

Pneumocystose

**Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
(ANOFEL)**

2014

Table des matières

Introduction.....	4
1. Agent pathogène.....	4
2. Cycle.....	4
3. Mode de transmission.....	5
4. Répartition géographique, épidémiologie	5
5. La pneumocystose chez le nourrisson.....	5
6. La pneumocystose chez l'adulte immunodéprimé.....	6
7. Diagnostic différentiel.....	7
8. Diagnostic biologique.....	8
9. Traitement de la pneumocystose.....	9

Objectifs ENC

- **Item 4. La sécurité du patient. La gestion des risques. Les événements indésirables associés aux soins (EIAS) :**
 - Définir les notions de Qualité, Sécurité, événement indésirable grave (EIG), événement porteur de risque (EPR), résilience.
 - Présenter les données quantitatives sur la fréquence et la nature des EIG dans le système de soins ; Enquêtes nationales sur les EIG, évolution dans les dix dernières années.
 - Connaître les définitions des termes suivants : antiseptie, asepsie, désinfection, décontamination, stérilisation.
 - Connaître les procédures d'hygiène des mains en milieu de soins, et d'antiseptie de la peau saine, de la peau lésée et des muqueuses.
 - Connaître et expliquer les mesures préventives des infections associées aux soins (IAS) : infection urinaire, infection sur cathéter vasculaire, pneumonie, infection du site opératoire.
 - Exposer les grands principes d'organisation de la sécurité sanitaire. Faire un point sur les différences entre la France, les principaux pays européens et les USA.
 - Définir et pondérer les grandes composantes de la gestion des risques ; préciser l'importance de la composante FHO (facteurs humains et organisationnels) du risque associé aux soins.
 - Préciser les différentes missions relevant du ministère chargé de la santé et de la HAS.

- **Item 151. Infections broncho pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant :**
 - Connaître la prévalence et les agents infectieux.
 - Diagnostiquer les complications et connaître les critères d'hospitalisation ainsi que les traitements des bronchites aiguës, des bronchiolites, des exacerbations de BPCO et des pneumonies communautaires,
 - Connaître le traitement de la pneumonie à pneumocoque.

- **Item 165. Infections à VIH :**
 - Informer et conseiller en matière de prévention de la transmission du VIH.
 - Connaître les situations justifiant la prescription d'une sérologie VIH.
 - Interpréter les résultats d'une sérologie VIH et en annoncer le résultat.
 - Reconnaître une primo infection par le VIH.
 - Prévenir et reconnaître les principales complications infectieuses associées au VIH.
 - Connaître et savoir dépister les principales complications non infectieuses associées au VIH.
 - Connaître les grands principes du traitement antirétroviral, de son suivi et de son observance.
 - Dépister une infection à VIH au cours de la grossesse et en organiser la prise en charge.

- **Item 173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant :**
 - Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux.

- **Item 185. Déficit immunitaire :**
 - Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte.
 - Savoir diagnostiquer un déficit immunitaire commun variable.

- **Item 187. Fièvre chez un patient immunodéprimé :**
 - Connaître les situations d'urgence et les grands principes de la prise en charge.
 - Connaître les principes de la prise en charge en cas de fièvre aiguë chez un patient neutropénique.
 - Connaître les principes de prévention des infections chez les patients immunodéprimés.

- **Item 206. Pneumopathie interstitielle diffuse :**
 - Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.

Introduction

La pneumocystose humaine est une mycose profonde due à un champignon, cosmopolite, très ubiquitaire à comportement opportuniste, *Pneumocystis jirovecii*, se développant principalement dans les poumons de patients profondément immunodéprimés.

1. Agent pathogène

La position taxonomique de *P. jirovecii* a erré de nombreuses années depuis sa découverte en 1909 par Carlos Chagas. L'impossibilité de le cultiver, l'absence d'ergostérol dans sa paroi, un cycle proche des protozoaires lui ont valu longtemps d'être classé parmi ces derniers. Cependant, les études en microscopie électronique ont montré une paroi trilamellaire, riche en chitine et en b (1,3) glucane avec une grande affinité pour les colorations argentiques plaçant pour son appartenance au règne des champignons. De plus, les données de la biologie moléculaire suggèrent un lien étroit avec une levure ascosporee, *Saccharomyces cerevisiae*.

La notion d'hétérogénéité inter-spécifique dans le genre *Pneumocystis* repose d'une part sur l'existence de polymorphismes antigéniques, caryotypiques, isoenzymatiques et surtout génomiques en fonction de l'espèce d'hôte et d'autre part sur l'impossibilité d'obtenir des infections croisées entre différentes espèces animales. Ainsi, *Pneumocystis jirovecii* est une espèce considérée aujourd'hui comme spécifiquement humaine.

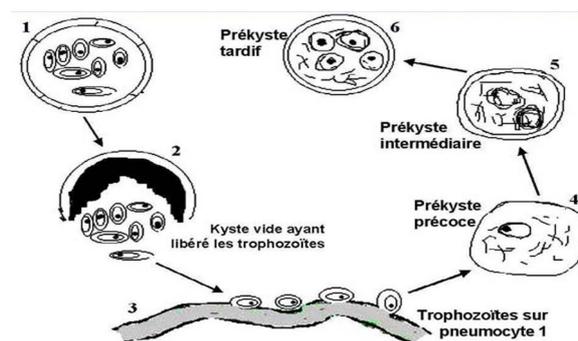
2. Cycle

La pneumocystose humaine n'est pas une zoonose mais une anthroponose. On ne connaît pas à l'heure actuelle toutes les étapes du cycle parasitaire de *P. jirovecii*. L'acquisition du champignon par voie aérienne a été démontrée chez les modèles murins et ce mode d'acquisition est admis pour *P. jirovecii* chez l'homme. La forme infectante demeure encore inconnue. Les formes connues de *Pneumocystis* sp. sont retrouvées dans l'alvéole pulmonaire des mammifères et plus rarement dans d'autres organes comme rate, foie, cœur, ganglions lymphatiques, moelle osseuse...

Dans les alvéoles pulmonaires, le microorganisme est extracellulaire et l'environnement alvéolaire est riche en phospholipides et des composés lipidiques constituent 50 % de la paroi kystique.

- Les kystes matures, éléments probables infectants, mesurent 4 à 7 µm de diamètre et libèrent *in situ* 8 corps intrakystiques qui se transforment rapidement en trophozoïtes. Les kystes vides ont une forme en ballon dégonflé caractéristique.
- Les trophozoïtes ou formes végétatives (équivalents de spores) sont très variables en forme et en taille (2 à 12 µm). Ils sont mononucléés et amiboïdes et sont munis d'élongations, les filopodes, visibles en microscopie électronique qui leur permettent de s'arrimer très étroitement aux cellules épithéliales de type I où ils se multiplient activement. C'est à partir des grands trophozoïtes que se forment les prékystes.
- Les prékystes ont une forme ovoïde et mesurent 3 à 8 µm. D'abord mononucléés, ils deviennent multinucléés avec 3 stades (précoces, intermédiaires et tardifs) en fonction du nombre de noyaux (1 à 8) et de la structure de la paroi.

Figure 1 : Cycle hypothétique de *Pneumocystis jirovecii* dans l'alvéole



3. Mode de transmission

L'ancien concept de réactivation de formes quiescentes portées de façon chronique depuis l'enfance pour expliquer la survenue de la pneumonie à *P. jirovecii* en cas d'immunodépression est actuellement récusé. En fait la pneumonie à *Pneumocystis* résulte soit de l'acquisition de novo de *P. jirovecii* à partir d'une source extérieure, soit de l'aggravation d'un état de colonisation pulmonaire par *P. jirovecii*.

Aucun réservoir environnemental pour aucune des espèces de *Pneumocystis* n'a été à ce jour caractérisé.

La transmission interindividuelle de *P. jirovecii* par voie aérienne est désormais admise et prouvée dans un contexte de cas groupés observés dans des services de pédiatrie, d'hématologie - oncologie, de réanimation, de transplantation rénale, d'infectiologie (infection par le VIH).

Des travaux de biologie moléculaire ont permis de retrouver de l'ADN de *P. jirovecii* dans l'air, dans des eaux d'étang, dans l'air hospitalier en présence ou non de patients infectés par le microorganisme. Par ailleurs de l'ADN a également été retrouvé au niveau nasal ou pharyngé chez des soignants en contact avec des patients développant une pneumocystose avec une identité partielle des génotypes, d'où l'importance des porteurs sains dans la transmission de *P. jirovecii*.

4. Répartition géographique, épidémiologie

P. jirovecii est ubiquitaire et signalé dans le monde entier.

Les premiers cas d'épidémie de pneumocystose humaine ont été rapportés chez des nourrissons malnutris en Europe de l'Est dans les périodes d'après-guerre. Des cas sporadiques sont ensuite signalés dans le monde entier chez les prématurés et les patients immunodéprimés. C'est en 1981 que le CDC tire la sonnette d'alarme : épidémie de pneumocystose aux USA chez des hommes jeunes apparemment en bonne santé et ayant tous en commun d'être homosexuels. Quelques années plus tard, on découvre le virus de l'immunodéficience humaine, cause de l'immunodépression de ces hommes jeunes et la pneumocystose devient la plus fréquente des infections opportunistes au cours du SIDA dans le monde et sous la dépendance étroite du taux de lymphocytes CD4 (200 /mm³). Les multiples antirétroviraux actifs ont fait régresser cette infection chez les patients infectés par le VIH. De nos jours, la pneumocystose concerne toujours pour une moindre part ces patients mais aussi tous les autres patients immunodéprimés de plus en plus nombreux (cancers, hémopathies malignes, greffés de moelle ou d'organes solides, maladies de système...).

Des études de séroprévalence ont montré que 65 % à 100 % des enfants de 2 à 4 ans étaient porteurs d'anticorps anti-*Pneumocystis* avec persistance des anticorps chez 95 % des adultes sains. A l'heure actuelle, il est démontré que la pneumocystose de l'immunodéprimé n'est plus liée à la réactivation d'un portage pulmonaire chronique. Ainsi, la pneumocystose de l'immunodéprimé est considérée comme résultant de l'acquisition de novo du champignon à partir d'une source exogène.

Chez le sujet sain, les macrophages, les médiateurs de l'immunité humorale (interférons, cytokines, tumor necrosis factor α (TNF α) ou cellulaires (polynucléaires neutrophiles) jouent un rôle important dans la destruction du microorganisme et dans la défense de l'hôte. Chez les patients à risque, le développement fongique entraîne des lésions de l'épithélium alvéolaire dont les cloisons s'épaississent, source d'hypoxémie et d'insuffisance respiratoire.

5. La pneumocystose chez le nourrisson

Infections chez le nourrisson prématuré ou malnutri

Elles sont décrites sous le nom de « pneumonies plasmocytaires » tout d'abord en 1930, puis reconnues comme infections à *Pneumocystis* (1950).

Rares aujourd'hui, ces pneumonies survenaient chez des nourrissons âgés de 2 à 3 mois avec une incubation longue et un début très insidieux. Il apparaissait progressivement une tachypnée et une cyanose périorale aboutissant à une détresse respiratoire généralement sans toux ni fièvre. Le taux de mortalité était de 25% en l'absence de traitement.

Infections chez le nourrisson immunodéprimé non infecté par le VIH

Il s'agit de déficits immunitaires congénitaux (immunodéficiences combinées sévères [SCID] et hypogammaglobulinémies) ou de leucémies aiguës lymphoblastiques avec apparition de la pneumocystose au cours de la première année de vie pour les premiers et entre 1 et 4 ans pour les seconds.

Le début est brutal avec dyspnée, toux sèche et fièvre et avec une mortalité de 100% en l'absence de traitement.

Infections chez le nourrisson et l'enfant immunodéprimés infectés par le VIH

L'incidence de la pneumocystose était d'environ 40% avant l'ère des antirétroviraux efficaces dans les pays développés. Les cas sont aujourd'hui exceptionnels sauf dans les pays en voie de développement.

Le début clinique est progressif avec tachypnée, fièvre et toux. La mortalité est de 100% en l'absence de traitement.

6. La pneumocystose chez l'adulte immunodéprimé

Adulte infecté par le VIH

- Formes pulmonaires

La pneumonie à *P. jirovecii* (PPJ) se traduit par une triade classique d'apparition progressive dans la moitié des cas, faite de **fièvre**, de **toux sèche** et de **dyspnée d'intensité croissante**. Il peut exister des formes fébriles pures. L'auscultation pulmonaire est normale au début. La radiographie pulmonaire objective un infiltrat interstitiel diffus bilatéral à prédominance hilare. Le scanner thoracique retrouve un **aspect en verre dépoli**. Ces images peuvent être associées à des éléments nodulaires, à un pneumothorax ou à un pneumomédiastin. L'étude des gaz du sang montre le plus souvent une hypoxie. Au début de l'infection, les signes cliniques peuvent être absents et la radiographie pulmonaire peut être normale. A l'inverse, lorsque le diagnostic est tardif, les patients se présentent dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë. La radiographie pulmonaire est quasi opaque ou «poumons blancs». Dans ce cas, le pronostic est réservé.

Figure 2 : Pneumopathie interstitielle à *Pneumocystis jirovecii*

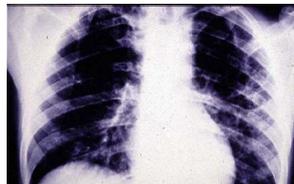


Figure 3 : Pneumopathie segmentaire à *Pneumocystis jirovecii*



Figure 4 : Pneumopathie à *P. jirovecii* avec foyer de nécrose aux sommets D&G

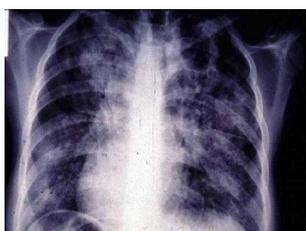


Figure 5 : Pneumopathie à *P. jirovecii* (vu au scanner)

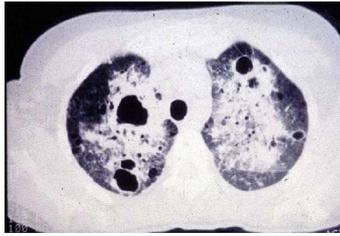


Figure 6 : Pneumomédiastin à *P. jirovecii*

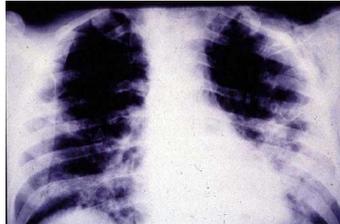


Figure 7 : Pneumomédiastin à *P. jirovecii* (vu au scanner)



- Formes extra-pulmonaires

Elles sont dues à un essaimage du microorganisme par voie sanguine provoquant une atteinte disséminée ou localisée. La localisation splénique est la plus fréquente mais, tous les organes peuvent être atteints (foie, moelle, plèvre, ganglions, thyroïde, mastoïde, conduit auditif, rétine...). Des formes pseudotumorales digestives ont été décrites. Les formes pulmonaires sont rarement associées. Les formes extra-pulmonaires de diagnostic difficile ont été favorisées par l'usage d'aérosols de pentamidine. L'abandon de cette pratique font que ces formes ont disparu.

Autres adultes immunodéprimés

Les autres états d'immunodépression exposent aussi au risque de pneumocystose : les **transplantations d'organes** dans les 4 premiers mois, surtout au cours d'épisodes de rejet aigu nécessitant d'augmenter les doses d'immunosuppresseurs, les **hémopathies** (leucémies aiguës, lymphomes), les **greffes de cellules souches hématopoïétiques** (la plupart dans les 6 mois suivants la greffe), les collagénoses (Maladie de Wegener, périartérite noueuse, lupus). Les patients traités avec des chimiothérapies pour tumeurs solides, notamment cérébrales.

La pneumocystose survient surtout lorsque les facteurs sont cumulatifs en risque (terrain fragilisé et thérapeutiques immuno suppressives). La symptomatologie est voisine mais le début est plus brutal, l'évolution souvent plus rapide et fonction de l'immunodépression sous-jacente.

En raison de l'exigence de diagnostics proches (pneumopathie à cytomegalovirus, par exemple) le lavage bronchio-alvéolaire est indispensable.

7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic est aisé chez un patient infecté par le VIH présentant une pneumopathie avec un taux de CD4 bas ($< 200 / \text{mm}^3$). Quand le taux de CD4 est $< 100 / \text{mm}^3$ d'autres infections opportunistes peuvent être évoquées devant une pneumopathie interstitielle d'origine parasitaire ou fongique (toxoplasmose, cryptococcose, histoplasmose, pénicilliose), d'origine bactérienne (pneumocoque, Haemophilus, tuberculose). Une maladie de Kaposi ou une pneumopathie interstitielle lymphoïde peuvent être également discutées.

8. Diagnostic biologique

Diagnostic direct

P. jirovecii est principalement recherché au niveau des poumons. L'étude du **lavage bronchiolo-alvéolaire** est le meilleur examen pour sa détection. Celle des crachats induits ou des lavages oropharyngés, bien que moins sensible, peut être proposée en cas de contre-indications au lavage bronchioloalvéolaire. La biopsie transpariétale ou transbronchique est rarement usitée en France.

P. jirovecii est recherché à l'examen microscopique direct après coloration spécifique des produits biologiques: technique argentique rapide de Musto qui colore bien la paroi des kystes regroupés en amas ; le bleu de toluidine présente les mêmes avantages. La coloration de Giemsa est indispensable pour mettre en évidence les formes trophiques non observées avec les colorations précédentes. Elle permet aussi de visualiser les corps intrakystiques (au nombre de 8 maximum, disposées en rosette), et les amas surnuméraires contenant les formes trophiques, les prékystes et les kystes.

Figure 8 : Trophozoïtes et kystes de *P. jirovecii* colorés au Giemsa dans un LBA

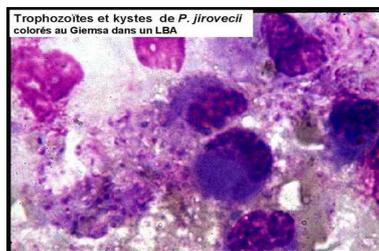
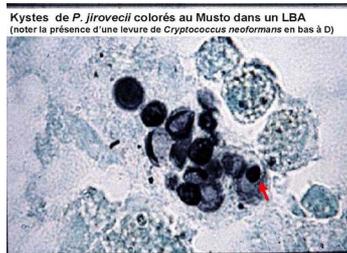
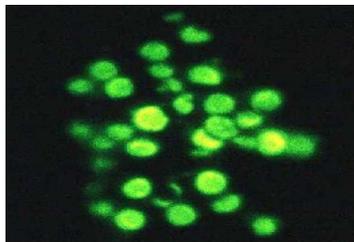


Figure 9 : Kystes de *P. jirovecii* colorés au Musto dans un LBA



Par ailleurs, des anticorps monoclonaux spécifiques marqués à la fluorescéine permettent de repérer aisément le champignon.

Figure 10 : Kystes de *P. jirovecii* fluorescents par monoclonaux spécifiques dans un LBA



La PCR peut être utile au diagnostic surtout en cas de pauci-infection, mais ne permet pas toujours de différencier les porteurs sains des vrais malades. Elle permet d'augmenter la sensibilité de l'examen à partir des crachats ou des lavages oropharyngés.

La culture mycologique des prélèvements respiratoires est constamment négative car ce champignon n'est pas cultivable.

Diagnostic indirect

La recherche de l'antigène circulant β (1,3) - D-glucane est positive chez les patients développant des infections fongiques profondes dont la pneumocystose.

La sérologie qui n'a pas d'intérêt pour le diagnostic est utilisée pour les enquêtes épidémiologiques.

Le dosage des lactico-déshydrogénases (LDH) à taux élevé et la mesure de la saturation en oxygène à l'effort ont une bonne valeur prédictive de PPJ.

9. Traitement de la pneumocystose

Traitement curatif

Le traitement de première intention repose sur 2 molécules :

- le cotrimoxazole (triméthoprime, TMP ; sulfaméthoxazole, SMZ). Utilisé en première intention.
- l'iséthionate de pentamidine, en cas d'intolérance ou de contre-indication au cotrimoxazole.

Le cotrimoxazole (Bactrim®, Eusaprim®) est donné à la posologie de 20 mg / kg / j de TMP et de 100 mg / kg / j de SMZ en 3 à 4 prises, par voie orale ou intraveineuse (soit 12 ampoules par jour) pendant 3 semaines. Des effets secondaires surviennent dans plus de 50% des cas à type d'éruption cutanée, fièvre, leucopénie, anémie, thrombopénie, élévation des transaminases...

L'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) est utilisée par voie IV lente à la posologie de 4 mg / kg / j pendant 3 semaines. Les injections IM sont déconseillées à cause du risque de douleur et de nécrose au point de piqûre. Les effets secondaires sont également nombreux : insuffisance rénale, hypotension orthostatique, leucopénie, thrombopénie, hypoglycémie, troubles du rythme cardiaque, diabète, pancréatite aiguë, élévation des transaminases ...

Quand il existe une hypoxie associée ($PO_2 < 60$ mm Hg), on peut adjoindre une corticothérapie.

En cas d'intolérance majeure ou si forme peu sévère, on a recours à :

- l'atovaquone (Wellvone®) à la dose de 1500mg / j en 2 prises
- l'association clindamycine (Dalacine®) 1800 mg / j en 3 prises et primaquine 15 mg / j en 1 prise
- dapson (Disulone®) 100 mg / j+ triméthoprime (Wellcoprim®) 20 mg / kg / j

Traitement prophylactique

- Prophylaxie secondaire

Elle est obligatoire tant que le patient reste immunodéprimé et le traitement de première intention est le cotrimoxazole per os (1 comprimé simple / j ou 1 comprimé forte 3 fois / semaine). En cas d'intolérance, les alternatives sont : pentamidine à la posologie de 4 mg / kg / semaine, dapson per os à la dose de 100 mg / j seule ou associée pyriméthamine (Malocide®) 50 mg / semaine.

- Prophylaxie primaire

Pour les patients infectés par le VIH elle doit être envisagée dès que les CD4 chutent en dessous de 200 / mm³ ou < 15% des lymphocytes.

Elle doit être réalisée plus tôt s'il existe une baisse rapide des CD4 ou une chimiothérapie associée (lymphome, kaposi), une autre infection opportuniste ou encore une altération sévère de l'état général. L'attitude thérapeutique est la même que celle faite en prophylaxie secondaire. Chez les greffés d'organes une prophylaxie identique est préconisée. A titre d'exemple, les patients transplantés rénaux reçoivent systématiquement une prophylaxie reposant sur le cotrimoxazole durant 6 mois après la transplantation. Le protocole thérapeutique est identique à celui de la prophylaxie secondaire.

Par ailleurs, compte tenu du risque nosocomial, les patients infectés par *P. jirovecii* doivent être isolés des patients possiblement réceptifs pour éviter le risque de transmission interhumaine.

- Interruption des prophylaxies primaires et secondaires

Après amélioration sous antirétroviraux, si les CD4 sont > 200 / mm³ de façon durable (3 mois) et si la charge virale (ARN VIH plasmatique) est < 1000 copies / ml, il est possible d'interrompre les traitements

prophylactiques.

Les recommandations chez les patients immunodéprimés négatifs pour le VIH sont les mêmes que pour les séropositifs, hormis le rôle non prouvé de l'association d'une corticothérapie.

Points essentiels

- La pneumocystose humaine est due à un champignon, *Pneumocystis jirovecii*, spécifique de l'homme.
- *Pneumocystis jirovecii* est un microorganisme ubiquitaire, cosmopolite et opportuniste.
- Il développe son pouvoir infectieux chez les patients immunodéprimés et en particulier ceux infectés par le VIH avec des taux de CD4 < 200 / mm³.
- La contamination se ferait par voie aérienne.
- Le cycle du microorganisme s'effectue dans l'alvéole pulmonaire.
- La pneumocystose s'exprime le plus souvent par une pneumopathie interstitielle.
- Le diagnostic est réalisé par l'examen direct après coloration principalement dans le LBA.
- Le traitement essentiel est le cotrimoxazole pour le traitement d'attaque et pour les prophylaxies primaires et secondaires.