




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



CARTE BLANCHE À LA PNEUMOLOGIE DE L'HÔPITAL FOCH

Pneumocystose pulmonaire chez des patients immunodéprimés non infectés par le VIH : étude de 41 cas

Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV infected patients: A study of 41 cases

C. Toper^{a,*}, E. Rivaud^a, C. Daniel^b, C. Cerf^c,
F. Parquin^c, É. Catherinot^a, P. Honderlick^d,
M.-C. Escande^b, J.-F. Dreyfus^e, M. Stern^a,
L.-J. Couderc^{a,e,f}

^a Service de pneumologie, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France

^b Service d'oncologie médicale, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

^c Service de réanimation, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France

^d Service de microbiologie, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92150 Suresnes, France

^e UPRES EA 220, faculté Paris-Île-de-France-Ouest, 11, rue Guillaume-Lenoir, 92150 Suresnes, France

^f Faculté de médecine Paris-Île-de-France-Ouest, université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 9, boulevard d'Alembert, 78280 Guyancourt, France

Disponible sur Internet le 5 août 2011

MOTS CLÉS

Pneumocystose ;
Pneumocystis jirovecii ;
Immunodépression ;
Transplantation

Résumé

Introduction. — L'usage des traitements immunosuppresseurs est responsable d'une augmentation des infections opportunistes, dont la pneumocystose pulmonaire (PCP). Le but de notre étude est de comparer les caractéristiques des groupes de patients non infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) atteints de PCP.

Patients et méthodes. — Étude rétrospective de tous les cas de PCP prouvés chez les patients séronégatifs pour le VIH survenus, du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2009, dans deux centres hospitaliers. Comparaison des malades survivant à ceux décédés, et des groupes de patients selon les maladies sous-jacentes.

Résultats. — L'étude a concerné 41 patients âgés de 56 ans en moyenne, parmi lesquels 12 (29 %) étaient des transplantés rénaux, 13 (32 %) étaient traités pour cancer solides et 16 (39 %) atteints d'immunosuppressions variées (11 hémopathies malignes, trois allogreffes de moelle,

* Auteur correspondant. 61, rue Desnouettes, 75015 Paris, France.
Adresse e-mail : cecile.toper@gmail.com (C. Toper).

KEYWORDS

Pneumocystis jirovecii pneumonia; Immunocompromised host; Transplantation; Opportunistic infection

une transplantation pulmonaire, une vascularite). Douze patients sont décédés. Plus de 85 % des patients recevaient une corticothérapie. Sept patients (17 %) avaient une prophylaxie de la PCP. Le non-contrôle de la maladie sous-jacente ($p=0,015$), une aggravation respiratoire au cinquième jour de traitement ($p=0,003$), un *performans status* OMS à 3 ou 4 ($p<0,025$), une température élevée ($p=0,04$), et un haut débit d'oxygène ($p=0,042$) sont les facteurs retrouvés comme statistiquement associés au décès du malade.

Discussion/Conclusion. – La plupart des facteurs pronostiques retrouvés sont liés à la sévérité de la PCP et du terrain. Deux autres faits sont à remarquer : le taux de mortalité élevé (29 %) ; l'absence de prophylaxie chez la majorité des malades (34 patients), témoignant de la difficulté de déterminer les groupes de malades à risque.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Background. – The increasing use of immunosuppressive and cytotoxic therapies leads to a growing number of opportunistic infections especially *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP). The purpose of our study was to describe the population involved, and to assess clinical, biological, and mortality data.

Methods. – We collected retrospectively the whole medical file of all PCP cases diagnosed in non-HIV infected patients, in two French University Hospitals in the last decade (1999–2009). Diagnosis was made on standard coloration and/or immunofluorescence analysis of bronchoalveolar lavage fluid (BAL).

Results. – Forty-one patients were included in the study, mean age 56 (± 12.5) years, sex ratio 0.71 men/woman. Underlying diseases were as follow: 12 patients (29%) were renal transplant recipients, 13 (32%) were treated for solid cancers, and 16 (39%) suffered from various diseases (three allogenic bone-marrow transplantation, 11 hematological malignancies, one pulmonary transplantation, one vasculitis). Twelve patients died (i.e. 29%). Median lymphocyte count was 542/mm³. More than 85% patients received corticosteroids at a median cumulative 6-month dose of 2700 mg. Seven patients (17%) had a PCP prophylaxis. Clinical worsening at day 5 ($P<0.003$), poor control of the underlying disease ($P<0.015$), WHO *performans status* superior than 2 ($P<0.025$), high temperature ($P<0.04$), and high oxygen flow ($P<0.042$) were linked to a poor prognosis.

Discussion/Conclusion. – The prognosis factors found are mostly linked to the patients' clinical severity. We would like to highlight: first, near to 30% mortality rate, secondly, a lack of prophylaxis in 34 patients, reflecting the difficulty to define PCP's risk in non HIV-infected patients.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La pneumocystose pulmonaire est la conséquence d'une infection par un champignon appelé *Pneumocystis jirovecii*. La pneumocystose est une infection opportuniste qui, jusqu'en 1981, compliquait principalement l'évolution des patients d'oncohématologie ou des enfants ayant un déficit immunitaire primitif de type cellulaire. Au début des années 1980, l'épidémiologie de la pneumocystose a été bouleversée par la survenue de nombreux cas chez des hommes homosexuels, ce qui a d'abord été désigné comme le «Gay's syndrome», secondairement identifié comme le «syndrome d'immunodéficience acquise» résultant de l'infection par le VIH. Dans les années 1980, la pneumopathie à *Pneumocystis* (PCP) est l'infection opportuniste la plus commune, observée chez 60 à 80 % des patients atteints du sida [1]. Avec les progrès de la prophylaxie et des traitements antirétroviraux, le nombre de cas de pneumocystose a beaucoup diminué parmi les patients infectés par le VIH. Actuellement, la majorité des pneumocystoses observées dans les pays industrialisés surviennent chez des patients non infectés par le VIH, appartenant à d'autres groupes à risque. La PCP survient chez des

patients immunodéprimés atteints d'une grande variété de conditions sous-jacentes, mais ayant en commun de créer une altération de leur réponse immunitaire cellulaire [2]. Le nombre croissant de PCP diagnostiquées chez des patients non infectés par le VIH est la conséquence de l'augmentation du nombre de patients recevant un traitement les exposant à ce risque infectieux, pour une pathologie tumorale, une maladie systémique ou une transplantation [3].

Le risque de survenue d'une PCP est corrélé à la sévérité de l'atteinte de l'immunité cellulaire. Au cours de l'infection par le VIH, la profondeur de la lymphopénie T CD4+ reflète le risque de pneumocystose. En revanche, il n'y a pas de marqueur biologique du degré d'immunosuppression cellulaire chez les patients non infectés par le VIH. Le bénéfice du traitement prophylactique dépend du risque de survenue d'une PCP. Les habitudes cliniques sont diverses, excepté pour les allogreffés de cellules souches hématopoïétiques et les transplantés pulmonaires pour lesquels il existe des recommandations [4]. La stratégie thérapeutique curative habituelle est similaire à celle

réalisée pour les patients atteints du VIH, mais avec peu de preuves pour ces patients non infectés par le VIH.

Par l'étude rétrospective de tous les cas de PCP des 11 dernières années, observés dans deux centres hospitaliers parisiens, nous avons cherché :

- à individualiser les groupes de malades selon leurs pathologies associées à la survenue d'une PCP ;
- à déterminer des facteurs de risques associés à la mortalité.

Patients et méthodes

Sélection des patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, sur 11 ans (du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2009), réalisée à partir des dossiers médicaux de deux centres hospitaliers : l'hôpital Foch, à Suresnes et l'institut Curie, à Paris. Les dossiers ont été sélectionnés à partir des registres de résultats microbiologiques et anatomopathologiques des cas d'isolement de *P. jirovecii* dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou dans une biopsie pulmonaire. Seuls les patients adultes de plus de 18 ans lors de l'épisode de PCP et séronégatifs pour le VIH ont été inclus, une sérologie VIH étant réalisée dans tous les cas de PCP.

Le diagnostic de PCP a été retenu lorsque *P. jirovecii* a été identifié, en association à une pneumopathie cliniquement compatible. La mise en évidence du *Pneumocystis* a été réalisée par des colorations de Giemsa et de Gomori-Grocott ou par immunofluorescence (IF) (Monofluo Kit *P. jirovecii*[®], Bio-Rad Laboratories, Marnes-La-Coquette, France).

Recueil des données

L'analyse des dossiers cliniques a comporté le recueil des données administratives, du tabagisme, des antécédents (en particulier la maladie immunosuppressive, son évolutivité), des traitements immunosuppresseurs reçus, des éventuelles prophylaxies anti-infectieuses. Les infections précédant la pneumocystose ont aussi été prises en compte. Les données cliniques, biologiques, radiologiques et microbiologiques de l'épisode de PCP ont été recueillies, ainsi que les traitements reçus, leurs effets secondaires et l'évolution.

Méthodologie statistique

Description de la population à l'aide de moyennes, écart-types et médianes, choisies selon la distribution des données, les données qualitatives étant données en proportion et nombre absolu. Recherche de facteurs cliniques ou biologiques associés à la mortalité, par comparaisons des décédés aux survivants avec test non paramétrique de Mann-Whitney et pour les variables qualitatives de ces deux groupes par test de Fisher et test du Chi². Comparaison des caractéristiques de trois groupes par analyse non paramétrique de la variance avec un test de Kruskal-Wallis. Tous les tests paramétriques étaient bilatéraux et, pour tous les tests, le résultat a été considéré comme significatif si $p \leq 0,05$. Toutes les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel (Microsoft Office, Microsoft, États-Unis) et StatView (SAS Institute Inc., États-Unis).

Résultats

Description de la population

Quarante et un cas ont été retenus : 28 malades à Foch et 13 à l'Institut Curie. L'âge moyen des malades était de 56 ans ($\pm 6,5$), les âges extrêmes étant 19 et 84 ans. Il y avait 24 femmes et 17 hommes, soit un sex-ratio à 0,71. L'index de masse corporelle moyen (IMC) était de 21,7 ($\pm 4,2$) et 68 % des patients avaient un *performans status* supérieur ou égal à 2. Onze patients étaient fumeurs (27 %), avec une consommation estimée en moyenne à 30 paquets/années, 82 % d'entre eux étaient sevrés. La majorité des patients (31,76 %) avaient des comorbidités variées, dont trois patients atteints de maladie pulmonaire chronique.

Les maladies sous-jacentes responsables de l'immunodépression se répartissaient en quatre groupes :

- transplantés rénaux : $n = 12$ (29 %) ;
- cancers solides : $n = 13$ (32 %) ;
- hémopathies malignes ($n = 11$, soit 27 %) et allogreffes de cellules souches hématopoïétiques ($n = 3$) ;
- diverses : transplantation pulmonaire ($n = 1$) ; vascularite systémique ($n = 1$).

Plus de la moitié de ces maladies sous-jacentes étaient évolutives lors de la survenue de la PCP. Ces dernières étaient prises en charge depuis plus de deux ans pour 41 % des patients, moins de six mois pour 24 %. En ce qui concerne la profondeur de l'immunodépression, la médiane du taux de lymphocytes sanguins était en de 542 par millimètre cube variant de 3600 à 0 par millimètre cube. Soixante pour cent des patients avaient une lymphopénie CD4+ inférieure à 100 par millimètre cube. Le taux moyen sanguin de cellules CD4+ ($n = 15$) était de 262 par millimètre cube (± 460) pour un taux médian de 67 par millimètre cube. Un taux sanguin de lymphocytes CD4+ supérieur à 200 par millimètre cube a été constaté chez 27 % des malades. Il n'y avait pas de différence significative du taux de lymphocytes entre les quatre groupes.

Les traitements responsables de l'immunosuppression étaient variés et souvent associés. Une majorité de patients (35 patients, soit 85 %) recevaient une corticothérapie au long cours lors de la PCP. La dose cumulée médiane d'équivalent de prednisone durant les six derniers mois précédant la PCP était de 2700 mg, allant de 160 à 22 700 mg, pour une dose moyenne cumulée de 4044 mg (± 4406 mg). Soixante et un pour cent des patients avaient reçu une chimiothérapie dans les 12 mois précédant la PCP. Trois patients (7,3 %) avaient reçu du rituximab, deux patients (5 %) de l'alemtuzumab, un patient (2,4 %) du sérum antilymphocytaire (SAL) ; 34 % des patients étaient traités par ciclosporine ou tacrolimus, associé à de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil dans 29 % des cas.

Pour les transplantés rénaux, le délai médian entre la greffe et la survenue de la pneumocystose était de 19 mois.

Seuls, six patients n'avaient pas reçu de corticothérapie. L'un d'entre eux, atteint d'une leucémie lymphoïde chronique, n'avait reçu aucun traitement immunosuppresseur. Quatre de ces patients avaient reçu de la fludarabine et/ou du cyclophosphamide, dont un ayant reçu ces deux produits et du rituximab. Le dernier était atteint d'une leucémie à

Tableau 1 Données lors du diagnostic de PCP.

Caractéristiques	Nombre (%)	Moyenne	Écart-type	Médiane	Max	Min
<i>Clinique</i>						
Température $\geq 38^\circ\text{C}$ ($n = 39$)	23 (59)					
Fréquence cardiaque moyenne		94,4	$\pm 19,1$	90	135	65
SaO ₂ en air ambiant (AA) $n = 29$		88,4	$\pm 10,5$	92	100	51
SaO ₂ < 90 %	14 (48)					
Sensation de dyspnée à l'entrée	24 (59)					
FR moyenne ($n = 13$)		29,9	$\pm 9,6$	32	50	15
<i>Biologie</i>						
PO ₂ ≤ 60 mmHg en AA ($n = 14$)	9 (64)					
PaO ₂ en AA (mmHg) moyenne		61,2	$\pm 14,3$	57,4	93	38
Créatinine sanguine ($\mu\text{mol/L}$) $n = 40$		110	$\pm 83,4$	82,5	482	35
Clairance de la créatinine ($n = 32$)		68,2	$\pm 39,6$	63,2	212	12,7
Clairance de la créatinine ≤ 60 mL/min	15 (47)					
LDH (U/L) $n = 32$		522,3	$\pm 270,3$	446	1419	204
CRP (mg/L) $n = 35$		105,4	$\pm 96,2$	82	434	7
Natrémie (mg/L) $n = 29$		135	$\pm 3,6$	135	141	127
Protides (g/L) $n = 37$		63,8	$\pm 14,0$	61	80	48
Albumine (g/L) $n = 26$		30,5	$\pm 5,1$	31	42	18,7
Transaminases > 2N ($n = 38$)	4 (11)					
<i>Radiologie (n = 40)</i>						
Nombre moyen de lobes atteints	3,7					
≤ 1 lobe anormal	4 (10)					
2 lobes anormaux	9 (22,5)					
3 lobes anormaux	3 (7,5)					
≥ 4 lobes anormaux	24 (60)					
Pleurésie	8 (20)					
<i>Prélèvements diagnostiques</i>						
LBA ($n = 41$)	39 (95)					
Biopsie pulmonaire chirurgicale	2 (5)					
<i>Infection concomitante sur LBA (n = 41)</i>						
Dont bactérienne	5 (12)					
Dont CMV	3 (7)					
Dont aspergillus	2 (5)					
<i>Méthode diagnostique</i>						
Immunofluorescence	33 (80)					
Maygrunwald Giemsa et/ou Grocott	28 (68) ^a					

^a Les deux méthodes pouvaient être positives.

tricholeucocytes et avait reçu de l'alemtuzumab. Chez ces six patients, les taux de lymphocytes étaient variables, de 400 par millimètre cube à 3600 par millimètre cube.

Quatorze patients (34%) avaient présenté une infection respiratoire dans les 12 mois précédents : deux PCP et cinq autres infections opportunistes (trois pneumopathies à cytomégalovirus (CMV) ; deux aspergillozes pulmonaires). Sept patients (17%) avaient un traitement prophylactique de la PCP : trois par triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) per os, trois par pentamidine voie inhalée, un par atovaquone voie orale. Seule la moitié des patients ayant eu une infection opportuniste dans l'année précédente bénéficiait d'un traitement prophylactique de la PCP.

Présentation clinique, biologique et radiologique

Le délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic de PCP a été de 11,5 jours, variant de 3 à 30 jours.

Cliniquement, 41% des patients étaient apyrétiques lors du diagnostic de PCP (Tableau 1). Aucun n'avait de signe de choc. Radiologiquement, un nombre élevé de patients (21 patients) avaient une pneumopathie bilatérale diffuse : avec cinq lobes atteints sur le scanner initial (Tableau 1). Le diagnostic a toujours été porté sur l'analyse du liquide de LBA, hormis deux cas pour lesquels une biopsie pulmonaire chirurgicale a été nécessaire (il s'agissait de deux formes granulomateuses). Douze patients présentaient une co-infection lors de l'analyse du liquide de LBA, principalement bactérienne (cinq cas) et à CMV (trois cas).

Traitement et évolution

Le délai entre les premiers symptômes et le début du traitement a été en moyenne de 13,1 jours. Trente-six patients (88%) ont été traités par du TMP-SMX en première intention, dont 31/36 par voie intraveineuse (IV) initialement.

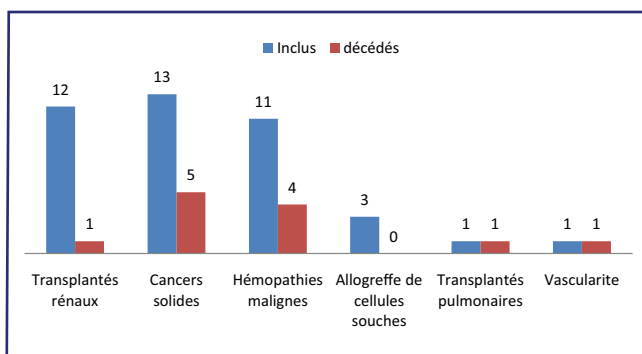


Figure 1. Mortalité selon la maladie sous-jacente (nombres de patients).

Un quart des patients (10/41 patients) a nécessité un traitement de deuxième intention du fait d'un échec ou d'une toxicité. Il y avait changement de traitement pour échec, c'est-à-dire aggravation clinique malgré un traitement bien conduit, pour quatre patients. Le premier était un simple changement de la voie orale à la voie IV du TMP-SMX au deuxième jour ; le second est un ajout d'atovaquone à j21 en poursuivant le TMP-SMX ; ces deux patients étaient vivants à la sortie et six mois plus tard. Le troisième était un passage de l'atovaquone orale au TMP-SMX voie intraveineuse au troisième jour, pour inefficacité et aggravation clinique ; et le quatrième était un relai par de la pentamidine intraveineuse au 18^e jour pour aggravation malgré le TMP-SMX voie intraveineuse ; ces deux patients sont décédés de la PCP. Un patient n'a pas reçu de traitement curatif en raison d'un cancer pulmonaire en évolution ayant nécessité rapidement des soins de confort. Cinquante-six pour cent des patients ont reçu une corticothérapie pour le traitement de la PCP. Les patients ayant reçu une corticothérapie avaient, en air ambiant, une SaO₂ moyenne à 89 ± 11 % (n = 17) et une PaO₂ à 63 mmHg ± 8 (n = 10). Les patients n'ayant pas reçu de corticothérapie avaient une SaO₂ moyenne à 90 ± 8 % (n = 12) et une PaO₂ à 58 mmHg ± 18 (n = 4). Quatre patients ont été ventilés mécaniquement de manière invasive, et trois d'entre eux sont décédés. La ventilation non invasive a concerné trois patients, tous vivants après leur hospitalisation.

La durée médiane d'hospitalisation était de 14 jours. La durée minimale a été de cinq jours en raison du décès du patient et la durée maximale de 210 jours.

Mortalité

Douze patients (29,3%) sont décédés durant leur hospitalisation. La mortalité variait selon la maladie sous-jacente (Fig. 1).

Au sixième mois, les données étaient disponibles pour 31 patients : 16 patients étaient décédés, soit 52%. Les quatre patients décédés dans un second temps étaient atteints de cancer solide (n = 3) et l'un était allogreffé de cellules souches hématopoïétiques. Il n'y avait pas d'excès de mortalité chez les 12 patients ayant une infection pulmonaire concomitante.

Cinq variables ont été significativement associées à la mortalité par comparaison du groupe des 12 patients décédés aux 29 survivants :

- le non-contrôle de la maladie sous-jacente ($p = 0,015$) ;
- un *performans status* à 3 ou 4 ($p < 0,025$) ;
- l'évolution respiratoire à j5 ($p = 0,003$) : en effet, dans le groupe des patients décédés, seuls quatre d'entre eux étaient stables ou améliorés (*versus* 24 patients vivants stables ou améliorés à J5) ;
- la fièvre était significativement plus élevée dans le groupe « décédés » ($p = 0,04$).

Plusieurs paramètres cliniques biologiques n'ont pas été retrouvés significativement différents entre les malades décédés et les survivants : âge, tension artérielle, natrémie, CRP, albuminémie, taux de LDH, taux de lymphocytes CD4+, PaO₂ et PaCO₂. Le tabagisme ne différait pas significativement entre ces deux groupes. Le délai d'évolution des symptômes lors du diagnostic de PCP, le nombre de lobes atteints initialement au scanner, la dose cumulée de corticoïdes reçue durant les six mois précédents ne différaient pas entre les deux groupes.

Parmi les 13 patients ayant une pathologie néoplasique, sept avaient une localisation tumorale pulmonaire. La mortalité à six mois et à un an était élevée, respectivement 61,5% et 85,6%. La cause du décès dans ce groupe était le plus souvent liée à une limitation de soins. En effet, la néoplasie sous-jacente n'était contrôlée que chez un seul patient parmi ceux décédés avant le sixième mois. Biologiquement, ce groupe de patient avait un taux élevé de LDH ($p = 0,005$) et un taux moyen de CRP plus haut ($p = 0,05$).

Les patients transplantés rénaux n'avaient pas reçu une dose cumulée de corticoïdes significativement différente des deux autres groupes (1700 mg versus 5100 mg pour le groupe « autres » ou 4200 mg pour le groupe « néoplasies » ; $p = 0,052$). Ils ont été traités plus longtemps ($p < 0,024$) : 32 jours en moyenne (versus 18 et 15 jours), nécessitant plus souvent une deuxième ligne de traitement ($p = 0,027$).

Dans le groupe « hémopathies malignes et autres », la saturation en oxygène était globalement plus élevée ($p < 0,037$) que dans les deux autres groupes (93% en moyenne versus 85 et 84%). Le taux de lymphocytes n'était pas significativement différent ($p = 0,053$) de celui des deux autres groupes (980 par millimètre cube versus 590 par millimètre cube et 410 par millimètre cube en moyenne).

Discussion

Cette étude rétrospective bicentrique de 41 patients immunodéprimés non infectés par le VIH, hospitalisés entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2009 pour une PCP, précise les caractéristiques des différents groupes de malades selon leur pathologie sous-jacente et détermine des facteurs associés à la mortalité.

La PCP est une complication rare des malades immunodéprimés : ainsi, dans notre étude, 27 cas de PCP ont été pris en charge à l'hôpital Foch, mais, durant la même période, 180 malades receveurs de cellules souches hématopoïétiques, 182 malades atteints d'hémopathie maligne et 37 transplantés rénaux avaient été pris en charge pour des complications pulmonaires dans ce centre. La PCP représente donc 6% des causes de complications pulmonaires

ayant nécessité une hospitalisation dans ces groupes de malades.

La PCP chez le patient immunodéprimé non infecté par le VIH est grave : elle est la cause de 4/10 décès de cause pulmonaire parmi les 182 malades ayant une hémopathie maligne, hospitalisés à Foch durant la période de notre étude. Cette gravité pourrait être liée à un retard diagnostique favorisé par l'absence de fièvre chez près de la moitié des malades (41 % étaient apyrétiques lors du diagnostic). Le délai moyen du diagnostic dans notre étude était de 12 jours, notablement plus long que le délai de 5 à 6 jours rapporté dans la littérature [2,5,6].

La majorité (84 %) des malades de notre étude recevait une corticothérapie isolée ou associée à d'autres immunosuppresseurs. Yale et Limper [7] retrouvaient, dans une étude rétrospective, un risque significatif de développer une PCP dès qu'une dose de 16 mg par jour de prednisone pendant huit semaines avait été administrée (médiane à 30 mg/j sur 12 semaines). La survenue d'une PCP est donc favorisée par des posologies assez modérées de corticoïdes, sans qu'une dose-seuil ne soit clairement individualisée.

Récemment, une étude sur le United States Renal Data System (USRDS) retrouve une incidence cumulée de PCP à 0,4 %, soit 176 cas / 100 000 personnes à risque/an, sans distinguer la prise ou non de prophylaxie [8]. Il est retrouvé dans cette étude une association entre la prise de sirolimus et la survenue d'une PCP, le risque induit par cette molécule ayant déjà été évoqué dans deux autres études antérieures [9,10]. Aucun des patients de notre étude n'était traité par sirolimus, mais 34 % des patients recevaient d'autres immunosuppresseurs et 61 % avaient reçu une chimiothérapie dans les 12 mois précédents. Quinze pour cent recevaient une molécule ciblée anti-CD20+, anti-CD52+ ou du sérum anti-lymphocytaire.

Il a été montré, dans une étude rétrospective cas-témoin, qu'un adulte atteint d'une hémopathie maligne, se présentant à un service hospitalier d'accueil des urgences avec une pneumopathie, était à risque élevé d'avoir une PCP s'il recevait une corticothérapie depuis plus d'un mois dans l'année précédente ($p=0,05$), en cas de lymphopénie inférieure à 500 lymphocytes par millimètre cube ($p=0,04$) ou s'il avait été traité par de la vincristine ($p=0,009$; OR 2,11) [11].

Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de lymphocytes sanguins selon la maladie sous-jacente, mais les taux moyens de lymphocytes étaient globalement bas (693 par millimètre cube). Le taux de cellules CD4+ n'était disponible que pour 15 malades, mais sa moyenne était supérieure à 200 par millimètre cube, seuil retenu pour l'indication d'une prophylaxie primaire chez le patient infecté par le VIH [2,12,13]. Par analogie avec la situation observée au cours de l'infection VIH, il a été suggéré que le taux sanguin de CD4 pourrait être un facteur de risque de survenue de PCP [14], en particulier chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques [15]. Mais la lymphopénie CD4 n'est pas constante : son absence ne doit pas faire recuser le diagnostic de PCP chez ces malades [1,2]. Dans notre série, près de 30 % des patients ont un taux supérieur à 200 par millimètre cube. La numération des cellules CD4+ n'étant pas réalisée en routine chez les patients non infectés par le VIH, le taux de lymphocytes semble être

un bon marqueur de la profondeur de l'immunodépression, principalement pour les patients transplantés rénaux ou avec un cancer solide [1,16,17].

Dans notre série, aucun patient ne recevait un traitement par *anti-tumor necrosis factor alpha*, thérapeutique associée à une augmentation du risque de PCP en l'absence de prophylaxie [18,19].

La PCP peut être difficile à diagnostiquer chez les patients non infectés par le VIH. La charge en *Pneumocystis* chez ces patients est moindre qu'au cours de l'infection VIH [20], impliquant que le diagnostic n'est que très rarement fait par expectorations induites et nécessite un lavage broncho-alvéolaire par endoscopie bronchique. De plus, il n'est pas rare que les kystes ne soient détectés qu'à l'immunofluorescence. La PCR a une sensibilité plus importante que l'immunofluorescence. Elle a cependant le défaut de ne pas différencier colonisation et infection. À ce jour, elle a surtout une bonne valeur prédictive négative [21]. Il est possible que, dans un avenir proche, la PCR soit utilisée pour le diagnostic positif de PCP par l'expression de résultats quantitatifs obtenus par techniques de PCR en temps réel.

Une biopsie pulmonaire peut être parfois nécessaire pour affirmer le diagnostic. Dans notre étude, deux patients ont eu une biopsie pulmonaire chirurgicale en l'absence de diagnostic par le LBA. Il s'agissait, dans les deux cas, de formes granulomateuses de PCP, chez un transplanté rénal et chez un malade atteint d'hémopathie maligne qui décèdera peu après la biopsie. Certaines anciennes séries rapportent un recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale dans près d'un quart des cas [22]. Des travaux encore plus anciens rapportent que le diagnostic est finalement autopsique chez 17 % des malades [1].

Une infection pulmonaire concomitante au diagnostic de PCP a été détectée chez 29 % des malades, avec, chez certains, plusieurs pathogènes associés, sans différence significative sur la mortalité, ni lien avec la maladie sous-jacente. Cette association pneumocystose-infection concomitante, en particulier par du CMV ou des bactéries, a déjà été décrite [23]. Dans la série de Yale et Limper [7], 58 % des patients avaient une infection concomitante, sans différence selon la maladie sous-jacente ni le fait d'avoir reçu ou non des corticoïdes. Cependant, dans la série rétrospective d'Arend et al. [22], une infection concomitante virale ou bactérienne (touchant 35 % des patients) était associée à un plus fort taux de mortalité.

Nous avons observé une mortalité élevée, avoisinant un patient sur trois. Les résultats des études similaires sont exposés dans le Tableau 2. Dans notre étude, la survie est meilleure chez les transplantés rénaux, constatation déjà réalisée auparavant [22,24], peut être du fait d'un meilleur état général et nutritionnel de ces patients, et d'une maladie sous-jacente plus facilement contrôlable, même en cas de rejet. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic n'étant pas différent de celui des autres groupes, une précocité du diagnostic ne peut expliquer cette différence de survie.

Les facteurs liés significativement au décès dans notre série sont principalement des facteurs témoignant de l'aggravation respiratoire à J5. Une ventilation mécanique invasive semble de mauvais pronostic (trois décès sur quatre

Tableau 2 Maladies sous-jacentes, mortalité et prophylaxie.

Étude	Dates	n	Prophylaxie n (%)	Mortalité (%)	Hémopathie (%)	Greffe rénale (%)	Tumeurs solides (%)	Connectivites (%)	Autres (%)
Sepkowitz et al. (1992)	1978–1989	142 ^a	1 (0,7)	49	47	0	31	0	4
Arend et al. (1995)	1980–1993	78	0 (0)	35	49	17	4	22	9
Yale et Limper (1996)	1985–1991	116	–	34	30	25	13	22	10
Zahar et al. (2002)	1989–1999	39	5 (13)	33	72	0	18	0	10
Roblot et al. (2002)	1995–1999	103 ^b	3 (5)	38	58	4	17	26	20
Mikaelsson (2005)	1991–2001	89	8 (13)	63	–	20	–	–	–
Neff et al. (2009) ^c	2000–2004	142	–	33	0	100	0	0	0
Notre étude	1999–2009	41	7 (17)	29	27	29	32	2	10

^a Vingt-huit post-mortem.

^b Existence d'autres pathologies associées.

^c Transplantés rénaux uniquement.

ventilés), mais la petite taille de l'effectif ne permet pas de test statistique fiable. Cependant, le mauvais pronostic de la ventilation mécanique a déjà été retrouvé dans plusieurs études [3,7,22,25–27].

Un non-contrôle de la maladie sous-jacente était significativement ($p=0,015$) lié au décès du malade. Il correspond lors d'une maladie néoplasique ou d'une hémopathie à une évolutivité ou à une rechute et, en cas de transplantation d'organe solide, à un rejet non contrôlé nécessitant une majoration des immunosuppresseurs. Une inflammation bronchopulmonaire chronique pourrait favoriser le développement d'une PCP, comme le suggèrent certaines série où une PCP apparaît lors de la décroissance d'une corticothérapie ou à la réapparition d'une inflammation [1,22,28–33]. Cette hypothèse est avancée pour expliquer la colonisation par *P. jirovecii* des patients atteints de bronchopathie chronique obstructive, colonisation dont la fréquence augmente avec la sévérité de la BPCO [12].

Peu étudiée comme facteur pronostique, la température, lorsqu'elle est élevée, est significativement liée à une évolution défavorable. Elle était en moyenne élevée dans notre étude, ce qui en accord avec la température moyenne (38,7°C) rapportée par Roblot et al. [3,34], mais seuls 59% des nos malades étaient fébriles. Le lien entre un *performans status* élevé et la mortalité s'explique par une franche altération de l'état général avant la PCP, grevant logiquement le pronostic de toute complication, y compris la PCP.

Conclusion

Notre étude de 41 cas de PCP chez des malades non infectés VIH a permis :

- d'individualiser trois groupes principaux de malades à risque : transplantés rénaux, malades atteints de cancer solide, et un groupe atteint d'hémopathie maligne ;
- d'analyser les différences symptomatiques évolutives et les facteurs de risque de survenue de la PCP entre ces trois groupes : un IMC plus élevé, une possible absence de localisation pulmonaire tumorale et un risque accru de mortalité chez les patients atteints de cancer solide, une mortalité plus faible des malades transplantés rénaux ;
- de rappeler que l'absence de fièvre ne doit pas faire rejeter la possibilité d'une PCP en cas de pneumopathie alvéolo-interstitielle chez ces groupes de malades ;
- de confirmer la gravité de la PCP avec une mortalité globale de 29% ;
- de déterminer des facteurs de risque de décès : le non-contrôle de la maladie sous-jacente, une fièvre élevée, une dégradation respiratoire à j5, un *performans status* à 3 ou 4 et un débit d'oxygène nécessaire élevé ;
- de souligner le nombre insuffisant de malades à risque recevant une prophylaxie (7/41 malades) témoignant de l'absence de marqueur biologique de la profondeur de l'immunodépression et de la difficulté de l'évaluation du risque par les paramètres cliniques.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 1992;267:832–7.
- [2] Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:107–38.
- [3] Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:523–31.
- [4] Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139–44.
- [5] Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984;100:663–71.
- [6] Russian DA, Levine SJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. *Am J Med Sci* 2001;321:56–65.
- [7] Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996;71:5–13.
- [8] Neff RT, Jindal RM, Yoo DY, Hurst FP, Agodoa LY, Abbott KC. Analysis of USRDS: incidence and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Transplantation* 2009;88:135–41.
- [9] Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, Vanrenterghem Y, Neylan J. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in Caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: a phase II trial. *Rapamune Study Group. Transplantation* 1999;68:1526–32.
- [10] Dominguez J, Mahalati K, Kiberd B, McAlister VC, MacDonald AS. Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation* 2000;70:1244–7.
- [11] Roblot F, Imbert S, Godet C, Kauffmann C, Ragot S, Le Moal G, et al. Risk factors analysis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2004;36:848–54.
- [12] Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM, ATS *Pneumocystis* Workshop Participants. An Official ATS Workshop Summary: recent advances and future directions in *Pneumocystis* pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:655–64.
- [13] Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:2487–98.
- [14] Su YS, Lu JJJ, Perng CL, Chang FY. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:478–82.
- [15] De Castro N, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, et al. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:879–83.
- [16] De Castro N, Xu F, Porcher R, Pavie J, Molina JM, Peraldi MN. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients occurring after prophylaxis discontinuation: a case control-study. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20041898>.
- [17] Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest* 2000;118:712–20.
- [18] Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:305–12.
- [19] Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jirovecii (carinii)* pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007;52:1481–4.
- [20] Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1204–9.
- [21] Azoulay E, 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* 2009;135:655–61.
- [22] Arend SM, Kroon FP, van't Wout JW. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:2436–41.
- [23] Peters SG, Prakash UB. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Review of 53 cases. *Am J Med* 1987;82:73–8.
- [24] Suffredini AF, Tobin MJ, Wajszczuk CP, Slasky BS, Peel RL, Carpenter BJ, et al. Acute respiratory failure due to *Pneumocystis carinii* pneumonia: clinical, radiographic, and pathologic course. *Crit Care Med* 1985;13:237–43.
- [25] Fei MW, Kim EJ, Sant CA, Jarlsberg LG, Davis JL, Swartzman A, et al. Predicting mortality from HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia at illness presentation: an observational cohort study. *Thorax* 2009;64:1070–6.
- [26] Aoki Y, Iwamoto M, Kamata Y, Nagashima T, Yoshio T, Okazaki H, et al. Prognostic indicators related to death in patients with *Pneumocystis* pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Rheumatol Int* 2009;29:1327–30.
- [27] Zahar JR, Robin M, Azoulay E, Fieux F, Nitenberg G, Schlemmer B. *Pneumocystis carinii* pneumonia in critically ill patients with malignancy: a descriptive study. *Clin Infect Dis* 2002;35:929–34.
- [28] Fossieck BE, Spagnolo SV. *Pneumocystis carinii* pneumonitis in patients with lung cancer. *Chest* 1980;78:721–2.
- [29] Rifkind D, Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR, Rowlands DT, Hill RB. Transplantation pneumonia. *JAMA* 1964;189:808–12.
- [30] Natale RB, Yagoda A, Brown A, Singer C, Stover D, Bajorunas D. Combined *Pneumocystis carinii* and *Nocardia asteroides* pneumonitis in a patient with an ACTH-producing carcinoid. *Cancer* 1981;47:2933–5.
- [31] Slivka A, Wen PY, Shea WM, Loeffler JS. *Pneumocystis carinii* pneumonia during steroid taper in patients with primary brain tumors. *Am J Med* 1993;94:216–9.
- [32] Henson JW, Jalaj JK, Walker RW, Stover DE, Fels AO. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with primary brain tumors. *Arch Neurol* 1991;48:406–9.
- [33] DeVita VT, Goodell B, Hubbard S, Geelhoed GW, Young RC. *Pneumocystis* pneumonia in patients with cancer: clinical setting. *Natl Cancer Inst Monogr* 1976;43:41–7.
- [34] Roblot F, Le Moal G, Godet C, Hutin P, Texereau M, Boyer E, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with hematologic malignancies: a descriptive study. *J Infect* 2003;47:19–27.