

Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*

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

P. jirovecii est actuellement classé dans le **règne des champignons** (paroi trilamellaire riche en chitine et en β -(1,3)-glucane avec une grande affinité pour les colorations argentiques mais absence d'ergostérol et cycle proche des protozoaires)

1. Agent pathogène :

Pneumocystis jirovecii : anciennement appelé *Pneumocystis carinii*

Espèce spécifiquement humaine

On décrit **4 formes** selon le stade de développement :

- **Trophozoïte ou forme végétative :**
 - Très variable en forme et en taille : environ **2 à 12 μ m**
 - Mononucléé et amiboïde
 - Muni d'**élongations** : **les filopodes** qui permettent l'attachement aux cellules épithéliales pulmonaires de type 1 où il se multiplie
 - C'est à partir des grands trophozoïtes que se forment les prékystes
- **Prékystes :**
 - Ovoïdes, **3 à 8 μ m**
 - D'abord mononucléés puis multinucléés avec **3 stades** (précoce, intermédiaire et tardif) en fonction du nombre de noyaux (1 à 8) et de la structure de la paroi qui s'épaissit au cours des divisions nucléaires.
- **Kystes :**
 - **6 à 8 μ m** de diamètre, **paroi épaisse**
 - à maturité : contiennent **8 corps intrakystiques** → libérés in situ et rapidement transformés en futurs trophozoïtes
 - Éléments probablement infectants
- **Kystes vides :**
 - Résulte de la déhiscence des kystes
 - Forme de **ballon dégonflé** caractéristique

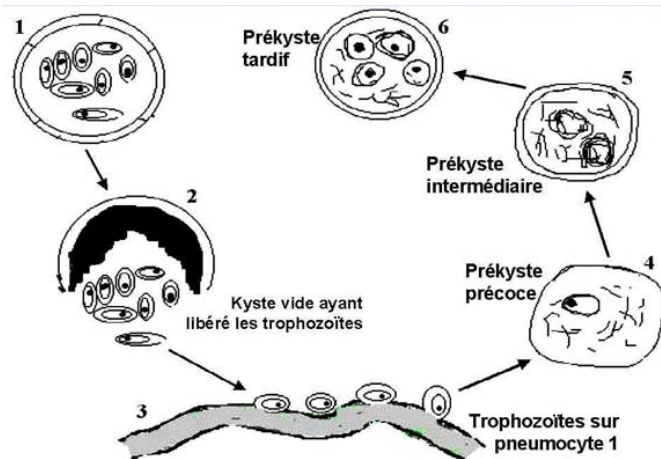
2. Cycle évolutif :

- 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*.
- La forme infectante demeure encore inconnue.
- Les formes connues de *Pneumocystis* sp. sont **retrouvées dans l'alvéole pulmonaire** de l'Homme et plus rarement dans d'autres organes comme : rate, foie, cœur, ganglions lymphatiques, moelle osseuse...

La **contamination est aérienne** : les kystes inhalés libèrent les trophozoïtes qui se multiplient à la surface des alvéoles.

Dans les alvéoles pulmonaires, le microorganisme est **extracellulaire** : restant au niveau du surfactant.

Cycle évolutif endogène : cycle direct avec une grande spécificité d'hôte



Cycle hypothétique de *Pneumocystis jirovecii* dans l'alvéole pulmonaire

3. Mode de transmission et répartition :

- **Transmission interhumaine** (milieu hospitalier ++ : services de pédiatrie, d'hémo-onco, de réa, de transplantation rénale, d'infectio VIH ++)
- Par **voie aérienne**
- **Parasite cosmopolite** : air, eaux d'étang, air hospitalier, au niveau nasal ou pharyngé chez des soignants
→ importance des porteurs sains dans la transmission de *P. jirovecii*
- **Forte séroprévalence** dans toutes les régions du monde : ubiquitaire
→ plus de 90% des adultes présentent des Ac anti-pneumocystis
→ 65 % à 100 % des enfants de 2 à 4 ans présentent des Ac anti-pneumocystis
- Nombreux porteurs sains
- La plus fréquente des infections opportunistes au cours du SIDA dans le monde
- De nos jours, la pneumocystose concerne aussi tous les autres **patients immunodéprimés** de plus en plus nombreux (cancers, hémopathies malignes, greffés de moelle ou d'organes solides, maladies de système...).
- Rmq : il est démontré que la pneumocystose de l'immunodéprimé n'est plus liée à la réactivation d'un portage pulmonaire chronique mais résulte de l'acquisition de novo du champignon à partir d'une source exogène.

4. Physiopathologie :

4.1 Notion de terrain :

- Important à connaître → tout le monde ne fait pas une pneumocystose !
- Les plus touchés : les ID :

- Prématurés
- Greffés
- Malnutris
- VIH + avec CD4 < 200 (risque majeur)
- Déficit immunitaire sous-jacent (congénital ou acquis)
- Maladie d'Hodgkin

4.2 Atteintes pulmonaires :

Au niveau alvéolaire, le trophozoïte s'attache par ses tubules aux pneumocytes, dont la paroi va alors être détruite, ce qui va entraîner le déversement de son contenu cellulaire → **alvéolite exsudative**.

Le développement fongique entraîne des **lésions de l'épithélium alvéolaire** dont les cloisons s'épaississent → source d'**hypoxie** et d'**insuffisance respiratoire**. Les lumières alvéolaires sont collabées dans les zones infectées ou ailleurs : siège d'un **emphysème réactionnel**.

L'épithélium alvéolaire est svt le siège d'une réaction hyperplasique avec des cellules de revêtement qui prennent un aspect cuboïde et desquament à la lumière. C'est à ces cellules que se fixent les trophozoïtes qui y puisent probablement leurs substances nutritives.

Il en résulte une **pneumopathie interstitielle diffuse**.

Rmq : chez le sujet sain, les macrophages et les médiateurs de l'immunité humorale ou cellulaires jouent un rôle important dans la destruction du microorganisme et dans la défense de l'hôte.

5. Clinique :

Chez l'immunocompétent : **asymptomatique** et **guérison spontanée** dans la majorité des cas

Chez l'immunodéprimé : **Pneumopathie interstitielle diffuse**

5.1 Pneumopathie interstitielle diffuse : chez les ID non VIH

La clinique est voisine à celle des ID VIH+ mais le **début est plus brutal**, l'évolution souvent **plus rapide** et fonction de l'immunodépression sous-jacente.

- Début :
 - **Insidieux et discret** dans la majorité des cas
 - Parfois **brutal** : chez non VIH
 - Evolution par paliers de 10-15 jours vers un **tableau d'insuffisance respiratoire aiguë** :
 - Toux, dyspnée, polypnée, hémoptysies, expectorations
 - Fièvre à 38-40 °C : svt d'apparition brutale !
 - Douleur thoracique
 - Cyanose
- Evolution :
 - Sévère sans ttt → aggravation clinique rapide
 - **Emphysème**
 - **Pneumothorax**
 - **Dissémination extra-pulmonaire**

- Mort

- Des signes généraux peuvent être présents :

- Amaigrissement, anorexie
- Sueurs

5.2 La pneumocystose chez l'ID infecté par le VIH :

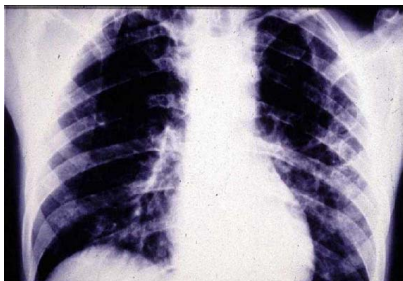
a) Formes pulmonaires :

La pneumonie à *P. jirovecii* (PPJ) se traduit par une triade classique :

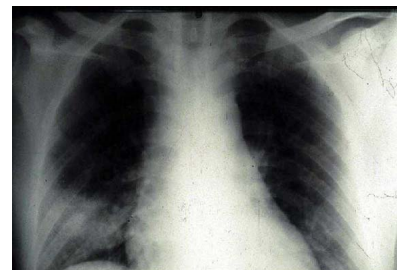
- **Apparition progressive**, dans 50% des cas
- **Fièvre** + **Toux sèche** + **Dyspnée** d'intensité croissante
- Il peut exister des formes fébriles pures
- Auscultation pulmonaire normale au début
- Radiographie pulmo : objective un **infiltrat interstitiel diffus bilatéral à prédominance hilare** +/- associé à des éléments kystiques, à un pneumothorax ou à un pneumomédiastin.
- Gaz du sang → **hypoxie** (mais peut être normale.)

Au début de l'infection, les signes cliniques peuvent être absents et la radiographie pulmonaire peut être normale.

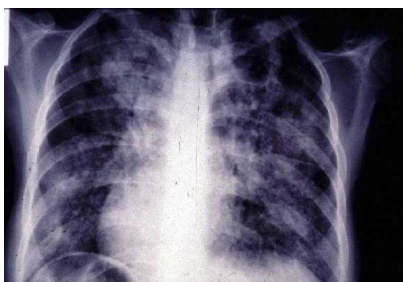
A l'inverse, lorsque le diagnostic est tardif, les patients se présentent dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë → La radiographie pulmonaire est quasi opaque en « verre dépoli » ou « poumons blancs ». Dans ce cas, le **pronostic est réservé**.



Pneumopathie interstitielle à *Pneumocystis jirovecii*



Pneumopathie segmentaire



Pneumopathie avec foyer de nécrose aux sommets D&G

b) 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.

5.3 Pneumocystose chez le nourrisson :

a) Chez le nourrisson prématuré ou malnutri :

- Rares aujourd'hui
- Chez des nourrissons âgés de 2 à 3 mois
- Incubation longue et un début très insidieux.
- Apparition progressive d'une tachypnée et d'une cyanose périorale aboutissant à une détresse respiratoire généralement sans toux ni fièvre.
- Le taux de mortalité est de 25% en l'absence de traitement.

b) Chez le nourrisson ID non infecté par le VIH :

- Chez des porteurs de déficits immunitaires congénitaux (DICS et hypogammaglobulinémies) : infection durant la 1^{ère} année de la vie
- Ou chez les porteurs de LAL : entre 1 et 4 ans
Le début est brutal avec dyspnée, toux sèche et fièvre
- Mortalité de 100% en l'absence de traitement.

c) Chez le nourrisson et l'enfant ID infectés par le VIH :

- 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. Diagnostic biologique :

6.1 Diagnostic différentiel :

- Quand VIH+, avec CD4 bas (< 200) et pneumopathie → diagnostic de Pneumocystose aisé
- Si CD4 < 100/mm³ d'autres infections opportunistes peuvent être évoquées devant une pneumopathie interstitielle :
 - **Origine parasitaire ou fongique :** toxoplasmose, cryptococcose, histoplasme, pénicilliose
 - **Origine bactérienne :** pneumocoque, Haemophilus, tuberculose
 - Une **maladie de Kaposi** ou une **pneumopathie interstitielle lymphoïde** peuvent être également discutées.

6.2 Diagnostic de présomption :

- **Notion de terrain :**
 - Prématurés, transplantés, Hodgkin, VIH+ avec CD4 bas
 - Touche 60% des sujets dans la 1^{ère} année du stade SIDA
- **Clinique :**
 - VS et hémogramme normaux
 - **Facteurs de mauvais pronostic :**
 - GDS : hypoxémie sévère : PaO₂ < 60 mmHg
 - LDH augmentée : bonne valeur prédictive de Pneumocystose

- **Radio pulmo** : Pneumopathie infiltrante diffuse bilatérale → synd interstitiel réticulo-nodulaire et diffus, parfois opacités alvéolaires
- **Scanner** : examen de choix :
 - Image en « verre dépoli » très évocatrice, épaissement des septa intra-lobulaires
 - **Caractéristique** : suffit parfois pour débiter ttt en cas d'urgence

Le diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie et la mycologie

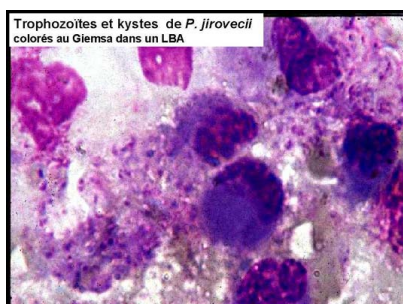
6.3 Diagnosctic de certitude :

a) Prélèvements :

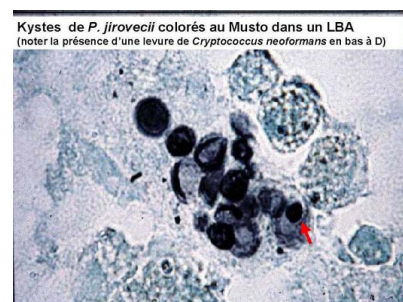
- **Sécrétions broncho-alvéolaires** :
 - **LBA** : le meilleur examen
 - Crachats : moins sensible
 - Produits d'aspiration trachéale, bronchique, fibroscopique, proximale ou distale
- **Biopsie trans-pariétale ou transbronchique** : rarement utilisé en France
- **Biopsie d'organe** : recommandée dans les formes extra-pulmonaires

b) Diagnostic mycologique :

- **Examen microscopique direct après coloration spécifique** :
 - Sur les sécrétions ou biopsies
 - **Technique d'imprégnation argentique rapide de MUSTO** : colore la paroi (PAS +) des kystes regroupés en amas → noir sur fond vert
 - **Gomori-Grocott modifié** : mev des kystes
 - **Bleu de Toluidine** : mev des kystes (bleus) et paroi des pré-kystes
 - → Une autre coloration est indispensable pour mettre en évidence les formes végétatives :
 - **Giemsa** :
 - coloration de référence
 - permet mev des formes végétatives non observées avec les colorations précédentes
 - cytoplasme bleu et noyau violet
 - permet aussi de visualiser les 8 corps intrakystiques disposés en rosette (rouge) ; à l'exclusion de la paroi kystique



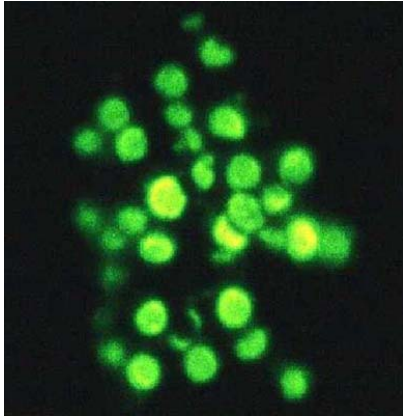
Trophozoïtes et kystes de *P. jirovecii*
colorés au Giemsa dans un LBA



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

- Technique d'ImmunoFluorescence Directe :

- Avec Ac monoclonaux spécifiques marqués à la fluorescéine
- Mev du kyste
- Méthode moins sensible : 60 à 95%
- Limite le recours à l'endoscopie bronchique
- Il vaut mieux préférer des kits commerciaux qui ne détectent que les kystes.



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

- PCR :

- Pas utilisé en routine car ne permet pas la distinction entre colonisation et infection (nombreux porteurs sains)
- Pas dans les LBA ou crachats.
- Dans le sang, elle permet le diagnostic des formes extrapulmonaires.

c) Diagnostic sérologique :

- Pas chez ID → pas d'AC !!
- Par IFI
- Utilisé uniquement chez les sujets immunocompétents → intérêt épidémiologique

7. Traitement curatif :

→ Obligatoire !

- Traitement de choix : **Cotrimoxazole Bactrim®**

- Posologie de 20 mg/kg/j de Triméthoprime et de 100 mg/kg/j de Sulfaméthoxazole en 3 à 4 prises
- Donc 6 cp de Bactrim Forte ou 12 ampoules de Bactrim en poso d'attaque pdt 21 j puis 1 cp/j de Bactrim Forte en entretien
- Par voie orale ou intraveineuse
- Durée du ttt d'attaque : 21 jours (ttt de 3 semaines ne général)
- EI dans + de 50% des cas : éruption cutanée, fièvre, leucopénie, anémie, thrombopénie, élévation des transaminases...

- Si intolérance ou CI : **Iséthionate de pentamidine PENTACARINAT®**

- Voie IV lente

- Posologie de 4 mg/kg/j durant 21 jours
- Les injections IM sont déconseillées car risque de douleur et nécrose au point de piqure.
- Effets nombreux : insuffisance rénale, hypotension orthostatique, leucopénie, thrombopénie, hypoglycémie, troubles du rythme cardiaque, diabète, pancréatite aiguë, élévation des transaminases ...
- Quand il existe une hypoxie associée (PO2 < 65 mm Hg), on peut adjoindre une **corticothérapie** en courte cure (prednisone PO 80mg pdt 4j, 40mg pdt 4j, 20mg pdt 4j et Stop)
- En cas d'intolérance majeure ou si forme peu sévère, on a recours à :
 - **Atovaquone WELVONE®** 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
 - **Dapsone Disulone®** 100 mg/j+ **Triméthoprime Wellcoprim®** 20 mg/kg/j
 - **Trimétrexate IV Neutrexin®** 45 mg/m2/j (formes sévères)
- Suivi thérapeutique : guérison si négativation du LBA
- Pronostic :
 - Mortalité plus élevée en Onco-Hémato que chez VIH
 - Pronostic sombre pour les patients admis en réa
 - Recours à la ventilation mécanique = facteur péjoratif

8. Traitement prophylactique :

Préconisé à titre systématique chez les patients à haut risque : LA, Hodgkin, chimiothérapie, VIH à CD4 < 200, infection opportuniste

8.1 Prophylaxie primaire :

- Elle doit être envisagée :
 - dès que les CD4 chutent en dessous de 200 / mm³ ou < 15-20%
 - si baisse rapide des CD4
 - si chimiothérapie associée (lymphome, kaposi)
 - si autre infection opportuniste
 - si altération sévère de l'état général
 - ttt immunosuppresseur : chimioprophylaxie concomitante du début du ttt et se poursuit pdt toute sa durée et jusqu'à 1 mois après l'arrêt
- Première intention : **Cotrimoxazole BACTRIM®** PO
 - 1 comprimé simple/jour
 - ou 1 comprimé forte 3 fois/semaine
- Si intolérance :
 - Pentamidine à 4 mg/kg/semaine
 - Dapsone PO : 100 mg/j
 - Dapsone PO à 100 mg/j + Piryméthamine Malocid® 50 mg/semaine.

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

8.2 Prophylaxie secondaire :

- Elle est obligatoire tant que le patient reste immunodéprimé.
 - Mêmes molécules que pour la prophylaxie primaire
-
- **Interruption des prophylaxies primaires et secondaires :**
 - Après amélioration sous antirétroviraux
 - Si les CD4 sont $> 200/\text{mm}^3$ de façon durable (6mois)
 - Et si la charge virale (ARN VIH plasmatique) est < 1000 copies/ml