. S. GERARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. C. GOBINET.....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS.....	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIOUED.....	IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE
MME H. MARTY.....	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT.....	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE.....	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY.....	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY.....	BIOCHIMIE
MME E. SERRUROT-MILLEROT.....	TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-RENIER.....	BIOLOGIE CELLULAIRE

ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR.....	ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBINTSOA.....	PARASITOLOGIE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD.....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. C-E. CARTERET.....	PHARMACIE GALENIQUE
M. L. DOUDET.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME N. MEKARNIA.....	PARASITOLOGIE

ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX.....	CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
MME O. DUFOSSE.....	CHEF DU SERVICE SCOLARITE
MME E. KREMER.....	CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE
MME A. DE OLIVEIRA.....	ACCUEIL SCOLARITE
M. E. DELARBRE--MATHE.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME M. DEPIT.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
M. A. FRIHA.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME K. HACHIN.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE
MME S. VAYEUR.....	GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

Au Professeur Mathieu KALTENBACH,

Professeur de Pharmacologie à l'UFR Pharmacie de Reims,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

Au Professeur Jérôme DEPAQUIT,

Professeur de Parasitologie-Mycologie Médicale à l'UFR Pharmacie de Reims,

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse ainsi que pour votre accompagnement tout au long de ce travail. Votre disponibilité, votre grande réactivité et votre rigueur ont été des atouts aussi précieux qu'indispensables pour la bonne conduite de cette rédaction.

Je vous remercie pour vos conseils, mais également pour la confiance accordée pendant ce travail.

Enfin, je vous remercie pour l'ensemble des connaissances enseignée durant ces années d'études et de m'avoir donné gout à la parasitologie et la mycologie médicale.

Au Docteur David MICLET,

Pharmacien d'officine à Charleville-Mézières,

Je te remercie pour l'ensemble des connaissances que tu me transmets chaque jour depuis de nombreuses années.

Merci pour cette rigueur, cette bienveillance et cet accompagnement permanent, qui font de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

Merci pour cette bonne humeur quotidienne.

Sache qu'il s'agit d'un grand honneur pour moi de te voir composer le jury en ce jour si symbolique.

Au Professeur Jean-Hugues SALMON,

Chef de service de Rhumatologie au CHU de REIMS

Je vous remercie pour votre accueil au sein de votre service lors de mon stage. Ces remerciements sont également adressés au Dr Charlot-Lambrecht ainsi qu'à l'ensemble du service.

Je vous remercie également de m'avoir autorisé à utiliser les données de la patiente, sans quoi ce travail n'aurait été possible.

Enfin, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail aujourd'hui et de me faire l'honneur de composer ce jury.

REMERCIEMENTS

A mes parents, pour leur soutien indéfectible depuis toujours. Merci de m'avoir toujours encouragé et soutenu pendant mes études, mais également pour l'éducation transmise depuis mon enfance ayant conduit à cet accomplissement. J'espère vous avoir rendu fiers.

A mon frère Louis, à Marie, merci pour cette proximité.

A mes sœurs Anne-Caroline et Delphine pour vos encouragements,

A mamie de Reims qui aurait été fière et heureuse d'être présente aujourd'hui,

A l'équipe de la pharmacie Berthelot, qui m'a appris mon métier et m'a conforté dans mon choix, qui m'épanouit chaque jour.

A l'équipe de la pharmacie du Chalet, merci à Mme Depaquit, à Dr Endyves, Marine, Marianne et Anne pour les conseils et le savoir transmis,

Aux Kangoo pour ces superbes moments de décontractions, de joie et de rires. Mention spéciale à Tata Narry et Tonton Marco

A mes copains de l'internat, Graftieux, Jean-Eudes, Jean, Paupau

A mes copains de p1, Pol, Jules, PA, Beber, Quentin, Clabz, Malynx, Lurette, la houdance, Pauline et Louise et bien d'autres,

A mes parrains Renoir et Bécart,

A la corpo, période prépondérante de mes études, et à toutes les amitiés qui s'y sont créés. Merci à Paul, mon mentor, et à Titi qui a su prendre la suite. Merci à H, Charles, Gaillard, Clara, Benjam, les chaberts, à l'AG de la Bulle et à tous les autres

A mes amis de pharma, PE, Césarine, Clotilde, Val, Marie-Chaton et tous les autres

Aux homards, Max, Migz, Decelle, Phalemp et Foreau

A mes amis de pharma d'autres facs rencontrés au cours des évènements nationaux, Steven, Briquet, Gautier, Freville, les Angevins, les Toulousaines, CleReLouse et bien d'autres

A nounoug

A mes parents,

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas
l' UFR de Pharmacie de Reims.

INTRODUCTION

La Pneumocystose pulmonaire est une pathologie fongique opportuniste, qui exprime sa gravité chez les patients immunodéprimés. L'agent pathogène responsable de la maladie est *Pneumocystis jirovecii*, un organisme identifié au cours du siècle dernier et dont la position taxonomique a longtemps fait débat. Nous savons désormais qu'il existe une transmission interhumaine par voie aérienne.

Ce champignon sera diagnostiqué, comme nombres d'autres, d'abord par sa mise en évidence à l'examen direct, puis par des méthodes modernes de biologie moléculaire.

Il existe un traitement de première intention, mais d'autres possibilités restent néanmoins envisageables en cas de mauvaise tolérance à ce dernier, ce qui arrive malheureusement régulièrement. Par ailleurs, un traitement prophylactique est possible dans certains cas.

Les anti-JAK sont des traitements immunosuppresseurs apparus assez récemment utilisés en seconde voir troisième intention et dont le mode d'action dépend de la voie de signalisation JAK/STAT. Nous ne nous intéresserons au cours de ce travail qu'au Tofacitinib.

Dans ce travail, nous allons présenter l'agent pathogène *Pneumocystis jirovecii* et plus largement la pneumocystose pulmonaire, puis nous étudierons le mode d'action ainsi que les effets indésirables du Tofacitinib.

Afin de mettre en relation ces deux parties, nous étudierons le cas d'une patiente observé au CHU de Reims en 2019, et le possible impact du traitement dans cette infection fongique sera discuté.

PARTIE I
L'AGENT PATHOGENE *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

1. Historique

L'agent pathogène que nous allons étudier au cours de cette thèse est aujourd'hui identifié sous le nom de *Pneumocystis jirovecii*, ce qui n'a pas toujours été le cas. Il a été isolé pour la première fois par Carlos Chagas au Brésil, en 1909, dans un poumon de cochon d'Inde infecté par *Trypanozoma cruzi*, pensant alors avoir isolé une nouvelle forme de tripanosome. (1) L'année suivante, des formes kystiques identiques sont retrouvées par Antonio Carini dans des poumons de rats, infecté par *Trypanosoma lewisi*.

Ce n'est qu'en 1912, grâce aux travaux des époux Delanoë que l'on conclut à une nouvelle entité. En effet, ces mêmes formes kystiques sont alors identifiées dans des poumons de rats, mais cette fois non infectés par *Trypanosoma sp.* C'est ainsi qu'en hommage à Antonio Carini et en raison du tropisme et de la forme caractéristique que naît *Pneumocystis carinii*. (2)

Ce n'est qu'au cours de la seconde guerre mondiale, en Europe, que l'on identifie le *Pneumocystis* chez l'Homme, ou des kystes sont identifiés dans les poumons de nombreux nouveau-nés prématurés atteint d'une pneumonie interstitielle plasmocytaire. (3)

Dans les années 1970, la constatation de différences moléculaires permet de suggérer que les pathogènes isolés dans les poumons de rats et d'humains correspondent à deux espèces distinctes. La première proposition du nom *Pneumocystis jirovecii*, en hommage au Dr Otto Jirovec, concernant le pathogène humain émerge alors, pour finalement être réfutée.

La crise du SIDA a ensuite marqué les débuts de la prise de conscience de l'ampleur de la Pneumocystose Pulmonaire (PCP), et permis la mise en avant de l'impact sur les sujets fortement immunodéprimés, en restant pendant de nombreuses années la pathologie opportuniste la plus grave et la plus commune inaugurale chez les patients atteint du VIH. (4)

C'est seulement en 2001 que la cause de la pneumocystose pulmonaire (PCP) a été officiellement attribué au pathogène *Pneumocystis jirovecii*, l'appellation *Pneumocystis carinii* étant conservé pour l'espèce pathogène du rat.

2. Taxonomie

Pneumocystis jirovecii a dès sa découverte été considéré comme un protozoaire, à la lumière de nombreux éléments que nous allons détailler, le classifiant initialement comme un parasite et non comme un champignon. (5)

En effet, il présente des aspects structuraux proche des protozoaires, avec des prolongements cytoplasmiques mais également un cycle de réplication proche. Sa culture est impossible sur les milieux habituellement utilisés en mycologie et en outre, il présente une résistance aux antifongiques usuels (amphotéricine B, azolés, 5-fluorocytosine, échinocandines), avec qui plus est, une sensibilité pour certains antiparasitaires tel que le cotrimoxazole et la pentamidine. Enfin, il présente une paroi dépourvue d'ergostérol mais contenant cependant du cholestérol.

Néanmoins, un certain nombre d'arguments orientent sa classification vers le règne fongique.

D'un point de vue morphologique à nouveau, une forme kystique évoquant des spores de champignons, appelées asques (6), des mitochondries possédant des crêtes lamellaires, et l'absence d'organites très visibles. Il présente des homologies structurelles d'un point de vue moléculaires avec les champignons. Son séquençage révèle en effet un taux d'homologie de 68% avec *Saccharomyces cerevisiae* (7). Enfin, d'un point de vue ultrastructurel, il présente une paroi trilamélaire riche en chitine et en beta(1-3)-glucane visible en microscopie électronique avec une grande affinité pour les colorations argentiques. (8)

3. Description de l'agent

3.1. Formes morphologiques

Après avoir discuté de la place de *Pneumocystis* dans le règne fongique, il est donc nécessaire d'utiliser la terminologie appropriée.

Les deux principales formes du cycle sont la forme végétative, ou trophique (on parle alors de trophozoïte) et l'asque (on parle alors de kyste mature). On trouve également un prékyste, correspondant à une forme intermédiaire et qui comporte trois stades de maturation. (9)

Durant la description des différentes formes morphologiques nous nous appuyerons sur des observations réalisées en microscopie électronique.

3.1.1. Trophozoïte

C'est la forme retrouvée le plus abondamment dans les poumons d'individus infectés par la pneumocystose. Elle est retrouvée dans 9 prélèvements sur 10. (10)

A ce stade, le trophozoïte mesure entre 2 et 8 μm . Il est de forme amiboïde et est constitué d'une mince paroi cellulaire dotée de nombreux filopodes (projections cytoplasmiques). Il est haploïde et composé d'un seul noyau.

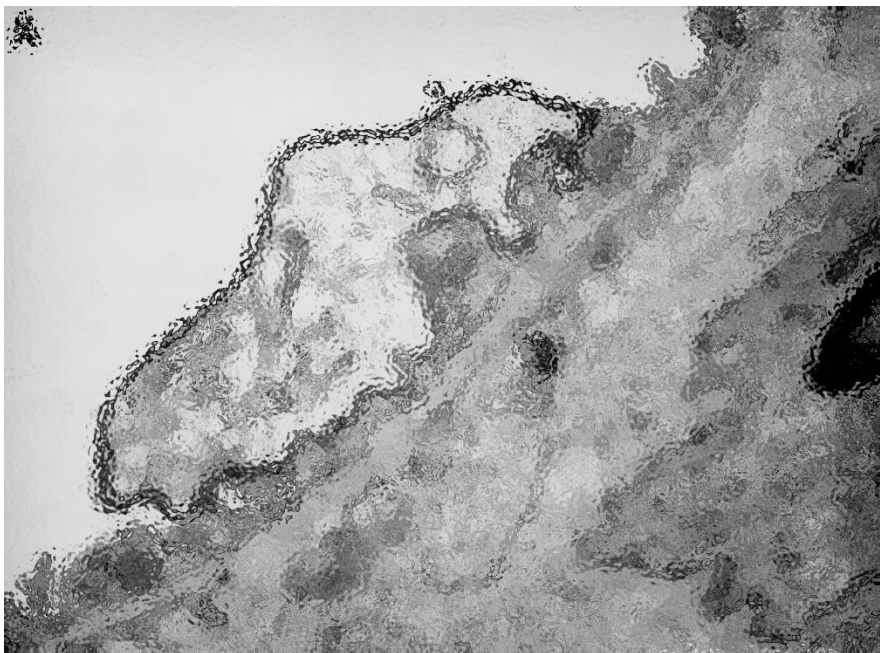


Figure 1 : forme trophique de *Pneumocystis jirovecii* adhérant à une cellule alvéolaire épithéliale de type I (11)

3.1.2. Prékyste

Au stade de prékyste, le sporocyste se développe en trois stades de maturation, à savoir :

- Le sporocyste précoce
- Le sporocyste intermédiaire
- Le sporocyste tardif

3.1.2.12. Sporocyste précoce

A ce stade, le prékyste contenant un seul noyau, est diploïde et de forme ronde. Sa taille est en moyenne de 4 μm . ici la paroi cellulaire est à la fois mince et dense.

Les filipodes sont ici beaucoup moins développés.

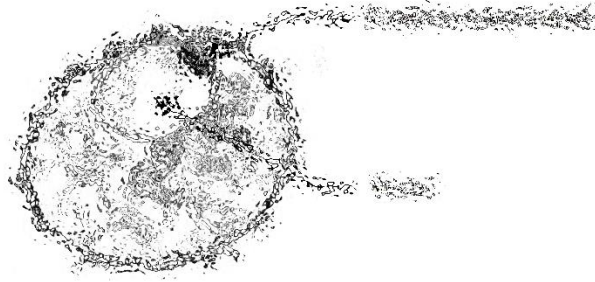


Figure 2 : sporocyste précoce de *Pneumocystis jirovecii* (7)

3.1.2.22. Sporocyste intermédiaire

C'est à ce stade que la méiose intervient pour donner, selon les sporocystes, entre 2 et 8 noyaux. Sa taille évolue peu de sorte que le sporocyste intermédiaire est en moyenne mesuré à 5 μm . La différence avec le stade précoce résulte également de la paroi ou l'on voit apparaître une couche translucide entre la couche dense et la membrane plasmique.

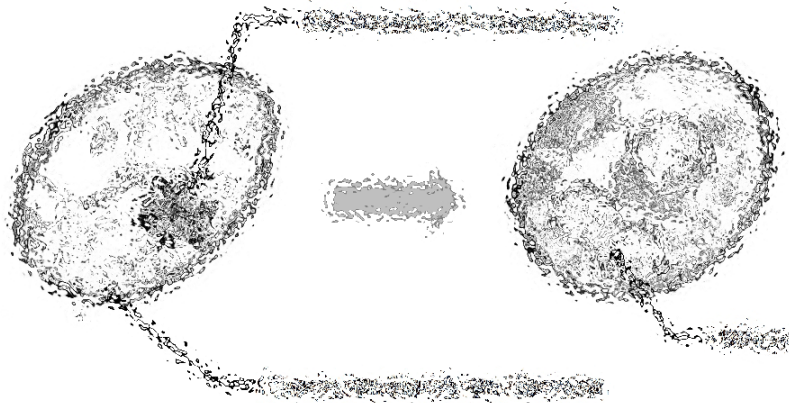


Figure 3 : sporocyste intermédiaire de *Pneumocystis jirovecii* (7)

3.1.2.32. Sporocyste tardif

La paroi cellulaire s'est à ce stade épaissie un peu plus, et le sporocyste comporte désormais huit noyaux.



Figure 4 : sporocyste tardif de *Pneumocystis jirovecii* (7)

3.1.3. Kyste mature

La surface est beaucoup plus lisse qu'au stade de prékyste et les filopodes ont désormais quasiment tous disparus. Sa taille est comprise entre 4 et 7 μm . Le kyste mature entouré d'une épaisse paroi cellulaire délimitant nettement 8 spores.

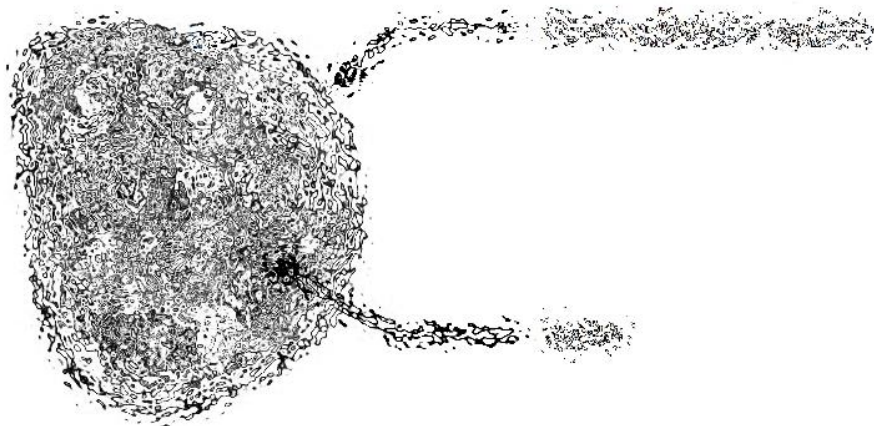


Figure 5 : asque de *Pneumocystis jirovecii* (7)

3.1.4. Spores

A ce stade, les filopodes ont totalement disparu de la paroi cellulaire, devenue très fine. Les spores représentent la plus petite des formes morphologiques, allant d'1 à 2 μm et ne possèdent plus qu'un noyau haploïde.

Tableau 1 : Evolution des formes morphologiques de *Pneumocystis jirovecii* (10)



3.2. Cycle biologique

Tenant compte de l'impossibilité de conserver les cultures de *Pneumocystis* viables suffisamment longtemps, l'ensemble des connaissances actuelles concernant son cycle biologique résultent des observations en microscopie électronique traditionnelle de poumons de mammifères porteurs de *Pneumocystis jirovecii*. Il semble que le cycle de *Pneumocystis sp.* fasse intervenir des formes morphologiques différentes du micro-organisme, qui apparaît tel que constitué d'une alternance *in vivo* de deux phases, sexuée et asexuée. (12)

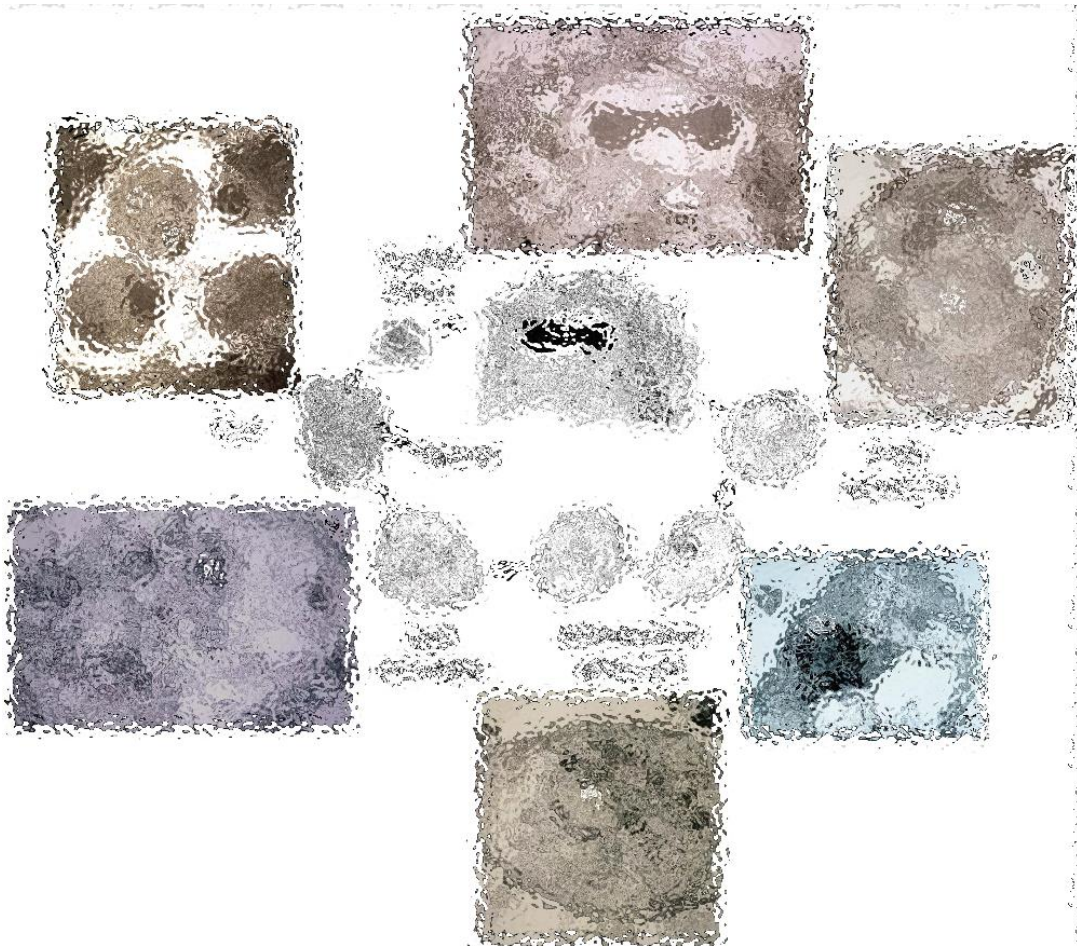


Figure 6 : cycle biologique de *Pneumocystis jirovecii*, d'après Aliouat-Denis et al (10)

4. Réservoirs

4.1. Réservoirs environnementaux

De par sa localisation presque exclusivement pulmonaire, il est assez aisé d'imaginer un mode de contamination par inhalation depuis le milieu extérieur.

Au gré des évolutions techniques sans cesse plus précises l'ADN de *Pneumocystis jirovecii* a été retrouvé dans l'environnement, tant en milieu rural (13) qu'hospitalier (14), ainsi que dans les animaleries – rappelons que *Pneumocystis carinii* a été isolé la première fois dans des poumons infestés de rats – mais également dans l'eau. (15)

Cependant, si l'ADN de *Pneumocystis jirovecii* a été identifié dans l'environnement, jamais à l'heure actuelle le champignon n'y a été identifié dans sa globalité.

4.2. Réservoir humain

Grace aux évolutions extrêmement rapides et à la démocratisation des techniques de biologie moléculaires ces trente dernières années, il a été permis la mise en évidence du pathogène au sein de prélèvements respiratoires issus de patients ne présentant pas de symptômes de pneumocystose qui suggèrent l'hypothèse de porteurs sains du champignon

En effet un taux de patients colonisé, certes variable, a été décrit dans la littérature et diffère selon les études. Par ailleurs les résultats laissent suggérer que le réservoir de *Pneumocystis* soit un réservoir dynamique constitué par l'ensemble des membres de populations d'hôtes, qui seraient plus ou moins susceptibles au pathogène selon leur statut immunitaire. (16)

5. Transmission

5.1. Transmission horizontale

La source de l'infection à *Pneumocystis jirovecii* reste pour le moment inconnu. Il est généralement admis que la majorité des cas ne résultent pas de réactivations de formes latentes comme il l'a longtemps été admis, mais plutôt d'une infection *de novo* par voie aérienne. Cependant les tests diagnostiques par PCR de Pneumocystose chez les patients hospitalisés révèlent que des patients hospitalisés, sans présence du pathogène au moment de l'admission peuvent être infecté de façon latente au cours du séjour. Par conséquent, ils pourraient être en mesure de transmettre l'organisme à des patients sensibles, par la voie aérienne.

Selon un article du European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, (17) de récentes données suggèrent que la pneumocystose puisse être transmise par voie aérienne entre les patients et le personnel soignant de centre hospitalier. Il est également montré qu'une transmission entre deux hôtes sains est possible, desquels peuvent ensuite découler une contamination via le second hôte sain vers un hôte immunodéprimé.

Ces travaux sont fondés sur les bases d'expérimentations entre des souris SCID (présentant un déficit immunitaire profond combiné) infectés par un *Pneumocystis* et des souris immunocompétentes. (18)

Par ailleurs, d'autres tests visant à explorer le comportement des organismes *Pneumocystis* dans les poumons d'hôtes immunocompétents ont été réalisés à l'aide d'approches histologiques et moléculaires. Les résultats ont montré que les *Pneumocystis* étaient capables de se répliquer dans les poumons d'hôtes immunocompétents, ce qui indique que ces hôtes constituent un réservoir de *Pneumocystis*.

Cette hypothèse a une importance capitale selon le point de vue duquel la population de porteurs sains en milieu hospitalier est considérablement plus importante que celle des patients atteints de PCP.

Par ailleurs, les *Pneumocystis* ont été analysés par des méthodes moléculaires chez des contacts immunocompétents d'un nourrisson hospitalisé et infecté par *Pneumocystis*, en l'occurrence sa mère, son infirmière ainsi que son médecin. Cette analyse a également été détectée entre des professionnels de santé immunocompétents et des patients immunodéprimés. (19)

En conséquence, les *Pneumocystis* peuvent être véhiculés dans les services hospitaliers tant par le personnel soignant que par l'entourage du patient.

Les différentes données évoquées précédemment résultent d'une étude à long terme développée au CHU LILLE II dans le cadre du projet européen « Eurocarinii », et dont l'un des objectifs étaient de déterminer la circulation aérienne de *Pneumocystis* chez des hôtes sains. Divers résultats positifs de PCR devenant rapidement négatifs confirment bien que ces hôtes, porteurs sains immunocompétents, sont généralement capables d'éliminer rapidement les germes. Cependant, tant que les porteurs sains véhiculent les germes, ils sont en capacité de transmettre l'infection non seulement à des patients immunodéprimés, mais également à des patients immunocompétents naïfs, à savoir des nourrissons, créant *de facto* une sorte de réservoir humain dynamique.

L'autre objectif découlant de cette étude, était de déterminer si les parasites des porteurs sains étaient capables de se diviser au sein des alvéoles pulmonaires de l'hôte, ou de rester de simples formes latentes transmissible entre les hôtes.

Ces résultats sont importants car la démonstration de la prolifération réelle des *Pneumocystis* au sein des poumons d'hôtes immunocompétents renforce l'hypothèse récemment formulée selon laquelle ces hôtes agissent tel un véritable réservoir.

La technique de détection de l'ADN de *Pneumocystis jirovecii* utilisée dans cette étude sera décryptée ultérieurement.

5.2. Transmission verticale

Bien que la transmission horizontale par voie aérienne reste l'origine majeure de l'incidence de Pneumocystose pulmonaire, la thèse de la transmission verticale n'est pas à exclure, certaines études nous le démontrent, chez différent mammifères initialement, mais plus récemment en pathologie humaine également. Nous allons les évoquer ici.

Le modèle animal le plus concluant a été le lapin. Céré et al ont retrouvé, via des méthodes histologiques ainsi que par immunofluorescence la présence d'ADN de *Pneumocystis* dans le placenta et le liquide amniotique de lapine mais également dans les poumons des fœtus. Il est important de notifier que la positivité des études n'a été retrouvée que dans les poumons de fœtus dont la mère était multipare, suggérant qu'un affaiblissement progressif par des grossesses répétées chez les individus d'élevage serait favorable à une colonisation du *Pneumocystis* mais également à la transmission *in utero*. (20)

Une étude prospective a été réalisée par Vargas et al sur 33 femmes enceinte immunocompétentes au cours du 3^e trimestre de grossesse, confrontées à 28 femmes du même âge, non enceinte. L'écouvillonnage nasal des femmes enceintes a permis de retrouver de l'ADN de *Pneumocystis* dans 15,5% des prélèvements, alors qu'ils sont tous ressortis négatifs pour les femmes non enceintes. Afin de corrélérer cette étude avec celle évoquée précédemment, il était important de préciser qu'au sein de l'échantillon de femmes enceinte, la totalité étaient multipares. (21)

La plus récente étude à ce sujet a été publiée par Montes-Canot et al. Cette étude retranscrit les analyses de 20 fœtus de mère ayant fait des fausses couches. On y retrouve de l'ADN de *Pneumocystis* dans 35% des poumons fœtaux et dans 5% des placentas. (22)

Ces différentes études exposent donc clairement l'existence d'une transmission verticale du pathogène, mais peut également ouvrir sur une problématique à creuser à savoir, la place de la contamination par PCP dans les avortements spontanés.

6. Physiopathologie de la Pneumocystose pulmonaire

Différents travaux concernant la physiopathologie de la PCP ont été réalisés depuis des modèles animaux contaminés par *Pneumocystis carinii*.

Chez le sujet immunocompétent, le pathogène est pris en charge par le système immunitaire et très rapidement éliminé. Chez le sujet immunodéprimé en revanche, la multiplication du pathogène est rapide et le système immunitaire ne parvient pas à enrayer l'infection.

Comme évoqué à plusieurs reprises, *Pneumocystis* possède un tropisme pulmonaire, plus précisément au niveau alvéolaire.

Selon Thomas Jr et Limper, (23) différentes molécules clés ont été identifiées dans le cycle cellulaire mitotique, l'assemblage de la paroi cellulaire et les cascades de transmission du signal conduisant à l'expression de la pathogénicité. La première molécule spécifique identifiée est une glycoprotéine de masse moléculaire faible (95 à 120 kDa), la glycoprotéine A.

La glycoprotéine A, est une glycoprotéine de surface, permettant l'adhésion du *Pneumocystis* aux cellules hôtes. Le principal composant de la paroi cellulaire du champignon est le beta 1-3-D-Glucane, qui est mis à profit dans le diagnostic de la PCP, mais qui joue également un rôle dans la réponse inflammatoire au sein des poumons infectés de l'hôte.

Dès lors que l'adhésion de la glycoprotéine à la cellule épithéliale est opérée, on constate l'activation des voies de signalisation spécifiques, y compris celle codant le gène de la protéine kinase STE20, dont le rôle est le signalement de l'accouplement des deux cellules et la prolifération des organismes fongiques, déclenchant des phénomènes de transcription et de réplication de l'agent pathogène chez l'hôte.

Ce mécanisme physiologique va engendrer chez l'hôte une pneumonie interstitielle, que l'on retrouve très fréquemment chez l'individu immunodéprimé.

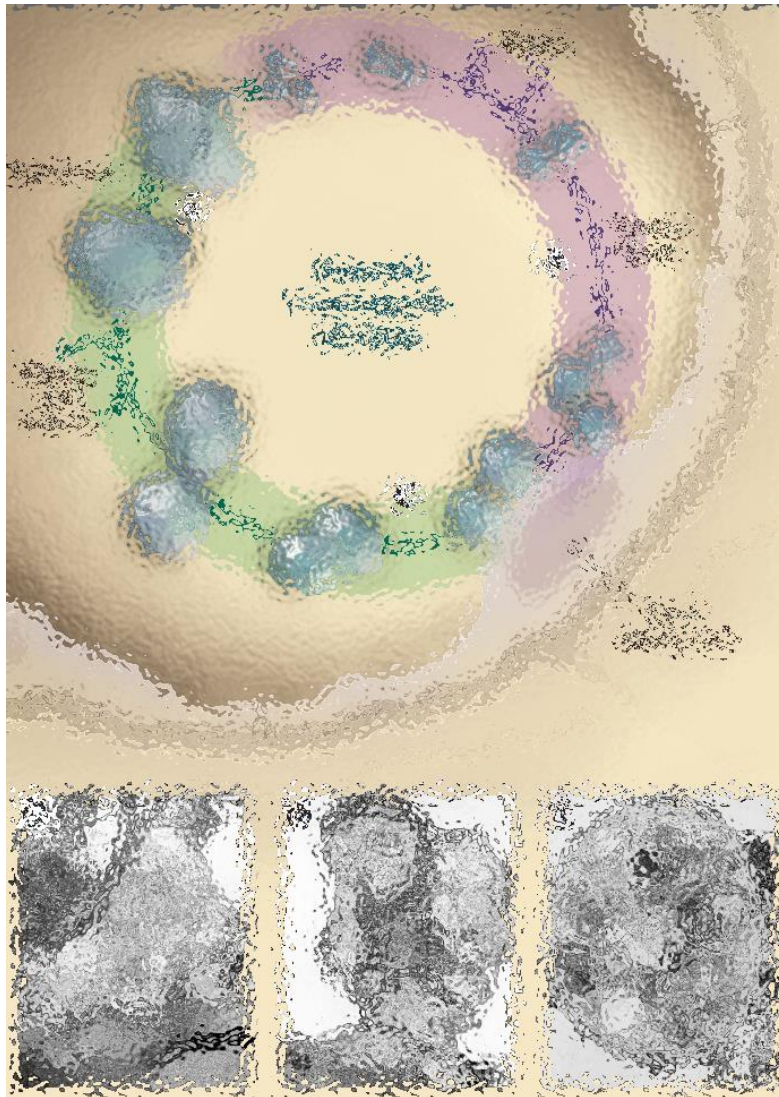


Figure 7 : étapes de contamination de la cellule hôte, d'après Thomas et Limper (23). On observe une contamination en trois temps :

- Etape A : on observe une forme trophique qui adhère intimement à l'épithélium alvéolaire par apposition de sa membrane cellulaire avec celle de la cellule pulmonaire hôte
- Etape B : les formes trophiques se lient entre elles et forment des amas trophiques agglutinés
- Etape C : on observe la formation du kyste

7. Diagnostic

7.1. Diagnostic clinique

Bien que d'apparition très brutale chez le patient immunodéprimé non VIH (de l'ordre de 1 à 14 jours), (24) les manifestations cliniques de la pneumocystose pulmonaire sont à première vue assez comparables à tout autre syndrome respiratoire et assez peu pathognomoniques. En effet, les symptômes, assez peu spécifiques, auquel le clinicien est amené à être confronté sont des toux non productives, une dyspnée progressive, ainsi qu'une hyperthermie. On peut également noter une hypoxémie accompagnée de douleurs thoraciques. (25)

Ce n'est que l'imagerie qui orientera plus précisément vers l'hypothèse d'une pneumonie à pneumocystose pulmonaire, qui devront bien sûr être confirmés par des examens biologiques.

Selon les cas, deux techniques d'imagerie médicale seront de rigueur, la radiographie ainsi que la tomodensitométrie (TDM), plus couramment appelée Scanner.

On remarquera sur les différentes images des atteintes interstitielles, le plus souvent bilatérales, avec un aspect assez spécifique de « verre dépoli », le plus fréquemment sur les territoires supérieurs, des kystes ainsi que des emphysèmes sous-cutanés. (26)

Chez le patient non VIH, les clichés radiographiques sont le plus souvent pathologique d'emblée.

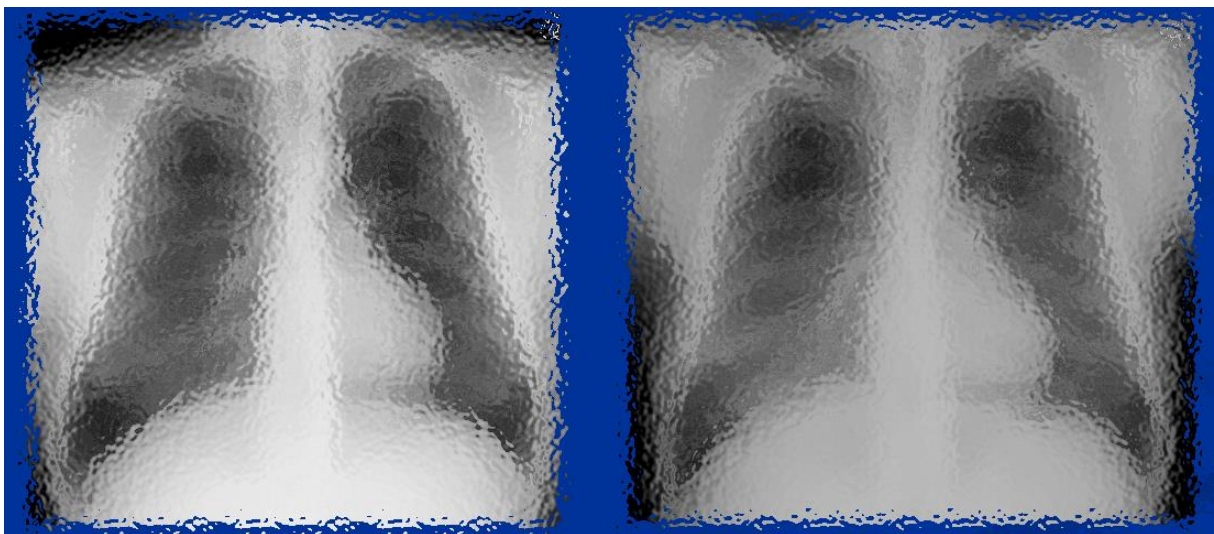


Figure 8 : clichés radiographique d'un patient atteint de pneumocystose pulmonaire (26)

Ci-dessus, nous avons comparativement deux clichés radiographiques.

A gauche un cliché standard, et à droite un cliché pathologique. En effet, on remarque bien un cliché interstitiel en base droite.

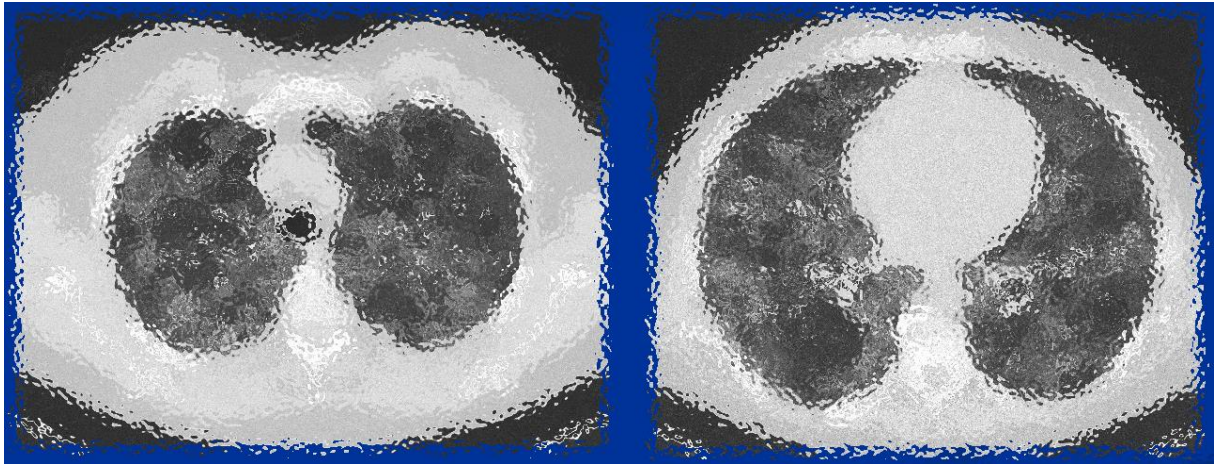


Figure 9 : TDM typique d'une atteinte par pneumocystose pulmonaire avec aspect en « verre dépoli » (26)

Nous sommes cette fois en présence de 2 clichés pathologiques, particulièrement typique d'une contamination par PCP, avec une pneumopathie interstitielle bilatérale, avec aspect de « verre dépoli », et en périphérie des plages de parenchymes saines.

7.2. Diagnostic biologique

Toute suspicion clinique ou radiologique d'une atteinte par PCP doit être confirmée par un diagnostic biologique.

Comme pour de nombreux microorganismes (MO) vivants, la mise en évidence du pathogène se fera par examen direct, à partir de prélèvement respiratoire. Nous disposons pour cela de différentes techniques que nous allons détailler au sein de cette partie.

Le diagnostic indirect n'est pas utilisé en diagnostic. Il est parfois utilisé dans le cadre d'études épidémiologiques. Nous ne l'évoquerons que brièvement.

7.2.1. Prélèvements biologiques

Afin d'aboutir à la mise en évidence de *Pneumocystis jirovecii*, il convient de réaliser le prélèvement de tissus et sécrétions broncho-pulmonaire, d'expectorations ainsi que de liquides biologiques, ou encore des prélèvements sanguins tels que schématisé ci-dessous selon Bateman et Oladele :

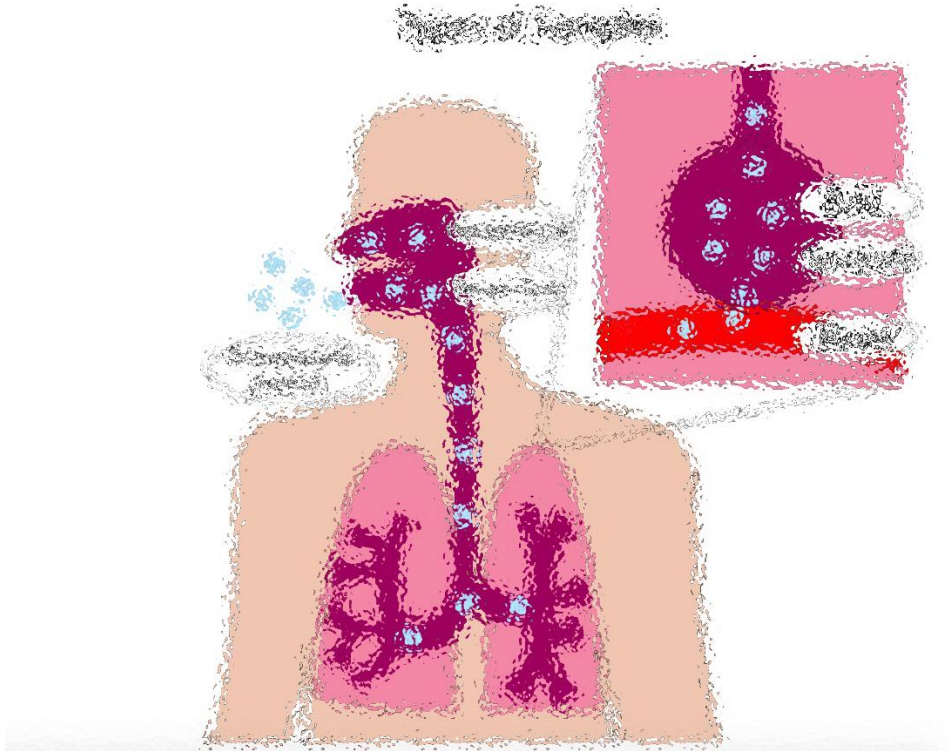


Figure 10 : illustrations des différents sites de prélèvements de *Pneumocystis jirovecii* (27)

Les différents types de prélèvements sont :

- Le Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA)

Le lavage broncho-alvéolaire est le prélèvement de référence car de loin le plus sensible. L'examen classique s'avère en effet positif pour 61% des patients atteints d'une forme parenchymateuse atypique, et on atteint 95% de positivité en y associant un brossage bronchique guidé par un endoscope. (28)

Il est réalisé au cours d'une fibroscopie bronchique et permet un prélèvement dirigé vers le foyer infectieux. Il est réalisé en 2 étapes, avec le recueil d'abord d'une fraction bronchique, puis d'une fraction alvéolaire. On prélèvera alors 4 à 6 échantillons successifs après instillation de 50 mL de sérum physiologique puis on recueillera le liquide de lavage par aspiration douce (29). Ces différents liquides seront ensuite observés en microscopie au regard d'une coloration, souvent le Giemsa, que nous détailleront plus loin.

- Expectoration induite

Cet examen a une sensibilité de l'ordre de 50%, ce qui en fait un examen considérablement moins concluant que le lavage broncho alvéolaire, mais qui a cependant l'avantage d'être moins invasif, et sera privilégié dans certaines situations, notamment face à une insuffisance respiratoire conséquente, pouvant rendre complexe, voire impossible ce dernier. (28)

Cette expectoration sera obtenue par inhalation d'une solution saline hypertonique, et recourt le plus souvent à l'aide d'un kinésithérapeute.

- Aspiration Naso-pharyngée (ANP)

C'est une technique utilisée dans les situations d'urgence, principalement en cas pneumopathie fébrile des sujets adultes dont l'immunodépression est importante.

C'est un examen, là encore, peu invasif, nécessitant l'introduction d'une sonde dans le nasopharynx par l'une des narines afin d'y aspirer les mucosités. Elle est en revanche assez fréquente chez l'enfant, notamment VIH positif, et sensible dans 49% des cas. (29)

- Biopsie pulmonaire

Dans de très rares cas, essentiellement lorsque les techniques non invasives se sont révélés non concluantes, il reste possible d'avoir recourt à différents type de biopsies (à l'aiguille, trans-bronchique ou transpariétale) (30)

- Ponction veineuse

. Cet examen consiste en un prélèvement sanguin à partir duquel l'ADN sérique est recherché dans la circulation sanguine. Cet examen semble prometteur puisqu'il propose une sensibilité de plus de 97%. (31)

7.2.2. Examen direct

Une fois ces prélèvements récupérés, nous disposons de différentes techniques d'analyses, dont les plus courantes sont les colorations, bien que l'immunofluorescence demeure être une technique de choix.

7.2.2.12. Par coloration

Le type de colorant a une importance considérable puisque selon le stade de développement du *Pneumocystis*, certains ne seront observables qu'en fonction de la nature du colorant. (32)

Cependant, il est important de garder à l'esprit que ces méthodes de coloration sont spécifiques de la présence de l'organisme. En cas de résultat négatif, elles n'excluent pas une PCP.

Bien que faciles à réaliser, ces examens dépendent de la qualité de l'échantillon et sont subjectifs des qualités d'interprétations. (27)

Nous allons procéder à un rapide descriptif des colorations possibles.

- May Grunwald Giemsa (MGG)

Elle permet de voir la totalité des formes de *Pneumocystis* : les formes trophiques et les asques, qu'ils soient matures ou immatures. (29)

On remarque souvent des amas de couleur violette, tel que sur l'illustration ci-dessous, indiqué par la flèche en pointillée. On peut également y observer des asques matures qui contiennent des ascospores, indiqués par la flèche pleine.

Il est important de préciser que l'interprétation de cette coloration requiert une expertise certaine, puisque très peu de centres hospitaliers la pratiquent.

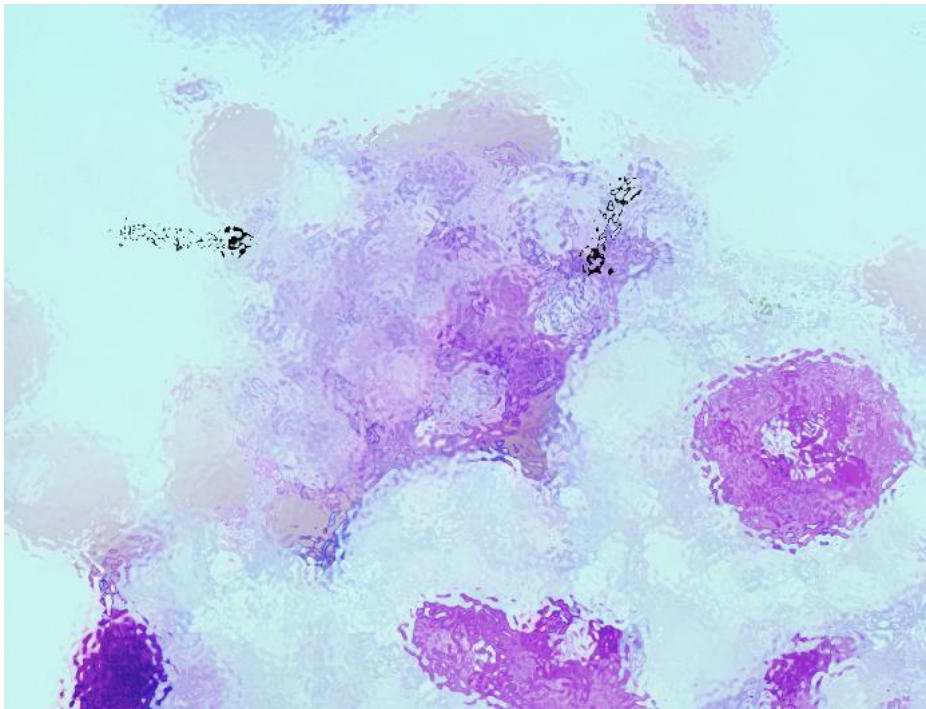


Figure 11 : Coloration au MGG d'un LBA au grossissement 1000, d'après la société française de microbiologie (33)

- Gomori-Grocott

Cette coloration est une imprégnation argentique, dont la technique a été actualisé par Gusto. Elle permet de visualiser les kystes du *Pneumocystis*. Pour ce faire, les asques sont colorés en brun-noir sur un fond vert.

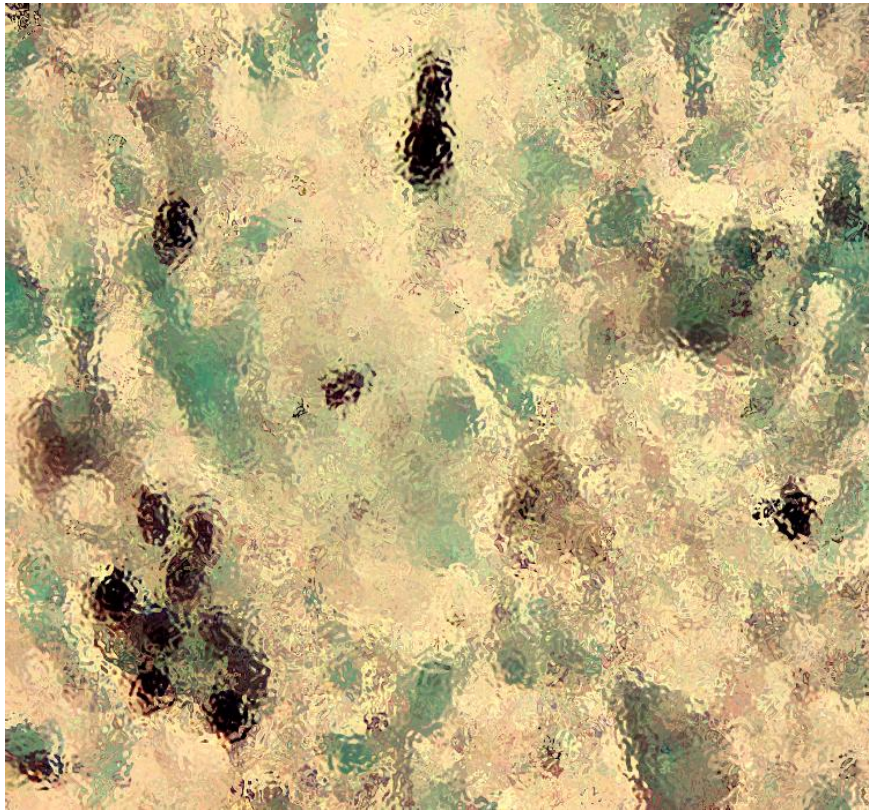


Figure 12 : observation dans un crachat de kystes regroupés en imprégnation argentique (Musto) (24)

- Bleu d'ortho Toluidine

Cette coloration permet également, grâce à la visualisation de la paroi de *Pneumocystis jirovecii*, d'observer les kystes et prékystes du pathogène, bien souvent regroupés en amas. Cette fois, la coloration tends plus vers le bleu-violet, ce qui rend la lecture plus facile.

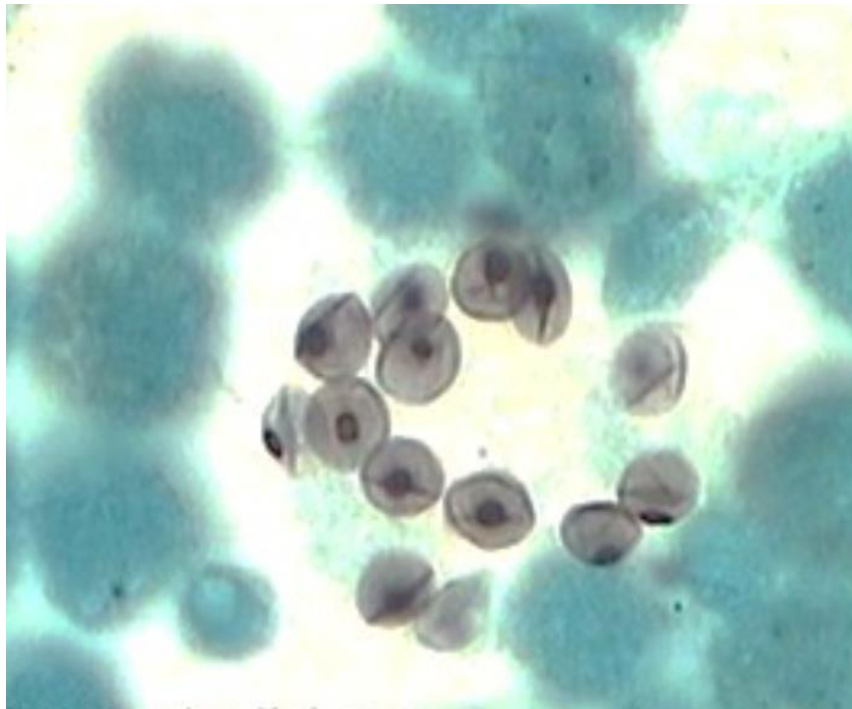


Figure 13 : observation de kystes de *Pneumocystis jirovecii* au bleu d'ortho toluidine

7.2.2.22. Par immunofluorescence (IF)

Ces colorations sont réalisées à l'aide d'anticorps monoclonaux colorés à la fluorescéine (IF directe) dirigés contre le pathogène, ou révélée par des anticorps Anti-Ig (IF indirecte) (29) et ont une sensibilité ainsi qu'une spécificité supérieure aux colorations conventionnelles. Par ailleurs, elles sont plus faciles à réaliser et dépendent donc moins des qualités de l'opérateur.

Elles permettent d'observer à la fois les trophozoïtes et les kystes. (27)

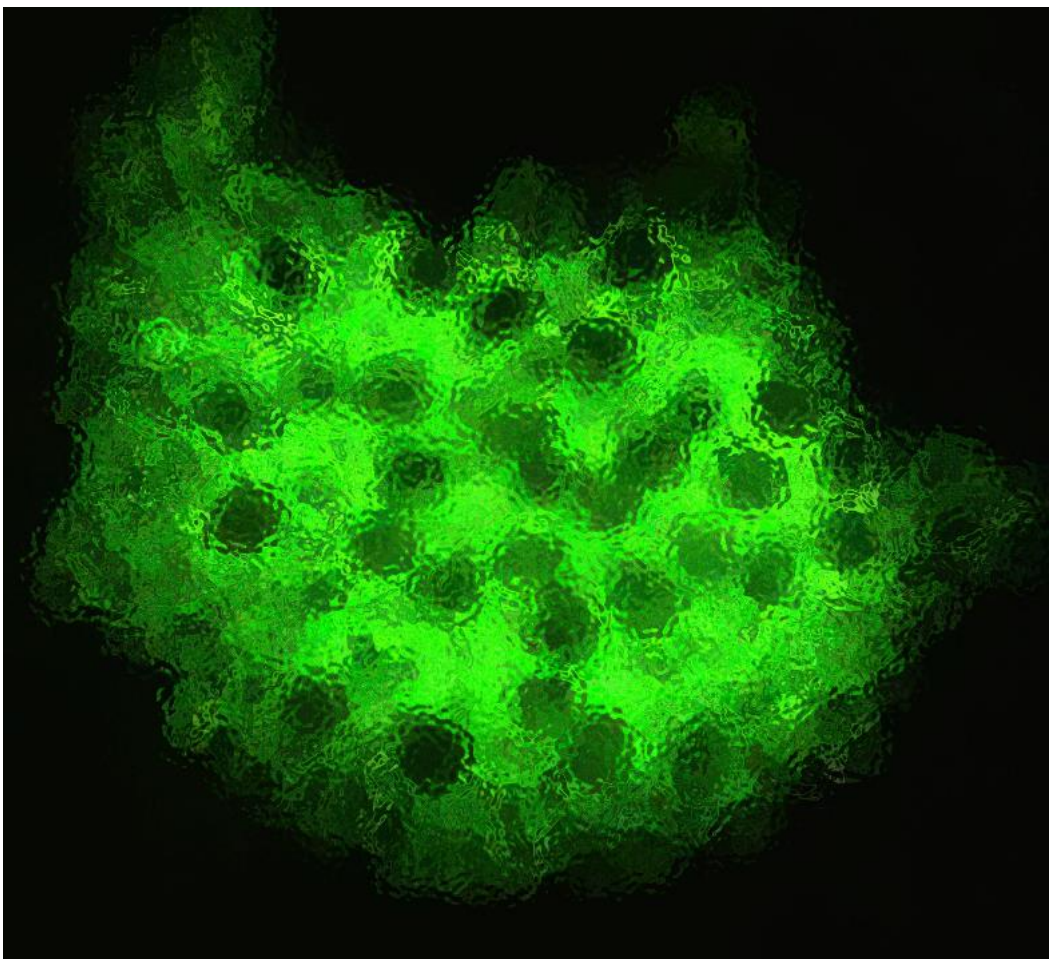


Figure 14 : observations d'une Immunofluorescence directe sur prélèvement de LBA (34)

7.2.2.32. Biologie moléculaire

- La PCR

Les techniques de biologie moléculaire ont révolutionné les critères diagnostics. Inventée dans les années 1980, la PCR (Polymerase Chain Réaction) est sans aucun doute celle qui s'est implantée le plus rapidement dans les laboratoires d'analyses comme un outil révolutionnaire. Cette technique permet, à l'aide d'une séquence initiale d'ADN et d'un couple d'amorces, d'obtenir un nombre considérable de copies identiques.

A peine une décennie plus tard, cette technique a été adaptée à la pneumocystose pulmonaire. A l'origine, par le biais de la PCR conventionnelle, puis par la suite au travers de la PCR en temps réel, dites également PCR quantitative.

Wakefield parvient en 1990 à amplifier une séquence d'ADN spécifique de *Pneumocystis jirovecii* à l'aide d'amorces flanquant une partie de son ADNr 5,8S. (35)

Au niveau des gènes cibles, un article de Charles Ben Beard et al (36) nous apprend que l'analyse de la séquence des gènes de la Thymidilate synthase (TS), de la Superoxyde Dismutase (SODA), et que le locus de la petite sous-unité de l'ARN ribosomal (ARNr SSU mt) ont été utilisées pour distinguer les espèces de *Pneumocystis* chez divers hôtes mammifères. Par ailleurs, plusieurs autres loci se sont révélés utiles pour des applications en épidémiologie moléculaires, comme les régions ITS (internal transcribed spacer) de l'opéron de l'ARNr nucléaire, du locus de la grande sous-unité ribosomale de l'ARN mitochondrial (mtLSU), ainsi que du gène de la dihydroptéroate synthase (DHPS).

La PCR s'est avérée plus sensible pour la détection de la PCP que les méthodes de coloration jusqu'alors très largement utilisées. Certaines études suggèrent qu'elle pourrait avoir jusqu'à 98% de sensibilité, ainsi qu'une spécificité groupée pouvant aller jusqu'à 94%. Ces études sont appuyées sur des prélèvements étant en quasi-totalité des LBA. Cette spécificité groupée ne laisse que très peu de possibilité d'une absence de *Pneumocystis jirovecii* en cas de résultat positif. (27)

Une étude menée par Azoulay et al (37) à partir d'un échantillon de 752 patients immunodéprimé présentant un prélèvement par LBA ou expectoration induite pour le diagnostic d'un infiltrat pulmonaire, comparant la sensibilité de tests diagnostiques par immunofluorescence versus PCR nous montre au travers de ses résultats des chiffres pour le moins explicites. Nous allons les étudier, en tenant compte que 304 patients séropositifs au VIH ont été exclus.

L'IF était positive pour 39 patients dont 4 recevaient un traitement prophylactique contre la PCP. Cependant, pour ce même échantillon, 34 patients ont été testé positifs par PCR. Ainsi, pour seulement 5 patients, la PCR a rendu un faux positif, sachant que pour 2 de ces 5 patients, un traitement curatif avait été instauré 2 jours auparavant.

En faisant une analyse inverse, on remarque que parmi les 409 patients pour lesquels l'IF était négative, 32 d'entre eux avaient une PCR positive et 377 une PCR négative.

Sur les 39 patients ayant une PCP définitive sur la base des résultats IF positif, 9 avaient des résultats négatifs lors du premier test et dont les lames avaient été conservées pour seconde analyse sur les bases d'un résultat PCR positif. (37)

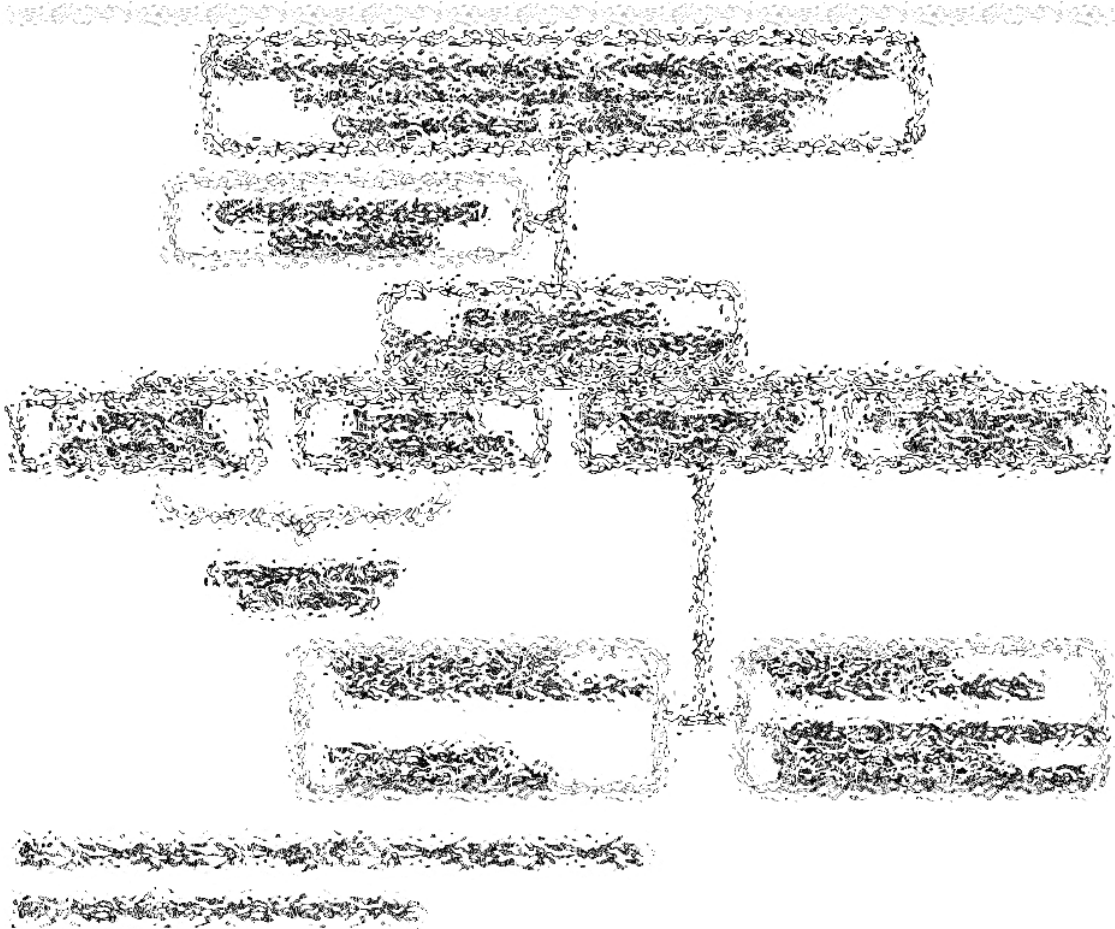


Figure 15 : organigramme des patients de l'étude menée par Azoulay et al (19)

- PCR en temps réel

Si la PCR conventionnelle était sensible aux contaminations par les amplicons, la PCR en temps réel a supprimé ce risque et permet, en étant quantitative, de distinguer la pneumonie active de la simple contamination par le pathogène. Cela est particulièrement important dans la prise en charge des patients, notamment les patients immunodéprimés non infecté par le VIH, qui présentent souvent des infections à faible charge fongique. (38)

7.2.2.42. Cytométrie en Flux

Elle permet de détecter un ou plusieurs micro-organismes de manière simple, fiable et rapide. Ces organismes peuvent être identifiés par des fluorochromes tels que le CW ou des anticorps monoclonaux dirigés contre le *Pneumocystis jirovecii*. Cette méthode permet de détecter *Pneumocystis jirovecii* dans des échantillons cliniques de LBA avec une sensibilité et une spécificité de près de 100%. (27)

Les données restent malgré tout limitées et cette méthode n'est pour le moment que très peu utilisée pour des raisons principalement économiques, ce qui n'en fait pas moins malgré tout, une hypothèse plus que sérieuse à l'avenir pour le diagnostic de notre pathogène.

7.2.3. Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect est une technique de diagnostic sérologique reposant sur l'analyse des anticorps sériques dirigés contre les anticorps humains. Ces anticorps sont fréquemment détectés chez des individus sains et leur taux est souvent diminué en cas de pneumonie active puisque les anticorps sont complexés à la surface du *Pneumocystis*.

7.2.4. Dosage du Beta 1-3 Glucane

Ce dosage est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin. Ce beta-1-3-glucane est un composant de la paroi de nombreuses espèces du règne fongique. Cette technique d'identification du pathogène est également très largement utilisée dans le diagnostic de candidoses et d'aspergillose. Il trouve son intérêt dans les situations où les méthodes invasives ne sont pas praticables pour un patient donné, ou en complément de ces dernières avec un intérêt double : une anticipation du diagnostic et un suivi de l'évolution de l'affection par répétition et comparaison des examens. (39)

L'avantage de cette technique réside dans sa très bonne valeur prédictive négative, ce qui permet en cas de résultats négatifs d'exclure une contamination par *Pneumocystis jirovecii*. (40).

Pour conclure, la recherche de ce composant semble être le marqueur sérique le plus fiable. (41)

8. Traitement

Au cours de cette partie, nous évoquerons deux situations justifiant l'instauration d'un traitement contre ce pathogène.

Pneumocystis jirovecii étant un pathogène opportuniste, il convient chez certains patients immunodéprimés l'instauration d'un traitement de prophylaxie.

Nous détaillerons également les traitements curatifs de prise en charge de cette infection.

Par ailleurs, il est important de préciser qu'à ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible sur le marché.

8.1. Traitement curatif

Le traitement de première intention de la PCP repose sur l'association Triméthoprim-Sulfométhoxazole (TMP-SMX) commercialisé sous le nom de spécialité Bactrim®. Il est d'une grande efficacité en plus d'être un traitement par voie orale administrable à une grande majorité de patient, dans la limite de sa tolérance. Le traitement est préconisé pour 21 jours et les effets secondaires se manifestent généralement au cours de la seconde semaine, et sont responsables d'un nombre non négligeable de changement d'options thérapeutiques. En effet, près de 71% de patients déclarent des effets indésirables conduisant à l'arrêt chez 18% d'entre eux. Parmi les effets indésirables recensés, la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité, l'hyperkaliémie voir de rares cas de pancréatites, mais également de neutropénies sont responsables de 80% des observations.

(2)

L'efficacité de cette prise en charge repose sur l'association de deux actions anti-folates. Le triméthoprim inhibe la Dihydro folate Réductase (DHFR) quant au sulfométhoxazole, il inhibe le Dihydroprotéate Synthase (DHPS). (42)

La posologie pour cette indication est de 15 à 20mg/kg de triméthoprim et 80mg/kg de sulfométhoxazole répartis en 3 à 4 prises par jour, par voie orale ou intraveineuse. (43)

En cas d'intolérance, ou plus rarement d'absence d'efficacité, d'autres protocoles sont recensés dans la littérature.

En seconde ligne de traitement, on trouve la pentamidine (Pentacarinat®) qui est utilisée par voie intraveineuse lente, pour les formes modérées à sévères à raison de 4 mg/kg par jour repartis en 3 prises, pendant 21 jours. Son mode d'action consiste également en une inhibition de la synthèse des folates. Il est déconseillé d'avoir recours à cette molécule par voie intramusculaire en raison du risque de nécrose au point d'injection et de la douleur potentielle. Par ailleurs, l'accumulation de la molécule au sein de l'organisme est responsable de nombreux effets secondaires et peut ne pas être tolérée. Les cas de leucopénies et thrombopénies ne sont pas rares et la surveillance au cours du traitement devra être accrue. (44)

Par ailleurs, il existe d'autres possibilités de prise en charge, que sont (43) :

- L'atovaquone utilisée en suspension lente à raison de 750mg 2 fois par jour pendant 21 jours. Il s'agit d'un antifongique à large spectre, qui peut également être utilisée en relai par voie orale pour des formes modérées. C'est vraisemblablement le traitement le mieux toléré.
- La Disulone®, une association de dapsonne et d'oxalate de fer peut dans de rares situations être utilisée, à une posologie de 100mg par jour.
- L'association clindamycine et primaquine aux doses respectives de 1800mg par jour en 3 prises et 15mg en prise unique.

Tableau 2 : récapitulatifs des traitements curatifs, selon Catherinot et al (2)

Il existe dans la littérature quelques très rares cas de guérison à l'issue d'une prise en charge par la caspofungine.

Comparativement aux patients séropositifs au VIH, il n'a pas été démontré un quelconque intérêt des corticoïdes, essentiellement car les patients non-VIH constituent un groupe de patients dont l'immunodépression est secondaire à des pathologies auto-immune ou liée à des transplantations d'organes, et dont la prescription de corticoïdes est déjà en place. (2)

8.2. Prophylaxie

Les patients souffrant d'immunodépression doivent recevoir une prophylaxie. Cette population à risque augmente en raison de la prescription de plus en plus massive de traitements immunosuppresseurs ainsi que du nombre croissant de patients transplantés. Le taux de prophylaxie chez ces patients reste cependant trop peu prescrit en raison de la variation ou de l'absence de recommandations sur la durée de la prophylaxie. (27)

Le choix des molécules reste le même que pour le traitement curatif, seules les posologies diffèrent.

Le traitement de référence reste le Cotrimoxazole, à raison d'un comprimé chaque jour ou à défaut un comprimé de Bactrim forte® 3 jours par semaine.

En cas d'intolérance, on privilégiera des aérosols de pentamidine une fois par semaine à une dose de 4mg par kilo, ou encore l'atovaquone.

9. Epidémiologie

D'un point de vue général, il apparaît que la pneumocystose pulmonaire semble avoir une incidence stable au cours des années.

Cependant, plusieurs études nous permettent de comparer les variations de courbes entre les patients infectés par le VIH et les patients non infectés par le VIH, présentant cependant d'autres causes d'immunodépressions. Par exemple, un article de Magne et al (45) nous présente un relevé statistique établi par le réseau francilien de pneumocystose. Ce réseau, coordonné par le laboratoire de Parasitologie-mycologie de l'Hôpital Saint-Antoine de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, a basé ses statistiques sur le recueil de données provenant des laboratoires de 13 hôpitaux parisiens. Au cours des cinq années de l'étude, on dénote une franche évolution de proportion de la pathologie chez la population non-VIH passant de 23% en 2003 à 41% en 2007, avec une progression constante au fil des années (30% en 2005, 39% en 2006).

La recrudescence de cas de pneumocystose pulmonaire au sein de cette population semble s'expliquer par le recours à des traitements immunosuppresseurs ou à des corticothérapies au long cours, mais également par le nombre grandissant de transplantation d'organes.

Une étude très intéressante menée par Roblot et al (46) quelques années après celle du réseau francilien de pneumocystose exposée précédemment, à propos des facteurs favorisant de survenue de pneumocystose pulmonaire nous démontre cette hypothèse. Cette étude française a été menée entre 2004 et 2008 sur un échantillon de 56 patients atteint de pneumocystose pulmonaire et non atteint par le VIH, tous étant hospitalisé dans un CHU du grand ouest.

Les objectifs de cette étude étaient de préciser les maladies immunosuppressives associées à un risque de pneumocystose pulmonaire, quels étaient les traitements perçus par les patients au cours des deux années précédant la survenue de l'infection. Pour l'ensemble des patients il existait une sérologie VIH négative et une maladie immunosuppressive sous-jacente.

Le diagramme circulaire ci-dessous présente la répartition des traitements préalables à la survenue de l'infection.

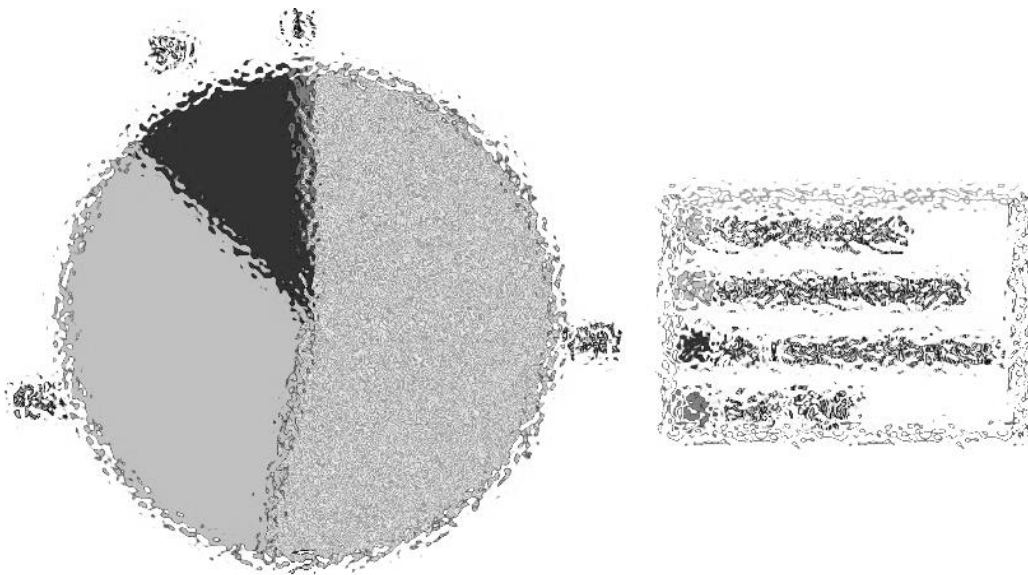


Figure 16 : répartition des traitements reçus par les patients d'une étude prospective à propos des immunosuppressions sous-jacente dans les deux ans précédents la PCP, exposé en % de patients exposés (46)

Lorsque l'on interprète ce diagramme, on remarque que 98% des patients concernés ont perçu une corticothérapie au cours de la dernière année, et pour 66% des patients, il s'agissait d'une corticothérapie au long cours à une dose médiane de 40mg de prednisone par jour.

64% des patients étaient traités par chimiothérapie et 23% par des immunosuppresseurs.

Un second diagramme nous informe sur les différentes molécules utilisées chez ces patients.



Figure 17 : molécules perçues par les patients d'une étude prospective à propos des immunosuppressions sous-jacente à une infection par *Pneumocystis jirovecii*, évoqué en valeurs absolues (46)

Comme évoqué au préalable, on remarque bien que la majorité des traitements en question sont des chimiothérapies anticancéreuses, principalement le cyclophosphamide. Concernant les immunosuppresseurs, l'infliximab était prescrit depuis plus de deux ans chez 12 patients de l'étude.

Une étude plus récente menée au sein du CHU de Reims va nous permettre d'actualiser ces statistiques ainsi que de vérifier si les données locales correspondent aux données nationales.

Cette étude a été menée par Sara Mille en 2018 (47) et retrace l'ensemble des cas de pneumocystose pulmonaire entre 2005 et 2018 sur un échantillon de 349 patients, répartis en 3 catégories distinctes :

- Les cas de PCP avérées : les cas où ont été observés des kystes de *Pneumocystis jirovecii* à l'examen direct, ou, en cas d'absence de kystes, les patients présentant des signes cliniques fortement en faveur d'une PCP, régressant sous Bactrim®, et dont la poursuite du diagnostic n'a conduit à aucune autre pathologie.

Cette catégorie représente 28,4% des patients de l'étude (99/349).

- Les cas de PCP possibles : absence de kystes de *Pneumocystis jirovecii* à l'examen direct mais régression des signes cliniques après introduction de Bactrim®. Ces cas n'ont pas été classés comme PCP avérée soit pour cause de décès précoce, soit parce la suspicion d'une autre cause a été maîtrisée ou traitée.

Cette catégorie représente 24,6% des patients de l'étude (86/349).

- Les cas de PCP non retenus (colonisation par le pathogène) : l'origine des signes cliniques n'a pas été attribuée à la pneumocystose et aucun traitement spécifique n'a été administré.

Cette catégorie représente 47% des patients (146/349).

En termes de répartition, on observe dans cette étude que le service d'hospitalisation diffère entre les cas de PCP avérée et l'ensemble des trois situations de l'étude. En effet, les services les plus représentés sont la pneumologie avec 86 cas, soit 25% des patients de l'étude dont 63 PCP non retenues, l'hématologie clinique avec 72 cas de pneumocystose, soit 21%, dont 25 PCP non retenues, et le service des maladies infectieuses, avec 41 cas (12%), dont 25 PCP non retenues. Le service de médecine interne n'est classé que 5^e avec 26 cas de pneumocystose.

Concernant cette fois les seuls cas de PCP avérées, on note que le service le plus représenté est le service des maladies infectieuses avec près de 50% de PCP avérée (19/41), les services extérieurs avec 16 cas sur 36 et la médecine interne avec 11 cas avérés sur 26.

Tableau 3 : récapitulatif de l'ensemble des cas étudiés par Sara Mille entre 2004 et 2017 au CHU de REIMS

	PCP avérée (n=99)	PCP possible (n= 86)	PCP non retenue (n=164)	Données manquantes	Total (n= 349)
Démographie					
Age moyen (années)	55,0	62,7	62,4	-	60,4
Sexe ratio H/F	2,3	1,9	1,9	-	2,0
Facteurs de risque [n (%)]					
VIH	33 (35)	10 (12)	6 (4)	9	49 (14,5)
Hémopathie maligne	36 (38)	43 (50,5)	46 (29)	13	125 (37)
Tumeur solide	8 (8,5)	9 (10,5)	16 (10)	13	33 (10)
Maladie systémique	3 (3)	5 (6)	17 (11)	13	25 (7,5)
Transplantation	9 (9,5)	5 (6)	26 (16,5)	13	40 (12)
Corticothérapie	10 (11)	12 (14,5)	18 (12)	24	40 (12)
Chimiothérapie	25 (28)	23 (28)	22 (14)	24	70 (21,5)
Immunosuppresseur	13 (14,5)	8 (10)	29 (19)	24	50 (15,5)
Immunodépression [n (%)]	98 (100)	74 (85)	100 (63)	11	272 (80)
Clinique [n (%)]					
Hyperthermie	47 (52)	37 (44,5)	52 (33,5)	21	136 (41,5)
Toux	28 (31)	21 (25)	39 (25)	21	88 (27)
Dyspnée	15 (16,5)	13 (16)	25 (16)	21	53 (16)
Radiologie [n (%)]					
Infiltrat interstitiel	15 (48,5)	38 (50)	53 (36)	93	106 (42)
Nodules	2 (6,5)	4 (5)	10 (7)	93	16 (6)
Verre dépoli	2 (6,5)	15 (20)	16 (11)	94	33 (13)
Paramètres biologiques					
PaO ₂ moyenne (mmHg)	83,9	75,8	77,8	170	79,2
SaO ₂ moyenne (%)	93,1	94,5	92,9	170	93,4
LDH moyennes (UI/L)	690	781	947	272	817
Lymphopénie (<1,5 G/L)	68 (83)	69 (90)	100 (70)	48	237 (79)
CD4 moyen (cellules/mm ³)	149	251	453	311	218
CD4/CD8 moyen	0,59	1,12	0,97	313	0,78
Nature de prélèvement [n (%)]					
LBA	74 (75)	67 (78)	124 (76)		265 (76)
Aspiration trachéale	8 (8)	4 (4,5)	22 (13)		34 (10)
Expectoration	13 (13)	14 (16)	17 (10)	19	44 (12,6)
Expectoration induite	2 (2)	1 (1,2)	0 (0)		3 (0,9)
Écouvillon	1 (1)	0 (0)	0 (0)		1 (0,3)
Biopsie pulmonaire	1 (1)	0 (0)	1 (0,6)		2 (0,6)
Présence de kystes [n (%)]	54 (54,5)	0 (0)	0 (0)	19	54 (15,5)
Biologie moléculaire					
Ct > 32 [n (%)]	22 (22)	67 (78)	155 (95)	-	244 (70)
Ct moyen	28,2	34,4	35,9	-	33,2
Traitement prophylactique [n (%)]	4 (4)	9 (10,5)	2 (1,2)	129	15 (4,5)
Traitement curatif [n (%)]					
Bactrim	94 (96)	73 (93,5)	0 (0)		167 (49)
Pentacarinat	1 (1)	1 (1,2)	0 (0)	28	2 (0,5)
Wellvone	4 (4)	4 (5)	0 (0)		8 (2)
Décès à 3 mois [n (%)]	19 (19)	19 (22)	29 (18)	20	67 (19,5)
trichomonadines [n (%)]	18 (18)	9 (10,5)	16 (9,8)	-	43 (12)

Nous allons extraire, depuis ce tableau récapitulatif, les principales informations relatives à chaque sous-partie.

- Tout d'abord, on remarque que les cas de pneumocystose chez les patients infectés par le VIH ne représentent que 14,5%, laissant de ce fait une proportion des autres facteurs de risque à 85,5%. Par ailleurs, on remarque que pour la totalité des cas évoqués de pneumocystose, seul 80% des patients sont immunodéprimés. Cependant, la proportion des cas de pneumocystose pour des patients atteints du VIH s'accroît jusqu'à 35% au sein du sous-groupe des PCP avérées. Sous-groupe dans lequel 100% des cas sont apparus chez des patients immunodéprimés.

D'un point de vue médicamenteux, on remarque que 50 patients sont traités par immunosuppresseurs, dont 13 dans la catégorie des cas avérés, 40 patients sont sous corticothérapie au long cours, dont 10 chez les cas avérés, et 70 patients de l'étude sont traités par chimiothérapie, dont 25 cas avérés de pneumocystose.

Au cumul, on dénombre 160 patients de l'étude, soit 45,9%, dont le facteur de risque est iatrogène. Cette statistique est encore plus vraie dans la catégorie des cas avérés, où l'immunosuppression iatrogène touche près d'un patient sur deux.

- Au niveau clinique, on remarque que 277 patients manifestent l'un des symptômes de la triade typique de l'infection.
- Au niveau de la nature des prélèvements, le liquide de lavage broncho-alvéolaire est le plus représenté, suivi par l'expectoration induite. Cela correspond aux recommandations ainsi qu'à l'évaluation des techniques diagnostiques menée par la HAS évoquée précédemment.

- Au niveau de l'analyse des prélèvements, seuls les cas de PCP avérés permettent la visualisation des kystes. En aucun cas des kystes de *Pneumocystis jirovecii* n'ont été observés au sein des groupe des PCP possibles ni des non retenues, ce qui correspond aux affirmations selon lesquelles, seuls les kystes matures sont visibles après coloration, mais également que c'est à ce stade de développement que le champignon exprime sa pathogénicité.
- La prophylaxie, telle que nous le montre le tableau 3 ne reste utilisée que pour une minorité de patients, les recommandations n'étant qu'assez peu précises à ce sujet. En effet seul 15 patients de l'étude en ont bénéficiée. Au vu du pronostic de la maladie et des chiffres considérables de la mortalité à 3 mois (67 patients de l'étude, 19 patients avec PCP avérée) la question de la généralisation, ou à défaut de l'accroissement de ce traitement prophylactique est à discuter.

PARTIE II
LES INHIBITEURS DE JANUS KINASE

1. Introduction

Le Tofacitinib, commercialisé sous nom de spécialité Xeljanz® par le laboratoire Pfizer est un immunosuppresseur par voie orale. Il est indiqué en mono ou bithérapie en association avec le méthotrexate dans la prise en charge de Polyarthrite Rhumatoïde en 3^e ligne après échec des traitements de première et seconde intention. Ce Tofacitinib exerce son activité immunosuppressive en bloquant la voie des Janus-Kinase que nous allons étudier ci-après.

2. Les Anti-JAK : classe médicamenteuse

2.1. La voie des Janus Kinase

Les Janus Kinases (JAK) sont de petites enzymes dont l'activité tyrosine kinase est intracellulaire et liée au niveau de la queue cytoplasmique. Cet ensemble JAK constitue une famille de 4 protéines JAK1, JAK2, JAK3 et tyrosine kinase 2, dont le rôle est de phosphoryler les tyrosines. (48)

Le mécanisme d'activation des JAK est initié par la rencontre de cytokines à des récepteurs membranaire, jusqu'alors dépourvu d'activité tyrosine kinase, mais liées à des JAK. De la rencontre de ces 2 éléments découle l'activation d'une protéine JAK, qui va s'auto-phosphoryler mais également phosphoryler la queue de récepteurs de cytokines et permettre le recrutement des protéines STAT (Signal Transducers and Activator of Transcription). Dès lors, nous observons la phosphorylation ainsi que la dimérisation, sous forme d'homo ou hétérodimères, des protéines STAT permettant l'activation de cette dernière et son entrée dans le noyau cellulaire ou elle sera libre d'exercer ses deux rôles de transduction de signal et modulation de la transcription génétique (49).

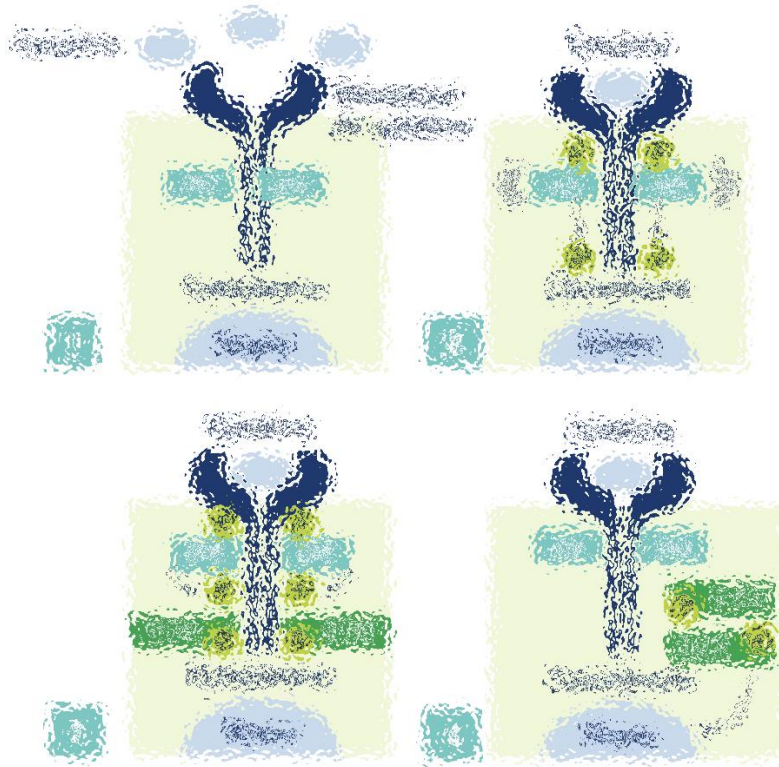


Figure 18 : mécanisme d'activation JAK/STAT (49)

Le système JAK/STAT permet de ce fait la transduction d'un signal responsable de cytokines pro-inflammatoire, dont la plus connue est le $\text{TNF-}\alpha$ et qui déclenchera l'activation des voies de l'inflammation et de la réponse immunitaire.

L'existence de cette voie de signalisation étant démontrée, il est important de savoir qu'un nombre important de cytokines telles les Interférons, ou les Interleukines (IL-1, IL-6 ...) peuvent se fixer sur un nombre tout aussi important de récepteurs conduisant au déclenchement son activation. La composition du récepteur déterminera quelle JAK spécifique sera activée lors de la liaison cytokinique, et de ce fait, laquelle de 7 protéines STAT sera activée. L'activation de l'une ou l'autre des protéines STAT engendrant différents types de transcription génétique distincts, et donc, tout un panel de pathologies variées.

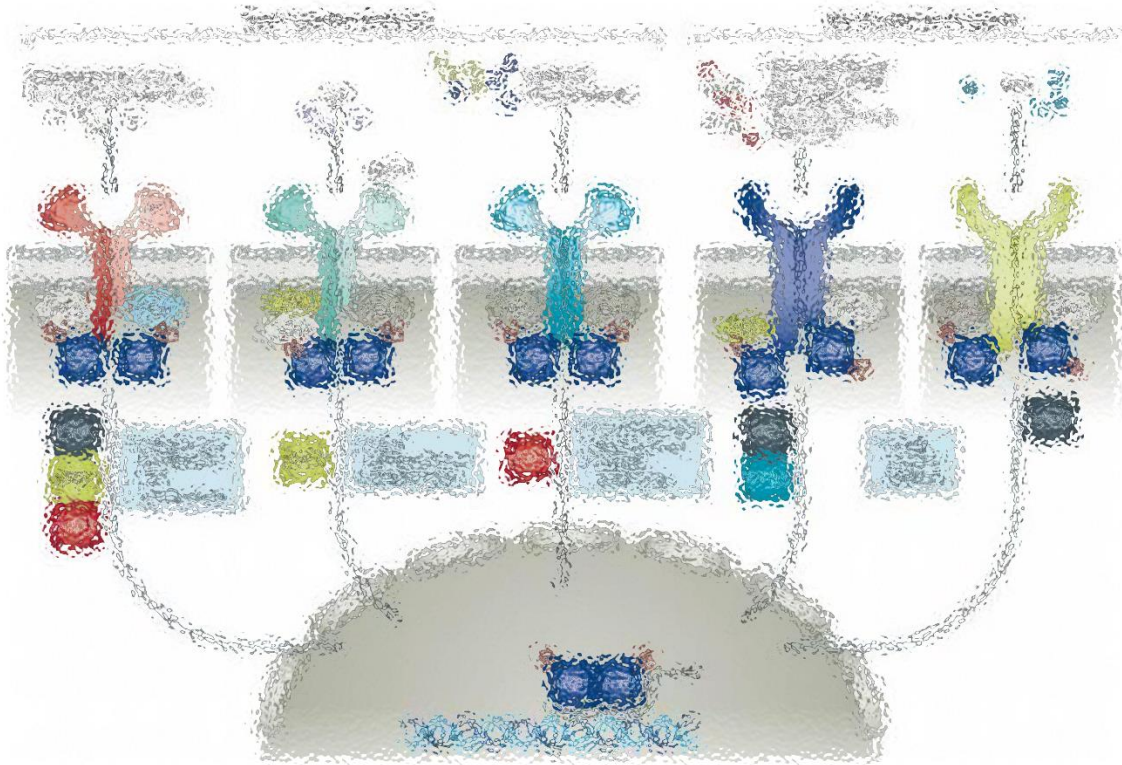


Figure 19 : différentes voies de signalisation de la voie JAK/STAT (50)

En l'occurrence, le Tofacitinib cherchera à bloquer les cellules inflammatoires afin de contrôler le développement, dans notre cas, de la Polyarthrite Rhumatoïde.

2.2. Mécanisme d'action des Anti-JAK

Une fois la connaissance et la maîtrise l'existence de cette voie JAK/STAT, il est assez évident de comprendre le mécanisme d'action des anti-JAK, selon toutefois les différentes spécificités et cibles de chaque molécule de cette famille thérapeutique, ouvrant de ce fait un large champ des pathologies inflammatoires qu'il est possible de traiter, selon la cytokine anti-inflammatoire ciblée. En effet, selon la voie JAK/STAT inhibée (figure 19), l'anti-JAK inhibe l'action de la cytokine pro-inflammatoire en se liant à son domaine kinase, empêchant ainsi sa phosphorylation et donc l'activation de la protéine STAT associée. (50)

Le Tofacitinib, inhibe de manière puissante et sélective la signalisation par les récepteurs hétérodimériques des cytokines associées à JAK1 et JAK3 et montre une sélectivité fonctionnelle pour les récepteurs des cytokines qui signalent via les paires de JAK2. L'inhibition des JAK1 et JAK3 par le Tofacitinib atténue la signalisation des interleukines (IL2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21) et des interférons de type I et de type II, ce qui entraînera une modulation des réponses immunitaires et inflammatoires. (51). De plus, l'inhibition de la JAK1 atténue la signalisation par des cytokines pro-inflammatoires additionnelles comme l'IL-6 et les interférons de type I à des concentrations plus élevées, une inhibition de la signalisation de l'érythropoïétine peut se produire par suite de l'inhibition de la signalisation de la JAK2. (52)

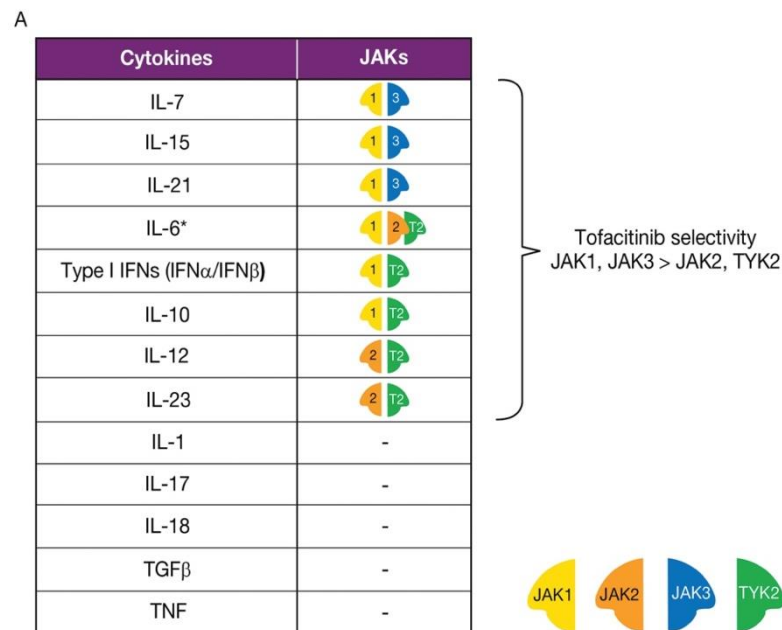


Figure 20 : sélectivité du Tofacitinib sur les différentes Janus Kinases

Il est important de préciser que les anti-JAK sont de petites molécules synthétiques (312 Da pour le tofacitinib) dirigées vers des cibles intracellulaires, contrairement à une grande majorité de l'arsenal thérapeutique des immunosuppresseurs, dont la plupart sont biologiques, tels les anticorps monoclonaux et ciblent quant à eux des parties extracellulaires telles les cytokines, les récepteurs de cytokines ou d'autres récepteurs situés à la surface des cellules.(53)

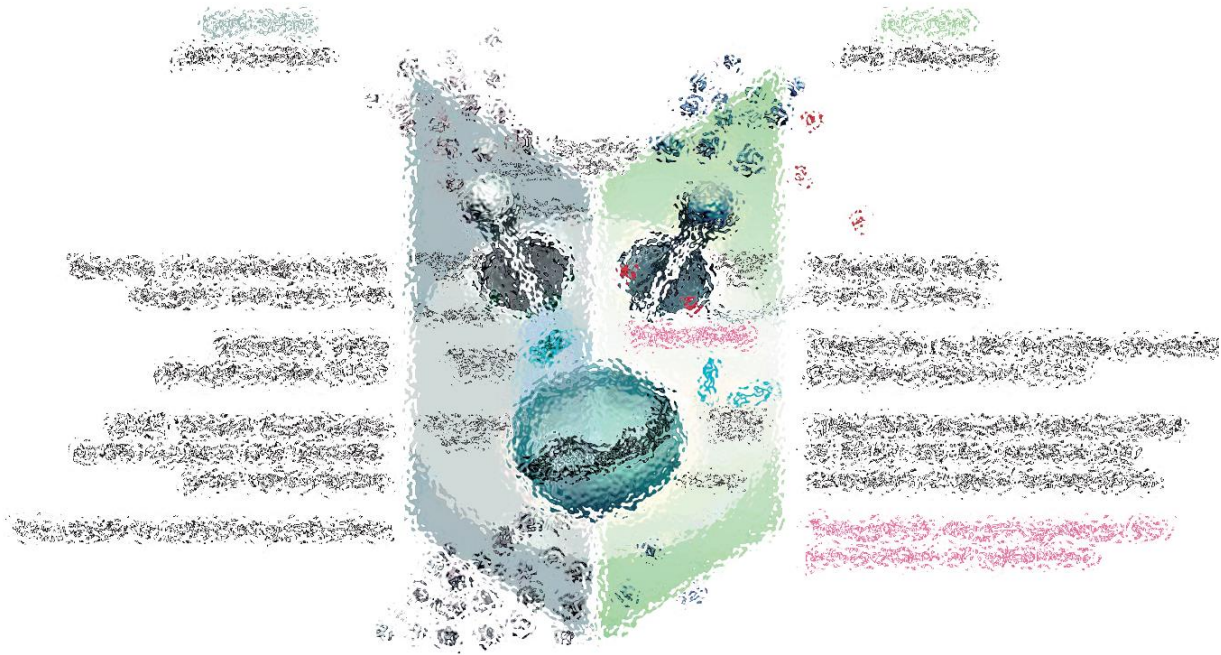


Figure 21 : mécanisme d'action du Tofacitinib (53)

3. Le Tofacitinib (Xeljanz®)

3.1. Indication du Tofacitinib

Le Tofacitinib est indiqué dans plusieurs pathologies inflammatoires. Il est indiqué en association au méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Il peut également être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec MTX est inadapté. (54)

Le Tofacitinib est également indiqué dans le traitement d'autres maladies auto-immunes :

- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme psoriasique chez l'adulte
- Polyarthrite chronique juvénile
- Rectocolite hémorragique de l'adulte

3.2. Intérêt du Tofacitinib en thérapeutique

Comme évoqué précédemment, les anti-JAK sont des molécules de synthèse chimique dont l'action intracellulaire les distingue des biothérapies et leur confèrent une galénique en comprimés et une voie d'administration *per os*, ce qui en fait un avantage considérable à différents points de vue. L'administration est avant tout plus confortable pour le patient, ce qui au travers de nombreuses études révèle une observance améliorée. Par ailleurs, la conservation du produit est plus aisée puisqu'elle ne fait pas intervenir la chaîne du froid. Les comprimés doivent simplement être conservés à température ambiante, ce qui facilite leur transport, permettant sans contrainte au patient de voyager et de conserver un rythme de vie plaisant. (55)

Autre critère d'importance non négligeable, les petites molécules anti-JAK (elles ont toutes un poids moléculaire inférieur à 1000 Da) ne sont pas immunogènes, à l'inverse des biothérapies. Cela signifie qu'elles n'engendrent pas de réactions immunitaires de l'organisme dirigée contre la molécule administrée.

3.3. Effets indésirables du Tofacitinib

En tant que traitement modulateur de l'immunité, mais également en exerçant son rôle d'inhibition de transduction de signal, le Tofacitinib va assez logiquement engendrer nombre d'effets indésirables que nous allons présenter ici, de manière non exhaustive.

Parmi les différents effets indésirables documentés, certains très fréquents tels que des diarrhées, des céphalées ainsi que la pyrexie sont à ne surtout pas négliger.

Selon les différentes études de tolérance du Tofacitinib il apparaît que l'effet indésirable principal serait la survenue d'évènements infectieux. Il augmente considérablement le risque d'infections opportunistes tant fongiques, que virales, bactériennes, ou mycobactériennes et nécessite de ce fait une surveillance étroite.

Des études cliniques ont été réalisées chez les patients traités par la spécialité Xeljanz®, et ont été résumés dans la monographie du produit, consultable sur le site du laboratoire Pfizer qui commercialise le Xeljanz® (52). Selon les différentes posologies adaptées à la pathologie concernée, il apparaît que les infections les plus fréquemment retrouvées sont celles qui affectent les voies respiratoires supérieures. En l'occurrence, selon les résultats d'études chez les patients traités dans le cadre d'une Polyarthrite Rhumatoïde par Xeljanz® à 5mg deux fois par jour, 53 patients sur un échantillon de 1216 patients ont contracté une infection des voies aériennes supérieures, (4,36%) contre seulement 23 sur 681 chez des patients traités par placebo (3,37%), soit un différentiel d'un patient sur 100.

Cependant, les autres types d'infections respiratoires ne sont pas à négliger. En effet, selon la même étude 48 patients traités aux mêmes doses de Tofacitinib ont contracté une rhinopharyngite, contre 19 pour la population traitée par placebo (les échantillons de patient étant identique) soit un différentiel de 1,1 patient sur 100.

L'incidence des bronchites est également à évoquer pour la bonne comptabilité finale des chiffres, bien que n'étant pas représentative puisque 14 patients traités par Tofacitinib contracteront l'infection au cours de l'essai clinique (1,2%), contre 10 sous placebo (1,5%)

Au total, on dénombre 115 patients sur un échantillon de 1216 pour qui une infection des voies respiratoires apparaît en cours de traitement, soit un peu plus de 9 patients sur 100, ce qui selon la classification, en fait un effet indésirable fréquent (1 à 10 patients sur 100).

Pour continuer dans le registre des infections, plusieurs cas d'infections des voies urinaires ont également été recensés. Toujours selon la même étude, on dénombre 25 cas sur un échantillon de 1216 patients (2,1%), ce qui en fait un taux d'incidence supérieur à la population placé sous placebo (1,8%).

Dans la littérature, on trouve également divers cas de réactivations des virus de l'Herpès. En effet, chez les patients traités par Tofacitinib, il semble que l'incidence du Zona soit supérieure à celle rencontrée dans la population témoin, (1,5% pour le groupe Xeljanz® contre 0,5% pour le groupe placebo)

Les infections opportunistes, en excluant la tuberculose, ont touchés 2 patients du groupe Xeljanz® et aucun du groupe placebo.

Pour terminer dans le registre des infections, nous pouvons noter que la fréquence globale, chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde au travers de cinq études comparatives, est de 20% pour la population placée sous Xeljanz® 5mg deux fois par jour, contre 18% dans le groupe placebo.

Autre catégorie d'effets indésirables graves, les maladies tumorales sont rencontrées dans des proportions conséquentes chez les patients traités par Tofacitinib, ce qui n'est pas le cas chez les patients placés sous placebo, ce qui en conclue une implication certaine du Tofacitinib.

Les cancers les plus fréquemment rencontrés dans le cadre des essais clinique sont :

- Le cancer du poumon
- Le cancer du sein
- Le cancer gastrique
- Le cancer colorectal
- Le cancer des cellules rénales
- Le cancer de la prostate
- Les lymphomes
- Les mélanomes malins

Il est également documenté dans la monographie du médicament, le risque de cancer de la peau non mélanique. Le risque serait quant à lui d'avantage lié à la dose administrée de la spécialité Xeljanz®, que du Xeljanz® lui-même.

La fréquence globale de survenue de cancers, lymphomes et mélanomes malins chez les patients traités par Xeljanz® est de 6,38 patients sur 100, toutes doses confondues. Il existe une nuance entre les échantillons de patients traités à raison de 5mg deux fois par jour et les patients traités à 10mg deux fois par jour. Au total, toutes doses confondues et sur la durée complète de l'essai, 122 patients sur 2911 ont contracté un cancer, auxquels s'ajoutent 64 cas de cancer de la peau non mélanique.

PARTIE III CAS CLINIQUE

Madame M., patiente de 72 ans est suivie pour une polyarthrite rhumatoïde, diagnostiquée en février 2016.

La patiente présente pour antécédents médicaux une poliomyélite contractée à l'âge de 18 ans avec hémiparésie gauche séquellaire, une occlusion intestinale en 2014 compliquée d'un abcès au niveau poche de stomie, nécessitant plusieurs reprises chirurgicales avec stomie persistante, et de l'arthrose.

Au moment du cas clinique, la patiente est traitée en 3^e ligne thérapeutique par un immunosupresseur de la famille des Anti-JAK, le Tofacitinib (Xeljanz®) à raison de 10 mg par jour, repartie en 2 prises, associé au Méthothrexate à 20mg par semaine, après échec des traitements de première intention. Des prises en charge en juin 2016 par Tocilizumab (Roactemra®), relayé en seconde intention en mars 2017 par Rituximab avaient permis de contrôler l'évolution de la maladie. Toutefois, ces deux traitements successifs ont dû être réévalués suite à des soucis de tolérance. Le Tocilizumab pour cause de poussée inflammatoire avec synovite des membres supérieurs, puis le Rituximab à l'issue de la première cure pour des raisons de tolérance digestive.

A l'été 2019, la patiente présente un syndrome inflammatoire persistant, avec présence de nausées et vomissements, vertiges et une altération progressive de l'état général avec dysphagie aux solides et amaigrissement, provoquant une hospitalisation en médecine interne au CHU de Reims en novembre 2019, où elle sera admise pour une pneumopathie basale droite. L'examen clinique retrouve une candidose buccale associée à une candidose oesophagienne expliquant probablement la dysphagie et l'amaigrissement. Ces mycoses sont traitées par Fluconazole 200mg à J1 puis 100mg par jour pendant 21 jours, avec pour la première fois, une interruption du traitement par Xeljanz®.

15 jours plus tard, la patiente est adressée au service des urgences pour une désaturation à 90% associée à une hypotension et une nouvelle altération de l'état général avec syndrome inflammatoire toujours persistant, mis en évidence par sa biologie à l'admission, très rapidement évolutive comme en attestent les valeurs suivantes :

Biologie du 17 Novembre :

- Leucocytes 4,20 G/L dont PNN 3,6 G/L

- CRP 280 mg/L

La patiente est transférée dès le lendemain en rhumatologie au CHU de Reims, où seront réalisés de nombreux examens.

Biologie du 19 Novembre :

- Leucocytes 0,66 G/L dont PNN 0,5 G/L
- CRP 242 mg/L
- Hb 93 g/L
- VGM 100 fl
- Plaquettes 144 G/L
- Lymphocytes 0,1 G/L
- Hémoculture : stérile à 5 jours

ECBU :

- Antigénurie Pneumocoques et *Legionella* négatifs

Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien :

- Aspect de pneumopathie interstitielle diffuse

A l'examen clinique, Madame M. présente une mycose buccale évoluée hyperalgique, une auscultation pulmonaire claire et des bruits du cœur réguliers.

A son admission en rhumatologie le 19/11/2019, Madame M. présente donc une anémie macrocytaire, une agranulocytose, une leucopénie avec neutropénie de grade IV et une lymphopénie profonde.

Au vu de ces éléments, Madame M est placée en isolement protecteur dans l'attente de la fibroscopie bronchique prévue deux jours plus tard, accompagnée d'un traitement par Fortum 1g trois fois par jour associé à Amikacine 15 mg/kg.

Le lendemain, 20 novembre, l'état clinique est stable et la biologie du matin révèle une CRP qui stagne à 230 mg/L.

Cependant la numération sanguine évolue puisque l'anémie est désormais à 86 g/L, la valeur absolue de plaquettes diminue (117 G/L) et l'hypothèse d'une pancytopenie d'origine iatrogène

émerge alors, faisant suite à l'instauration de fluconazole le 08 novembre pour une candidose buccale.

Par précaution, le fluconazole est remplacé par de la caspofungine en voie intraveineuse associée à des bains de bouche de Fungizone® (amphotéricine B) et bicarbonate de calcium.

Le 21 novembre, l'examen clinique révèle une audition sibilante et des freins respiratoires à l'auscultation pulmonaire. D'un point de vue biologie, on constate une CRP diminuée à 129 mg/L mais avec une augmentation de leucocytes à 1,7 G/L. L'anémie est stable à 88g/L et plaquettes chutent à nouveau (96 G/L). Le dosage d'albumine à 23 g/L évoque une dénutrition, symptomatique d'une altération de l'état général.

Le matin, suite à un avis du service de pneumologie, appuyé par le service de maladies infectieuses, une fibroscopie bronchique est réalisée le matin avec lavage broncho-alvéolaire. L'examen direct du liquide de LBA permet la mise en évidence de kystes de *Pneumocystis jirovecii* avec une colonisation de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticiline). Cette objectivation microscopique est confirmée par PCR (annexe) Le diagnostic de pneumocystose pulmonaire est alors posé et un traitement par Bactrim® à raison de 75mg/kg/j par voie intraveineuse, répartis en quatre prises est instauré, associé à 5mg par jour d'acide folique, et le traitement par Fortum® est interrompu. Le traitement par Bactrim® sera relayé par voie orale quelques jours plus tard, puis une dose prophylactique continue sera instaurée par la suite.

Une fibroscopie oeso gastro duodénale (FOGD), réalisée afin de vérifier l'hypothèse de candidose oesophagienne est concluante.

Le 23 novembre, la saturation en oxygène permet l'arrêt de la supplémentation en oxygène, cependant le bilan biologique s'aggrave à nouveau avec une majoration de la neutropénie (leucocytes 0,5 G/L) ainsi que de l'anémie (Hb 7,6 g/L) , et les plaquettes, dosées à 43 G/L sont toujours en baisse, et une hypokaliémie importante à 2,7 mmol/L se manifeste bien que l'examen cardiaque reste normal. Ces valeurs biologiques conduisent non seulement à une prise en charge symptomatique via une transfusion de deux culots de globules rouges ainsi qu'une prescription de potassium, mais également l'éviction du Bactrim®, avec comme alternative un traitement par Atovaquone 750 mg deux fois par jour. Par ailleurs, les bains de bouche instaurés deux jours auparavant sont bénéfiques quant à l'évolution de la candidose buccale.

Le 24 novembre matin, devant une assez forte hyperthermie à 38,7°C, des hémocultures ainsi qu'un ECBU sont demandés. La saturation en oxygène s'aggrave (87%) nécessitant une nouvelle supplémentation à 1,5L. A l'auscultation, les crépitants pulmonaires sont plus marqués que les jours précédents, avec toutefois une prédominance gauche, conduisant à une radiographie pulmonaire.

Biologie du 24 novembre :

- Kaliémie : 3,2 mmol/L
- Hb : 116 g/L
- Leucocytes : 0,5 G/L
- Plaquettes : 29 G/L
- CRP 160 mg/L

On constate alors que le potassium a permis de réduire considérablement l'hypokaliémie, mais également que l'anémie a été corrigée par la transfusion. Cependant, la neutropénie reste préoccupante et la thrombopénie s'étant de nouveau accentuée justifie un arrêt de Lovenox®.

La radiographie pulmonaire confirme l'auscultation et révèle une surcharge du poumon gauche très marquée, pour laquelle un flash de furosémide à 40mg par voie intraveineuse est administré, justifiant un maintien du potassium, malgré l'amélioration de l'hypokaliémie.

Devant cette neutropénie fébrile, associé à une nouvelle désaturation ainsi qu'une nouvelle élévation de CRP, il est ajouté de la tazocilline 4g, quatre fois par jour.

Un avis pour transfert en unité de soins continus est demandé dès ce jour à la lumière de tous ces éléments.

Le 26 novembre, la patiente se voit poser une voie veineuse centrale, les perfusions devenant trop difficiles. Préalablement à cette intervention et au vu de la biologie du matin, le dosage des plaquettes à 44 G/L malgré la suspension du Lovenox®, une transfusion de plaquettes est nécessaire.

Devant une nouvelle augmentation de la CRP ce jour (322 mg/L) associée à une neutropénie toujours aussi préoccupante (leucocytes 0,4 G/L) ainsi que la pose de voie centrale, la patiente est finalement transférée en service de maladies infectieuses, où elle ne restera que jusqu'au lendemain.

En effet, le 27 novembre, un nouveau scanner thoraco-abdomino-pelvien est réalisé, montrant une majoration de la pneumonie interstitielle diffuse bilatérale (augmentation des plages de verre dépoli), ainsi qu'une apparition d'un anévrisme de l'aorte abdominale, partiellement thrombosée. Ces images concorde avec la suspicion de pneumopathie grave pour laquelle la lévofloxacine avait été instaurée la veille.

La patiente est transférée en unité de soins continus où l'examen initial conduira à la mise en place d'un optiflow 50%/50L/min ainsi qu'à l'introduction d'une corticothérapie par méthylprédnisolone à 40mg deux fois par jour. En outre la décision de réinstaurer un traitement par Bactrim® en lieu et place de l'atovaquone est prise sur conseil du service de médecine interne.

Le 2 décembre devant une forte dégradation sur le plan respiratoire et hémodynamique, la patiente est transférée en unité de réanimation médicale, où elle décédera le lendemain, d'un arrêt cardiorespiratoire malgré un nouvelle transfusion de 3 culots de globules rouges ainsi que d'un remplissage par Isofudine pour pallier à l'hypovolémie.

PARTIE IV DISCUSSION

Après observation de ce cas clinique, nous allons mettre en relation les éléments factuels observés autour de ce cas clinique, et discuter de l'imputabilité du Xeljanz® dans cette infection fongique.

Comme révélé dans l'histoire de la maladie de Madame M, il apparait que cette patiente est traitée depuis plusieurs années pour une Polyarthrite rhumatoïde, pathologie auto-immune, dont la prise en charge repose essentiellement sur un traitement par immunosuppresseurs. En l'occurrence, madame M reçoit un traitement par Xeljanz®, associé au Méthotrexate, tous deux immunosuppresseurs. Or il est désormais bien établi que la pneumocystose pulmonaire est une pathologie fongique opportuniste, touchant essentiellement les patients immunodéprimés, dont la transmission aérienne est favorisée dans les milieux hospitaliers (21). On peut assez légitimement penser que c'est le cas pour madame M. qui a fréquenté différents services hospitaliers, préalablement à son admission en service de rhumatologie, où, devant une altération conséquente de l'état général, la pneumocystose pulmonaire a été diagnostiquée via une fibroscopie bronchique, et dont les résultats de l'analyse mycologique sont unanimes, tant l'examen direct, que la PCR révèlent la présence du pathogène (Annexe 1).

L'efficacité du traitement de première intention par Bactrim® est malheureusement assez peu exploitable du fait de sa très courte utilisation liée à l'aggravation de la neutropénie à laquelle les médecins ont dû faire face. Cependant, le cas de Madame M confirme bien la difficulté d'utilisation de ce traitement lié à ses effets indésirables et à sa tolérance, provoquant bien souvent la mise en place d'un traitement de seconde intention, tel que l'atovaquone, ce qui a été le cas ici. En outre, il est également difficile de mesurer l'efficacité de ce traitement puisque la patiente n'a pas pu aller au bout de celui-ci, en cause de nombreux facteurs clinico-biologiques dont les atteintes organiques ont fini par prédominer sur cette affection fongique. Une chose demeure certaine, entre la mise en évidence du pathogène le 21/11 et le second lavage broncho-alvéolaire le 02/12, la contamination n'a pas été enrayée puisque de l'ADN de *Pneumocystis jirovecii* a de nouveau été mis en évidence par PCR. Il est important de noter que l'analyse directe n'a cette fois pas permis d'identifier le pathogène, ce qui nous laisse à penser que la charge fongique a diminué, sans toutefois pouvoir l'attester, les résultats PCR ne présentant pas de valeur absolue permettant de la quantifier.

D'un point de vue clinique et physiopathologique, nous avons vu que *Pneumocystis jirovecii*, dont le tropisme est alvéolaire, conduit inévitablement à l'installation de pneumopathies interstitielles diffuses, très régulièrement bilatérales. En observant les clichés radiographiques de madame M, dont l'évolution au cours du séjour à malheureusement été très critique, on s'aperçoit que ce cas n'échappe pas à la règle.

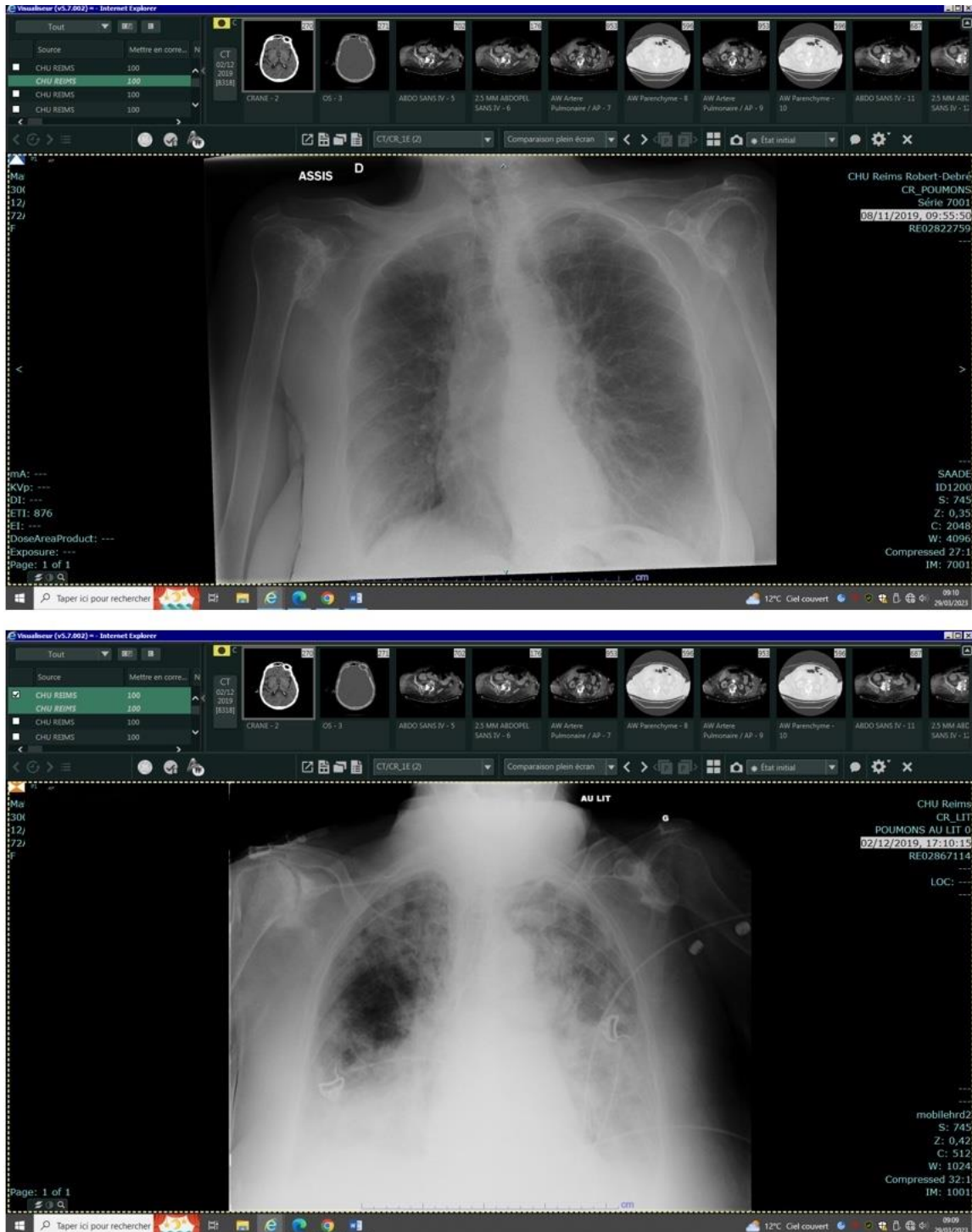


Figure 22 : évolution des clichés radiographique de la patiente entre le 08/11 et le 02/12

En consultant les images du scanner thoraco-abdomino-pelvien de madame M du 02/12/19, veille de son décès, on constate à nouveau le cliché type d'une contamination par *Pneumocystis jirovecii*, présentant un aspect en verre dépoli.

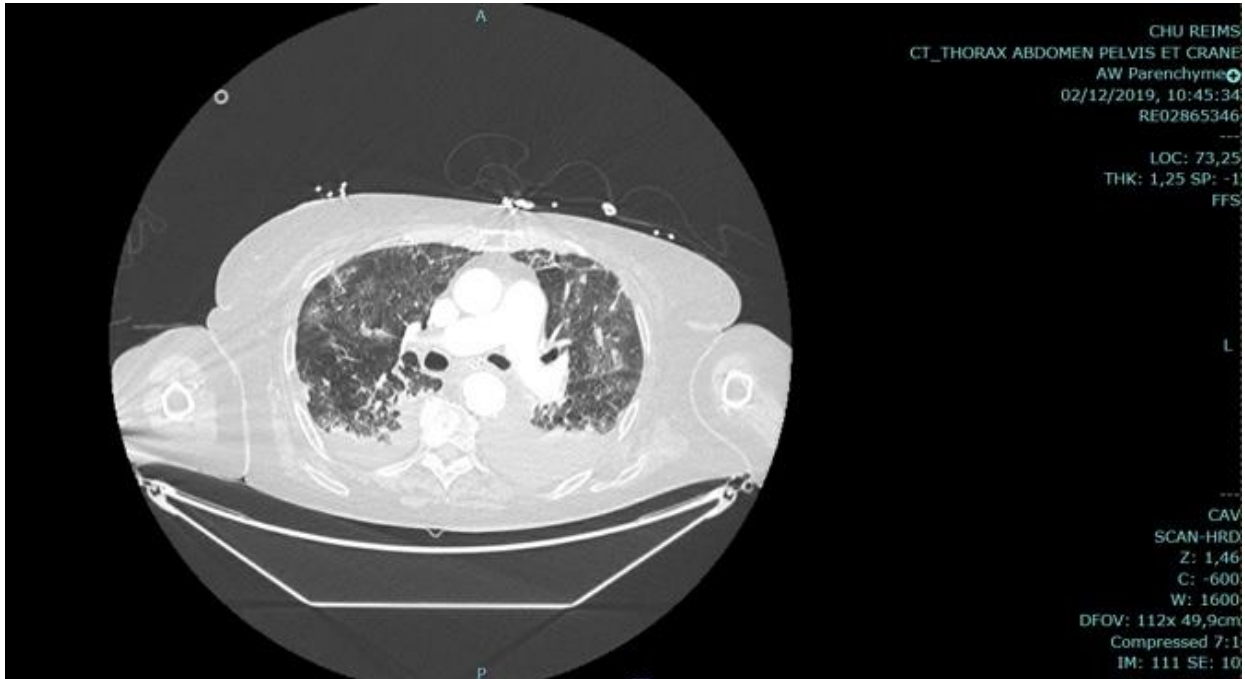


Figure 23 : coupe transversale de scanner thoraco-abdomino-pelvien du 02/12 de Madame M.

Concernant l'implication du Xeljanz® dans cette infection fongique, la seule affirmation dont nous disposons, est l'altération de l'état général de la patiente à l'issue de son instauration, et ce, dans un délai assez bref. En outre, on peut penser que ce traitement immunosuppresseur est à l'origine du développement de la candidose buccale, clé de voute de cette cascade d'évènements survenus dès lors. L'impact du Méthotrexate n'est par ailleurs pas à exclure.

CONCLUSION

La pneumocystose pulmonaire est une pathologie dont la quasi-totalité des cas au siècle dernier étaient des patients atteints du VIH, pathologie ayant par ailleurs largement contribué à la découverte et à l'approfondissement des connaissances que dont nous disposons aujourd'hui. Avec l'essor des traitements immunosuppresseurs depuis près de trente ans, nous avons constaté une inversion des patients atteints par la maladie. En effet, en 2023, il y a désormais plus de patients immunodéprimés séronégatifs HIV qui contractent la pneumocystose pulmonaire que de patients atteints du VIH. Et dans une large proportion de cas, l'immunodépression est d'origine iatrogène.

Les immunosuppresseurs font aujourd'hui partie intégrante du paysage thérapeutique et sont désormais quotidiennement délivrés en officine de ville. Ils ont contribué à des avancées thérapeutiques vertigineuses et permettent une amélioration considérable du quotidien de nombreux patients. Cependant, fort d'une balance bénéfice / risque très favorable, il est important de garder à l'esprit leur effets indésirables pouvant conduire à des évènements dramatiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chagas C. Nova tripanozomiaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiologico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. août 1909;1(2):159-218.
2. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. Infect Dis Clin North Am. mars 2010;24(1):107-38.
3. Venek J, Jirovec O, Lukes J. Interstitial plasma cell pneumonia in infants. Ann Paediatr Int Rev Pediatr. janv 1953;180(1):1-21.
4. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. déc 1981;305(24):1425-31.
5. Hughes WT. *Pneumocystis carinii* vs. *Pneumocystis jirovecii*: another misnomer (response to Stringer et al.). Emerg Infect Dis. févr 2003;9(2):276-277;
6. Matsumoto Y, Matsuda S, Tegoshi T. Yeast glucan in the cyst wall of *Pneumocystis carinii*. J Protozool. 1989;36(1):21S-22S.
7. Aliouat-Denis CM, 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.
8. Stringer JR. *Pneumocystis carinii*: what is it, exactly? Clin Microbiol Rev. oct 1996;9(4):489-98.
9. Cushion MT. Taxonomy, genetic organization, and life cycle of *Pneumocystis carinii*. Semin Respir Infect. déc 1998;13(4):304-12.
10. Aliouat-Denis CM, 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.
11. Gigliotti F, Limper AH, Wright T. *Pneumocystis*. Cold Spring Harb Perspect Med. déc 2014;4(12):a019828.
12. Cushion MT. *Pneumocystis*: unraveling the cloak of obscurity. Trends Microbiol. mai 2004;12(5):243-9.
13. Wakefield AE. DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii* f. sp. *carinii* and *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* in samples of air spora. J Clin Microbiol. juill 1996;34(7):1754-9.
14. Medrano FJ, Montes-Cano M, Conde M, de la Horra C, Respaldiza N, Gasch A, et al. *Pneumocystis jirovecii* in General Population. Emerg Infect Dis. févr 2005;11(2):245-50.
15. Casanova-Cardiel L, Leibowitz MJ. Presence of *Pneumocystis carinii* DNA in pond water. J Eukaryot Microbiol. 1997;44(6):28S.
16. Chabé M, Durand-Joly I, Dei-Cas E. La transmission des infections à *Pneumocystis*. médecine/sciences. juin 2012;28(6-7):599-604.

17. Chabé M, Dei-Cas E, Creusy C, Fleurisse L, Respaldiza N, Camus D, et al. Immunocompetent Hosts as a Reservoir of Pneumocystis Organisms: Histological and RT-PCR Data Demonstrate Active Replication. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. févr 2004;23(2):89-97.
18. Chabé M, Durand-Joly I, Dei-Cas E. La transmission des infections à *Pneumocystis*. *médecine/sciences*. juin 2012;28(6-7):599-604.
19. Miller RF, Ambrose HE, Novelli V, Wakefield AE. Probable Mother-to-Infant Transmission of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* Infection. *J Clin Microbiol*. avr 2002;40(4):1555-7.
20. Cere N, Drouet-Viard F, Dei-Cas E, Chanteloup N, Coudert P. In utero transmission of *Pneumocystis carinii* sp. f. *Oryctolagi*. *Parasite*. déc 1997;4(4):325-30.
21. Chabé M, Durand-Joly I, Dei-Cas E. La transmission des infections à *Pneumocystis*. *médecine/sciences*. juin 2012;28(6-7):599-604.
22. Montes-Cano MA, Chabe M, Fontillon-Alberdi M, Horra C de la, Respaldiza N, Medrano FJ, et al. Vertical Transmission of *Pneumocystis jirovecii* in Humans - Volume 15, Number 1—January 2009 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 6 mars 2023]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/1/08-0242_article
23. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis Pneumonia*. *N Engl J Med*. juin 2004;350(24):2487-98.
24. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, Vincent F, Bollée G, Roux P, et al. Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation*. juin 2010;19(4):327-38.
25. Tapparel L, Petignat PA, Praz G. Diagnostic de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez le patient non VIH. *Rev Med Suisse*. oct 2010;266(36):1922-5.
26. Tissot v, Michelot A, Le Calloch R, Treguer L, Nonent M, Larroche P. Dossier de Pneumocystose chez patient sous immunosupresseurs [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.aspergillus.org.uk/wp-content/uploads/2016/10/SFRC-2011-poster2.pdf>
27. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol*. nov 2020;58(8):1015-28.
28. Jean-Baptiste Stern, Antoine Parrot, Jacques Cadranel, Charles Mayaud. Infections à *Pneumocystis carinii*: clinique. *Mal Infect* [Internet]. 1996; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S116685989608917x>
29. HAS (Haute autorité de santé) A. Évaluation des actes de diagnostic biologique de la pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*). 2017;
30. Fujii T, Iwamoto A, Nakamura T, Iwamoto A, Iwamoto A, Iwamoto A. *Pneumocystis pneumonia* in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother*. 2007;13(1):1-7.
31. Wang D, Hu Y, Li T, Rong HM, Tong ZH. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with serum cell-free DNA in non-HIV-infected immunocompromised patients. *Oncotarget*. 22 sept 2017;8(42):71946-53.
32. Goto N, Futamura K, Okada M, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, et al. Management of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplantation to Prevent Further Outbreak. *Clin Med*

Insights Circ Respir Pulm Med. janv 2015;9s1:CCRPM.S23317.

33. Vong O. Champignon du mois [Internet]. 2020 [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/02/06/champignon-du-mois-fevrier-2020/>
34. Image: Coloration fluorescente (*Pneumocystis jirovecii*) [Internet]. [cité 8 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/coloration-fluorescente-pneumocystis-jirovecii->
35. Wakefield AE, Guiver L, Miller RF, Hopkin JM. DNA amplification on induced sputum samples for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *The Lancet*. juin 1991;337(8754):1378-9.
36. Ben Beard C, Roux P, Nevez G, Hauser PM, Kovacs JA, Unnasch TR, et al. Strain Typing Methods and Molecular Epidemiology of *Pneumocystis* Pneumonia. *Emerg Infect Dis*. oct 2004;10(10):1729-35.
37. Azoulay É, Bergeron A, Chevret S, Bele N, Schlemmer B, Menotti J. Polymerase Chain Reaction for Diagnosing *Pneumocystis* Pneumonia in Non-HIV Immunocompromised Patients With Pulmonary Infiltrates. *Chest*. mars 2009;135(3):655-61.
38. Alanio A, Desoubreux G, Sarfati C, Hamane S, Bergeron A, Azoulay E, et al. Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. oct 2011;17(10):1531-7.
39. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, et al. Clinical and Radiological Features of *Pneumocystis* Pneumonia in Patients with Rheumatoid Arthritis, in comparison with Methotrexate Pneumonitis and *Pneumocystis* Pneumonia in Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Multicenter Study. *Intern Med*. 2008;47(10):915-23.
40. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, et al. Serum Indicators for the Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia. *Chest*. avr 2007;131(4):1173-80.
41. Del Bono V, Mularoni A, Furfaro E, Delfino E, Rosasco L, Miletich F, et al. Clinical Evaluation of a (1,3)- β -D-Glucan Assay for Presumptive Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Vaccine Immunol*. oct 2009;16(10):1524-6.
42. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. avr 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
43. Botterel F, Maubon D. Fiches parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2019.
44. PENTACARINAT 300 mg pdre p aérosol/sol inj [Internet]. [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/pentacarinat-300-mg-pdre-p-aerosol-sol-inj-12915.html>
45. Magne D, Angoulvant A, Botterel F, Bouges-Michel C, Bougnoux ME, Bouree P, et al. Réseau pneumocystose francilien : bilan de cinq années de surveillance (2003–2007). *J Mycol Médicale*. déc 2009;19(4):290-3.
46. Roblot F, Godet C, Kauffmann C, Tattevin P, Boutoille D, Besnier JM, et al. Facteurs

favorisants de la pneumocystose (PPC) chez les malades immunodéprimés non infectés par le VIH. *J Mycol Médicale*. déc 2009;19(4):285-9.

47. Mille S. Détection des trichomonadines associées à des *Pneumocystis Jirovecii* dans les prélèvements respiratoires au CHU de Reims de 2005 à 2017. [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Reims Champagne-Ardenne; 2018.

48. Université d'Angers. Voie JAK/STAT activée par les récepteurs de cytokines [Internet]. Disponible sur: <https://p1.asso2atp.fr/wp-content/uploads/2019/10/UE22-Chevalier-Cours-2-Voie-JakSTAT.pdf>

49. JAK/STAT : une voie impliquée dans la pathogénèse de la DA [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.abbviepro.com/fr/fr/immunologie/dermatologie/pathologies-et-environnement/jak-stat-voie-impliquee-dans-pathogenese-da.html>

50. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. janv 2016;12(1):25-36.

51. Tofacitinib : substance active à effet thérapeutique [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tofacitinib-23922.html>

52. XELJANZ / XELJANZ XR 10 Pharmacologie clinique (tofacitinib) [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/xeljanz?section=10-pharmacologie-clinique&tab=pm>

53. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2016;34(2):318-28.

54. EMA (European Medicine Agency). Résumé caractéristique du produit [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_fr.pdf

55. PEYRIN BIROULET L. Les nouvelles molécules orales dans les MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/mici-les-nouvelles-molecules-orales/>

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

BTO : Bleu d'Orthotoluidine

CRP : Protéine C réactive

DHFR : Dihydrofolate réductase

DMARDs : Diseases modifying antirhumatic drugs

FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale

GG : Gomori - Grocott

G/L : Giga par litre

Hb : Hémoglobine

IL : Interleukine

JAK : Janus Kinase

LBA : Lavage Broncho-alvéolaire

MGG : May Grunwald Giemsa

MO : Micro-organisme

MTX : Méthotrexate

PCP : Pneumocystose pulmonaire

Pj : *Pneumocystis jirovecii*

SI : Système Immunitaire

PCR : Polymerase chain réaction

PNN : Polynucléaire neutrophile

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SCID : Déficit immunitaire profond combiné

SMX : Sulfométhoxazide

STAT : Signal Transducers and Activator of Transcription

TDM : Tomodensitométrie

TMP : Triméthoprim

VGM : Volume globulaire moyen

VIH : Virus Immunodéficiencie Humaine

µm : micromètre

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Examen mycologique du 21/11/2019	68
Annexe 2. Examen mycologique du 02/12/2019	70

Annexe 1 : Examen mycologique du 21/11/2019



PÔLE DE BIOLOGIE MÉDICALE ET PATHOLOGIE
 Bactériologie-Virologie-Hygiène Parasitologie-Mycologie Pr DE CHAMPS
 Biochimie-Pharmacologie-Toxicologie Pr GILLERY
 Génétique-Hématologie-Immunologie Pr NGUYEN
 Pathologie Pr MARCHAL
 Plateau Technique Automatisé Pr RAMONT

MA

1041 - RHUMATO.2
 HOPITAL MAISON BLANCHE

N° Demande : 19 1 créé le 21/11/19 à 12:28

Date d'édition : 12/12/19 à 17:55

DUPLICATA Compte-rendu complet

Médecin(s) prescripteur(s) :

Mycologie

- Prélèvement : Respiratoire du 21/11/19 à 09:55

- N° Prélèvement : 19 03

RECHERCHE DIRECTE DE PNEUMOCYSTIS

Date de prélèvement :	21/11/2019
Heure de prélèvement :	09:55
Origine :	lavage bronchoalvéolaire
Volume reçu :	10 mL
Aspect :	sans particularités
Résultat :	Présence de kystes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> à l'examen direct.
Téléphoné le	21/11/2019
à	15:25

* Résultat hors des valeurs de référence

CHU de Reims

45 rue Cognacq Jay, 51092 Reims Cedex
Tel : 03.26.78.33.65 : Fax : 03.26.78.35.07

CH de Châlons-en-Champagne

51 rue du Cdt Derrien, 51000 Châlons-en-Champagne
Tel : 03.26.69.61.91 : Fax : 03.26.69.68.15

CH Auban-Moët - Épernay

137 Rue de l'Hôpital, 51200 Épernay
Tel : 03.26.58.70.92 : Fax : 03.26.58.70.82

1/2

Annexe 2. Examen mycologique du 02/12/2019



PÔLE DE BIOLOGIE MÉDICALE ET PATHOLOGIE
 Bactériologie-Virologie-Hygiène Parasitologie-Mycologie Pr DE CHAMPS
 Biochimie-Pharmacologie-Toxicologie Pr GILLERY
 Génétique-Hématologie-Immunologie Pr NGUYEN
 Pathologie Pr MARCHAL
 Plateau Technique Automatisé Pr RAMONT

MA'

2510 - UMIRP
 HOPITAL ROBERT DEBRE

N° Demande : 19 96 créé le 02/12/19 à 17:11

Date d'édition : 05/12/19 à 12:47

DUPLICATA Compte-rendu complet

Médecin(s) prescripteur(s) :

Mycologie

- Prélèvement : Respiratoire du 02/12/19 à 16:00
 - N° Prélèvement : 19. 03

RECHERCHE DIRECTE DE PNEUMOCYSTIS

Date de prélèvement : 02/12/2019
 Heure de prélèvement : 16:00
 Origine : lavage bronchoalvéolaire
 Volume reçu : 5 mL
 Aspect : sans particularités
 Résultat : Absence de *Pneumocystis jirovecii* à l'examen direct.
 Téléphoné le 03/12/2019
 à 17:30

EXAMEN MYCOLOGIQUE

Examen direct : Absence de (d') éléments mycéliens
 Culture rech. levures : Rares colonie(s) *Candida albicans*
 Quelques colonie(s) *Candida autre que albicans*

* Résultat hors des valeurs de référence

CHU de Reims
 45 rue Cognacq Jay, 51092 Reims Cedex
 Tel : 03.26.78.33.65 : Fax : 03.26.78.35.07

CH de Châlons-en-Champagne
 51 rue du Cdt Derrien, 51000 Châlons-en-Champagne
 Tel : 03.26.69.61.91 : Fax : 03.26.69.68.15

CH Auban-Moët - Épernay
 137 Rue de l'Hôpital, 51200 Épernay
 Tel : 03.26.58.70.92 : Fax : 03.26.58.70.82

1/2

RECHERCHE D'ANTIGENES ASPERGILLAIRES

Test immunoenzymatique Réactif : PLATELIA ASPERGILLUS EIA (Biorad)

Valeurs de référence Antériorité Date

Origine : lavage bronchoalvéolaire

Index : 0,21

Négatif si index < 0,5 Positif si index > 0,5

Interprétation :

Index inférieur au seuil.

Biologie moléculaire

- Prélèvement : Respiratoire du 02/12/19 à 16:00

- N° Prélèvement : 19336319603

Valeurs de référence Antériorité Date

Recherche d'ADN de Pneumocystis par PCR :

Amplification génique par PCR en temps réel et hybridation moléculaire (protocole incluant une recherche systématique d'inhibiteurs)

Résultat PCR : Positif(ve)

INTERPRETATION

Présence d'ADN de Pneumocystis jirovecii

Validé par : Frédérique FOUDRINIER

* Résultat hors des valeurs de référence

CHU de Reims
45 rue Cognacq Jay, 51092 Reims Cedex
Tel : 03.26.78.33.65 : Fax : 03.26.78.35.07

CH de Châlons-en-Champagne
51 rue du Cdt Derrien, 51000 Châlons-en-Champagne
Tel : 03.26.69.61.91 : Fax : 03.26.69.68.15

CH Auban-Moët - Épernay
137 Rue de l'Hôpital, 51200 Épernay
Tel : 03.26.58.70.92 : Fax : 03.26.58.70.82

2/2

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : forme trophique de <i>Pneumocystis jirovecii</i> adhérant à une cellule alvéolaire épithéliale de type I (11).....	6
Figure 2 : sporocyste précoce de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (7)	7
Figure 3 : sporocyste intermédiaire de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (7)	7
Figure 4 : sporocyste tardif de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (7)	8
Figure 5 : asque de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (7).....	8
Figure 6 : cycle biologique de <i>Pneumocystis jirovecii</i> , d'après Aliouat-Denis et al (10)	10
Figure 7 : étapes de contamination de la cellule hôte, d'après Thomas et Limper (23). On observe une contamination en trois temps :.....	16
Figure 8 : clichés radiographique d'un patient atteint de pneumocystose pulmonaire (26).....	17
Figure 9 : TDM typique d'une atteinte par pneumocystose pulmonaire avec aspect en « verre dépoli » (26)	18
Figure 10 : illustrations des différents sites de prélèvements de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (27)	19
Figure 11 : Coloration au MGG d'un LBA au grossissement 1000, d'après la société française de microbiologie (33).....	22
Figure 12 : observation dans un crachat de kystes regroupés en imprégnation argentique (Musto) (24)	23
Figure 13 : observation de kystes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> au bleu d'ortho toluidine.....	24
Figure 14 : observations d'une Immunofluorescence directe sur prélèvement de LBA (34).....	25
Figure 15 : organigramme des patients de l'étude menée par Azoulay et al (19)	28
Figure 16 : répartition des traitements reçus par les patients d'une étude prospective à propos des immunosuppressions sous-jacente dans les deux ans précédents la PCP, exposé en % de patients exposés (46)	34
Figure 17 : molécules perçues par les patients d'une étude prospective à propos des immunosuppressions sous-jacente à une infection par <i>Pneumocystis jirovecii</i> , évoqué en valeurs absolues (46)	35
Figure 18 : mécanisme d'activation JAK/STAT (49)	42
Figure 19 : différentes voies de signalisation de la voie JAK/STAT (50)	43
Figure 20 : sélectivité du Tofacitinib sur les différentes Janus Kinases.....	44
Figure 21 : mécanisme d'action du Tofacitinib (53).....	45
Figure 22 : évolution des clichés radiographique de la patiente entre le 08/11 et le 02/12.....	57
Figure 23 : coupe transversale de scanner thoraco-abdomino-pelvien du 02/12 de Madame M. montrant des plaques de verres dépolies.....	58
Tableau 1 : Evolution des formes morphologiques de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (10)	9
Tableau 2 : récapitulatifs des traitements curatifs, selon Catherinot et al (2).....	32
Tableau 3 : récapitulatif de l'ensemble des cas étudiés par Sara Mille entre 2004 et 2017 au CHU de REIMS.....	37

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Partie I L'agent pathogène <i>Pneumocystis jirovecii</i>	3
1. Historique	4
2. Taxonomie.....	5
3. Description de l'agent	5
3.1. Formes morphologiques	5
3.1.1. Trophozoïte	6
3.1.2. Prékyste.....	6
3.1.2.1. Sporocyste précoce.....	7
3.1.2.2. Sporocyste intermédiaire	7
3.1.2.3. Sporocyste tardif.....	8
3.1.3. Kyste mature	8
3.1.4. Spores.....	9
3.2. Cycle biologique.....	10
4. Réservoirs.....	11
4.1. Réservoirs environnementaux	11
4.2. Réservoir humain	11
5. Transmission	12
5.1. Transmission horizontale.....	12
5.2. Transmission verticale.....	14
6. Physiopathologie de la Pneumocystose pulmonaire.....	15
7. Diagnostic.....	17
7.1. Diagnostic clinique.....	17
7.2. Diagnostic biologique.....	18
7.2.1. Prélèvements biologiques.....	19
7.2.2. Examen direct.....	21
7.2.2.1. Par coloration.....	21
7.2.2.2. Par immunofluorescence (IF)	25
7.2.2.3. Biologie moléculaire.....	26
7.2.2.4. Cytométrie en Flux	29
7.2.3. Diagnostic indirect	29
7.2.4. Dosage du Beta 1-3 Glucane.....	29
8. Traitement	30

8.1. Traitement curatif	30
8.2. Prophylaxie.....	33
9. Epidémiologie	33
Partie II les inhibiteurs de Janus Kinase.....	40
1. Introduction	41
2. Les Anti-JAK : classe médicamenteuse	41
2.1. La voie des Janus Kinase.....	41
2.2. Mécanisme d'action des Anti-JAK	43
3. Le Tofacitinib (Xeljanz®).....	45
3.1. Indication du Tofacitinib	45
3.2. Intérêt du Tofacitinib en thérapeutique	46
3.3. Effets indésirables du Tofacitinib.....	46
Partie III Cas clinique.....	49
Partie IV Discussion	55
Conclusion	59
Bibliographie.....	61
Table des annexes.....	67
Annexe 1 : Examen mycologique du 21/11/2019	68
Annexe 2. Examen mycologique du 02/12/2019	70
Table des illustrations.....	72
Table des matières	73

BERTHELOT Guillaume – Pneumocystose pulmonaire chez le patient non infecté par le VIH traité par immunomodulateur, observations autour d'un cas

Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2023

RESUME

La pneumocystose pulmonaire est une pathologie fongique touchant les patients immunodéprimés. Les critères d'études de cette pathologie distinguent bien souvent les patients infectés par le VIH, des patients atteints d'un autre type d'immunosuppression.

Dans cette thèse l'auteur a choisi d'étudier le rôle possible des traitements immunosuppresseurs dans l'apparition de la maladie en articulant ses recherches autour d'un cas clinique observé au CHU de Reims en 2019

MOTS-CLES

- Pneumonie à *Pneumocystis*
- *Pneumocystis jirovecii*
- Tofacitinib
- Inhibiteur de Janus-Kinases
- Polyarthrite rhumatoïde
- Immunosuppression thérapeutique

JURY

Président : M. KALTENBACH Mathieu

Directeur : M. DEPAQUIT Jérôme

Assesseur(s) : M. SALMON Jean-Hugues
M. MICLET David

