

Pneumocystose chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH

P. Fillâtre,^a M. Revest,^a S. Belaz,^b F. Robert-Gangneux,^b J-R Zahar,^c P. Tattevin^{*a}

^a Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital Pontchaillou, Centre Hospitalo-Universitaire, Rennes

^b Parasitologie-Mycologie, Hôpital Pontchaillou, Centre Hospitalier Universitaire, Rennes, France

^c Biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France

*Auteur correspondant. Service des Maladies Infectieuses et de Réanimation Médicale, CHU Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex, France. Tel +33 299289564 ; fax +33 299282452, E-mail address: pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Résumé

Pneumocystis jiroveci (anciennement *P. carinii*), est un champignon opportuniste responsable de pneumopathies chez les patients immunodéprimés. Les pneumocystoses des patients non infectés par le VIH se distinguent des pneumocystoses du SIDA par des difficultés diagnostiques accrues, et un pronostic plus sombre. Il est donc indispensable de cibler les immunodépressions les plus à risque, qui bénéficieront d'un traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole à faible dose au long cours, très efficace en prophylaxie des pneumocystoses : ainsi, les vascularites des moyens et petits vaisseaux, les hémopathies lymphoïdes B (leucémie lymphoïde chronique ou aiguë, lymphome malin non-hodgkinien) et les cancers solides sous corticothérapie prolongée doivent faire envisager cette prophylaxie. A l'inverse, la généralisation de la prophylaxie à l'ensemble des patients porteur de pathologies inflammatoires sous corticothérapie n'est pas justifiée. La prise en charge des pneumocystoses des patients non infectés par le VIH suit les principes établis pour les pneumocystoses du SIDA. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de kystes de *P. jiroveci* sur des prélèvements respiratoires, tandis que la PCR ne permet pas formellement, en 2015, de différencier colonisation et infection. Le traitement repose sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole à fortes doses. Par contre, l'intérêt de la corticothérapie adjuvante pour les patients hypoxémiques, parfaitement documenté au cours du SIDA, est discuté pour les autres immunodépressions, d'autant que les patients sont en général déjà sous corticoïdes au moment du diagnostic de pneumocystose. Celle-ci est cependant préconisée par plusieurs experts et sociétés savantes, compte-tenu du bénéfice démontré sur la morbi-mortalité au cours du SIDA.

Mots-clés : *Pneumocystis jiroveci* ; VIH ; hémopathie maligne ; transplantation d'organe solide ; vascularite ; maladies systémiques ; triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Abstract

Pneumocystis jiroveci (formerly *P. carinii*) is an opportunistic fungus responsible for pneumonia in immunocompromised patients. Pneumocystosis in non-HIV infected patients differs from AIDS-associated pneumocystosis in mostly two aspects: diagnosis is more difficult, and prognosis is worse. Hence, efforts should be made to target immunocompromised patients at higher risk of pneumocystosis, so that they are prescribed long-term, low-dose, trimethoprim-sulfamethoxazole, highly effective for pneumocystosis prophylaxis. Patients at highest risk include those with medium and small vessels vasculitis, lymphoproliferative B disorders (chronic or acute lymphocytic leukaemia, non-Hodgkin lymphoma), and solid cancer on long-term corticosteroids. Conversely, widespread use of prophylaxis in all patients carrier of inflammatory diseases on long-term corticosteroids is not warranted. The management of pneumocystosis in non-AIDS immunocompromised patients follows the rules established for AIDS patients: The diagnosis relies on the detection of *P. jiroveci* cyst on respiratory samples, while PCR does not reliably discriminate infection from colonization, in 2015. High-doses trimethoprim-sulfamethoxazole is, by far, the treatment of choice. The benefit of adjuvant corticosteroid therapy for hypoxic patients, well documented in AIDS-patients, has a much lower level of evidence in non-HIV infected patients, most of them being already on corticosteroid by the time of pneumocystosis diagnosis anyway. However, based on its striking impact on morbi-mortality in AIDS-patients, adjuvant corticosteroid is recommended in hypoxic, non-HIV infected patients with pneumocystosis by many experts and scientific societies.

Keywords: *Pneumocystis jiroveci*; HIV; hematological malignancy; solid organ transplant; vasculitis; inflammatory diseases; trimethoprim-sulfamethoxazole.

Les premières descriptions de *Pneumocystis* sp., par Chagas, remontent à 1909, mais ce n'est qu'en 1952, qu'Otto Jirovec a décrit les premiers cas de pneumocystoses pulmonaires chez l'humain immunodéprimé [1,2]. L'épidémie de pneumocystoses chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en Californie dans les années 1980 a été le mode de découverte de l'émergence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La forte incidence de la pneumocystose, principale pathologie inaugurale du SIDA, jusqu'à l'avènement des antirétroviraux, a permis de mieux préciser les facteurs de risque : ainsi, une étude de cohorte a démontré qu'un taux de lymphocytes T CD4 $<200/\text{mm}^3$ dans le sang correspondait à un risque relatif de pneumocystose à 4,9 (IC95% : 3,1-8,0) [3]. Les essais randomisés évaluant la prophylaxie [4,5], les traitements curatifs [6,7], et la corticothérapie adjuvante [8,9] ont abouti à des recommandations avec de hauts niveaux de preuve [10,11] : i) la prophylaxie doit être proposée à tous les patients ayant un taux de CD4 $<200/\text{mm}^3$ et poursuivie jusqu'à ce que ce taux soit $>200/\text{mm}^3$ pendant au moins 3 mois (grade A-1) ; ii) celle-ci repose en première intention sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) (grade A-1) ; iii) le traitement des pneumocystoses repose sur le TMP-SMX pendant 3 semaines, auquel il faut associer une corticothérapie adjuvante pour les patients hypoxémiques ($\text{PaO}_2 \leq 70 \text{ mmHg}$) (grade A-1).

La prise en charge et la prévention de la pneumocystose chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH n'est pas aussi bien codifiée. Les cohortes les plus importantes évaluant les facteurs de risque comprennent moins de 300 patients et sont hétérogènes en termes d'immunosuppresseurs et de pathologies sous-jacentes [12–14], le seul dénominateur commun étant la corticothérapie prolongée, presque constante dans ces séries [14–16]. Pour définir des recommandations de prophylaxie anti-pneumocystose chez les patients non infectés par le VIH, il faudrait idéalement réaliser des études randomisées en aveugle contre placebo. Au vu du pronostic sombre de la pneumocystose chez ces patients d'une part, et de

l'efficacité majeure de la prophylaxie par TMP-SMX d'autre part, l'inclusion des patients les plus à risque dans ce type d'étude ne serait pas éthique. Par ailleurs, la pneumocystose étant un événement rare, il serait nécessaire d'inclure des milliers de patients, nécessairement hétérogènes, ce qui réduirait les chances de mettre en évidence des différences significatives. De fait, il est peu probable qu'une étude randomisée permettra de préciser le type d'immunosuppression devant bénéficier d'une prophylaxie anti-pneumocystose.

Cette mise au point a comme objectifs : i) de faire une revue des données disponibles qui permettent de mieux cibler les patients immunodéprimés non-VIH qui doivent bénéficier d'une prophylaxie de la pneumocystose ; ii) de présenter les outils diagnostiques disponibles en 2015 ; iii) de proposer des recommandations thérapeutiques des pneumocystoses pulmonaires chez les patients immunodéprimés non-VIH.

1. Quels sont les immunodéprimés qui doivent bénéficier d'une prophylaxie anti-pneumocystose ?

1.1. Recommandations américaines

L'American Thoracic Society (ATS) préconise, sur la base d'études rétrospectives et d'avis d'experts, l'instauration d'une prophylaxie anti-pneumocystose dès que les patients reçoivent plus de 20 mg/jour d'équivalent prednisone par voie systémique pendant plus de 4 semaines, ou lorsque les patients porteurs de néoplasie sont traités par chimiothérapie immunosuppressive [11]. D'autres experts limitent l'indication d'une prophylaxie anti-pneumocystose aux patients ayant un risque de pneumocystose estimé $>3,5\%$, ce qui revient à ne traiter que les patients porteurs de leucémie aiguë lymphoïde (LAL), les allogreffés de moelle osseuse, les granulomatoses avec polyangéite (GPA) et les rhabdomyosarcomes [17]. Si la première approche englobe très probablement des patients pour qui le rapport bénéfices/risques de la prophylaxie au long cours par TMP-SMX n'est pas favorable, la

seconde est peut-être trop restrictive, compte-tenu de la morbi-mortalité de la pneumocystose chez les patients non infectés par le VIH. Il semble donc opportun de définir des groupes de patients à risque pour cibler la prophylaxie chez les patients les plus fragiles.

1.2. Estimations de l'incidence de la pneumocystose en fonction des pathologies sous-jacentes

A l'occasion d'une étude observationnelle monocentrique ayant inclus 154 cas de pneumocystoses documentées chez des patients non infectés par le VIH, nous avons pu estimer l'incidence de la pneumocystose pour les principales pathologies à risque, à partir du calcul du rapport du nombre de patients ayant présenté une pneumocystose pour chaque pathologie, rapporté au nombre total de patients suivis pour cette pathologie au cours de la période d'étude. Ce travail a permis de proposer une hiérarchie du risque de pneumocystose pour les principales pathologies immunosuppressives et leurs traitements, en proposant 3 catégories (figure 1) : i) maladies à faible risque pour lesquelles la prophylaxie ne devrait pas être prescrite (incidence <25 cas/100 000 patients-années) ; ii) maladies à risque intermédiaire (incidence comprise entre 25 et 45 cas/100 000 patients-années), pour lesquelles la prophylaxie doit être discutée au cas par cas en tenant compte notamment de comorbidités, du risque environnemental, et de l'intensité du traitement immunosuppresseur ; et iii) maladies à haut risque de pneumocystose (incidence >45 cas/100 000 patients-années), pour lesquelles une prophylaxie anti-pneumocystose doit être systématique [18]. Outre les biais inhérents à toute étude observationnelle monocentrique, il est important de souligner que ces incidences ont été observées dans la « vraie vie », avec une proportion variable de patients sous prophylaxie anti-pneumocystose selon les différentes catégories. Ainsi, les patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, apparaissent avec un risque de pneumocystose plutôt faible, lié aux recommandations de prophylaxie

systematique par TMP-SMX au decours de la greffe par les differentes societes savantes. Des etudes anciennes ont cependant demontre que le risque de pneumocystose est majeur, chez les greffes d'organes solides ou de cellules souches hematopoietiques, si on ne prescrit pas de prophylaxie au cours des 6 à 12 mois qui suivent le greffe [1,17].

1.3. Pathologies immunosuppressives à faible risque de pneumocystose

1.3.1. Maladies inflammatoires

De nombreuses maladies inflammatoires justifient l'instauration d'une corticothérapie >20 mg/jour d'équivalent prednisone par voie systemique pendant plus d'un mois, mais la plupart de ces patients ne necessite pas une chimioprophylaxie pour la pneumocystose. Dans notre etude, les incidences de la pneumocystose au cours du suivi de patients atteints de maladie de Horton ou de pseudo-polyarthrite rhizomelique (PPR) etaient respectivement estimees à 11,5 et 11,8 cas/100 000 patients-annees [18], et peu d'observations ont ete publiees [19–21]. Pour la sarcoïdose, l'incidence semble encore plus basse, estimee à 3 cas/100 000 patients-annees [18]. Une revue des infections opportunistes documentees chez 65 patients atteints de sarcoïdose ne retrouvait que 4 cas de pneumocystose [22]. Par ailleurs, l'evaluation du risque de pneumocystose par la surveillance des lymphocytes CD4 n'est pas discriminante au cours des sarcoïdoses, puisque 17,4% des patients ont un taux de CD4 <200/mm³ [23]. Au cours du suivi des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'incidence de la pneumocystose se situerait entre 20 et 130 cas/100 000 patients-annees [18,24,25]. L'heterogenete du risque est probablement liee à l'heterogenete du traitement de fond [26,27], les indications de corticothérapie prolongee >10 mg/jour d'équivalent prednisone par voie systemique restant rares.

La maladie de Crohn semble etre la maladie inflammatoire du tube digestif la plus à risque de pneumocystose, mais l'incidence estimee à 10,6 cas/100 000 patients-annees n'incite pas à

prescrire une prophylaxie anti-pneumocystose systématique [28] : se basant sur une efficacité de la prophylaxie par TMP-SMX de 100%, le nombre de patients atteints de maladie de Crohn qu'il faudrait traiter pour éviter un cas de pneumocystose a été estimé à 3750. La prescription d'une prophylaxie anti-pneumocystose au cours de la maladie de Crohn doit donc être discutée au cas par cas, en tenant compte de l'intensité des traitements immunosuppresseurs [29].

1.3.2. Cancers solides

Le risque de développer une pneumocystose chez les patients atteints d'un cancer solide évolutif est bien décrit. L'ATS préconise la prescription d'une prophylaxie dès que les patients sont sous chimiothérapie [11]. Pourtant, le risque de pneumocystose au cours des cancers solides est très hétérogène en fonction de la néoplasie, de son extension, et des traitements reçus. Notre travail avait permis d'estimer l'incidence des pneumocystoses à 2,6 cas/100 000 patients-années en cas de cancer pulmonaire et 8,1 cas/100 000 patients-années en cas de cancer du sein [18]. Cette incidence était nettement plus élevée en cas de cancer du système nerveux central, à 27,5 cas/100 000 patients-années, dans un contexte de prescription fréquente d'une corticothérapie systémique à visée anti-œdémateuse, souvent à très fortes doses. En accord avec ces données, la German Society of Haematology and Oncology (GSHO), et la conférence de consensus australienne, ne préconisent une prophylaxie que pour les patients porteurs d'un cancer solide bénéficiant d'une corticothérapie >20 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 4 semaines, avec des niveaux de recommandation différents, respectivement A-1 [30] et C [31].

1.4. Pathologies immunosuppressives à risque intermédiaire de pneumocystose

1.4.1. Généralités

Les patients avec une maladie de Waldenström, un myélome multiple ou un cancer du système nerveux central constituent un groupe à risque intermédiaire avec une incidence comprise entre 25 et 45 cas/100 000 patients-années [18]. Dans ce groupe à risque « intermédiaire », il s'agit d'estimer pour chaque situation le risque de pneumocystose : notamment, la dose quotidienne et cumulée de corticoïdes par voie systémique et l'historique des autres immunosuppresseurs permettent d'appréhender le niveau de risque, qui peut également être étayé par la mesure du taux de lymphocytes T CD4.

1.4.2. Evaluation du risque par l'analyse de l'immunosuppression iatrogène

Il est impossible d'évaluer précisément le risque de pneumocystose associé à chaque traitement immunosuppresseur à partir des études observationnelles, car ces traitements sont en général combinés, à des posologies et sur des durées variables, ce qui interdit toute évaluation précise du risque attribuable. Néanmoins, certaines molécules majorent clairement le risque de pneumocystose comme le cyclophosphamide [32] et la fludarabine [33]. Le sur-risque semble moindre sous azathioprine ou ciclosporine que sous tacrolimus [34], et il est mal déterminé pour les patients sous mycophénolate mofétil ou sirolimus. Des cas de pneumocystose ont été rapportés sous rituximab [35], sous méthotrexate [26], ou sous anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha [26,36], sans que l'on puisse préciser les risques propres liés à ces thérapeutiques, ce qui explique des indications de prophylaxie controversées [37,38]. Dans les cancers primitifs du système nerveux central, le témozolomide semble indépendamment associé au risque de pneumocystose, et les recommandations australiennes préconisent une prophylaxie systématique (grade B). Pour autant, l'impact de cette molécule reste débattu, certaines équipes ayant rapporté un risque de pneumocystose <1% [39].

1.4.3. Evaluation du risque par la mesure du taux de lymphocytes T CD4

Dans une étude prospective observationnelle, Mansharamanii et al. ont démontré que 91% des pneumocystoses documentées chez des patients non-infectés par le VIH survenaient à des taux de lymphocytes T CD4 circulants $<300/\text{mm}^3$ [40]. Ce seuil a été critiqué pour sa faible spécificité, qui conduirait à prescrire une prophylaxie anti-pneumocystose à 39,1% des patients recevant une corticothérapie systémique au long cours, et 46,7% des patients sous corticothérapie systémique associée à au moins un autre agent immunosuppresseur, alors que la pneumocystose reste un événement très rare dans ces populations. D'autres études suggèrent que la valeur prédictive négative du taux de lymphocytes T CD4 circulants n'est pas si bonne que dans l'étude de Mansharamanii et al. : Ainsi, 30 à 37% des pneumocystoses documentées chez les patients non-infectés par le VIH surviendraient à des taux de lymphocytes T CD4 circulants $>400/\text{mm}^3$ [41,42]. L'utilisation de seuils de CD4 plus élevés, permettrait une meilleure sensibilité pour détecter les patients à risque, mais exposerait inutilement plus de patients aux effets indésirables de la prophylaxie. Sachant que des événements indésirables graves nécessitant un arrêt de traitement sont rapportés chez 3,1% des patients à qui on prescrit du TMP-SMX au long cours [17], il a été proposé pour tenir compte du rapport bénéfices/risques de cibler les patients ayant un risque de pneumocystose $>3,5\%$. Cette proposition ne tient cependant pas compte de la forte morbi-mortalité de la pneumocystose chez les patients non-infectés par le VIH, avec une létalité $>50\%$ chez les patients admis en réanimation, soit nettement supérieure à la létalité des pneumocystoses au cours du SIDA [21].

Certains experts considèrent donc, à l'instar des recommandations concernant les patients infectés par le VIH, qu'il faut prescrire une prophylaxie primaire par TMP-SMX chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH qui ont des lymphocytes T CD4 circulants $<200/\text{mm}^3$ [11]. Ce seuil a, certes, une moins bonne sensibilité que des seuils plus élevés, mais sa meilleure spécificité permet de mieux cibler les patients à risque réel de

pneumocystose, pour qui le rapport bénéfices/risques est plus probablement favorable. Sowden et al. proposent de cibler les patients sous corticoïdes par voie systémique et immunosuppresseurs (figure 2), pour qui ils recommandent une mesure du taux de lymphocytes T CD4 circulants si les 3 critères suivants sont réunis : i) dose quotidienne de corticoïdes systémiques >15 mg d'équivalent prednisone ; ii) durée de corticothérapie prévisible >3 mois ; iii) lymphopénie <600/mm³ [43].

1.5. Pathologies immunosuppressives à haut risque de pneumocystose

Dans ce groupe, compte-tenu du niveau de risque de pneumocystose, de la morbi-mortalité majeure de cette infection opportuniste en dehors du SIDA, et de l'efficacité du TMP-SMX en prophylaxie, le rapport bénéfices/risques de celle-ci est probablement favorable.

1.5.1. Vascularite des petits et moyens vaisseaux

La périartérite noueuse arrive régulièrement en tête du classement des maladies à risque de pneumocystose [18,25]. C'est parmi les patients suivis pour périartérite noueuse que l'incidence de la pneumocystose était la plus élevée dans notre étude du niveau de risque selon les pathologies immunosuppressives, avec une estimation de 93,5 cas/100 000 patients-années entre 1990 et 2010. Pourtant, une proportion probablement importante de patients suivis pour une périartérite noueuse bénéficiait d'une prophylaxie. En l'absence de prophylaxie, l'estimation du risque est comprise entre 650 et 1 200 cas/100 000 patients-années [24,25].

Le risque est probablement encore plus élevé au cours des granulomatoses avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener), en l'absence de prophylaxie. Nous avons observé une incidence plus basse (71,9 cas/100 000 patients-années), mais dans un contexte où la prescription de TMP-SMX était quasi-systématique chez les patients suivis pour GPA. De

fait, les rares cas de pneumocystose dans cette population ont été documentés chez des patients sans prophylaxie par TMP-SMX, en raison d'intolérances majeures, d'observance, ou d'oublis de prescription. Une prophylaxie au long cours par TMP-SMX est systématiquement recommandée au cours des GPA [44], pour les raisons suivantes : i) l'incidence de la pneumocystose en l'absence de prophylaxie était particulièrement élevée dans les séries historiques, située entre 820 et 12 000 cas/100 000 patients-années [17,25,44] ; ii) lorsque l'atteinte est localisée uniquement à la sphère ORL, de fortes doses de TMP-SMX peuvent suffire à obtenir une rémission durable [45] ; et iii) contrairement aux polyangéites microscopiques, le risque élevé de rechute des GPA justifie un traitement systématique par cyclophosphamide dans le traitement d'attaque, ce qui majore d'autant le risque de pneumocystose [45]. L'évolution des recommandations, et notamment la place croissante du rituximab dans l'arsenal thérapeutique pourrait avoir un impact sur le risque de pneumocystose [46]. Dans cette population, une analyse pharmaco-économique suggère qu'un schéma de prophylaxie en 3 prises par semaine améliore la qualité de vie et réduit les coûts de prise en charge [47]. Une étude française rétrospective sur 15 ans reprenant 82 vascularites nécrosantes recevant pour la plupart une prophylaxie adéquate n'a retrouvé aucun cas de pneumocystose, confirmant l'efficacité des prophylaxies appliquées à ces populations [48].

1.5.2. Dermatomyosite / polymyosite

Les dermatopolymyosites et polymyosites sont fréquemment décrites comme les maladies inflammatoires les plus à risque de pneumocystose, avec des incidences comprises entre 270 et 1 500 cas/100 000 patients-années dans les séries historiques [17,24], rattachées aux fortes doses de corticoïdes (1-1,5 mg/kg/jour d'équivalent prednisone) et d'immunosuppresseurs recommandées en traitement d'attaque [49,50]. La pneumocystose est la pathologie

opportuniste majeure qui prédomine chez ces patients [51], ce qui plaide pour une prophylaxie systématique par TMP-SMX.

1.5.3. Les hémopathies lymphoïdes

Dans l'ensemble des séries de pneumocystose des patients non infectés par le VIH, les hémopathies lymphoïdes sont les pathologies sous-jacentes les plus représentées, en raison à la fois de la prévalence de ces hémopathies (nettement plus élevée que la prévalence des vascularites ou des dermatomyosites / polymyosites), et du risque important de pneumocystose au cours de plusieurs de ces hémopathies lymphoïdes. Le lymphome malin non-hodgkinien est généralement décrit comme une hémopathie à haut risque de pneumocystose [52], ainsi que les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) [44].

La GSHO propose des recommandations en deux niveaux [30] : i) haut niveau de recommandation (grade A-1) en cas de LAL, lorsque les lymphocytes T CD4 circulants sont $<200/\text{mm}^3$, chez les patients sous corticoïdes au long cours, ou chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; ii) niveau de recommandation intermédiaire (grade C-3), en cas de neutropénie chronique, de leucémie aiguë myéloïde (LAM), ou de chimiothérapie de type R-CHOP avec de fortes doses de cytarabine. Etonnamment, la fludarabine n'est pas citée dans ces recommandations, alors qu'elle majore de façon indépendante le risque de pneumocystose au cours des hémopathies lymphoïdes [33]. Les recommandations australiennes, sensiblement identiques, ajoutent une indication de prophylaxie pour les patients ayant bénéficié d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (grade C), et en cas d'utilisation de fortes doses de méthotrexate (grade C).

1.5.4. Les transplantés d'organe solide

En l'absence de prophylaxie, les incidences de pneumocystoses ont été estimées à, respectivement, 41 000, 14 000 et 11 000 cas/100 000 patients-années au décours d'une transplantation cardiaque, de rein, ou de foie [44]. Les sociétés savantes comme l'American Society of Transplantation [53], le Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group [54], l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) / American Society of Blood and Marrow Transplantation [55] et les sociétés australiennes et néo-zélandaises [56], préconisent une prophylaxie par TMP-SMX durant les 3 à 12 mois suivant la greffe, avec des durées plus courtes après une transplantation hépatique qu'après une transplantation cardiaque. Les pneumocystoses sont uniquement observées chez des patients transplantés lorsqu'ils ne prennent pas de prophylaxie, à cause d'une intolérance, d'une non-observance, d'un oubli de prescription, ou après l'arrêt de la prophylaxie [57].

2. Quelle prophylaxie anti-pneumocystose ?

2.1. Prophylaxie de première ligne

La meilleure des prophylaxies est indiscutablement le TMP-SMX, avec 2 schémas d'efficacité équivalente : une prise de 800 mg SMX/160 mg TMP (Bactrim forte®), trois fois par semaine, ou une prise quotidienne de 400 mg SMX/80 mg TMP (Bactrim simple®). Une étude suggérait un léger sur-risque d'effets indésirables en cas de prises quotidiennes [58], mais ce sur-risque n'a pas été confirmé [17,59]. Le risque d'effet indésirable lié au TMP-SMX à ces doses préventives est de 15,2% en moyenne dans les études, toujours réversible, mais conduisant à une interruption du traitement dans 3,1% des cas [17]. En cas d'effet indésirable de type allergique sans signe de gravité, mais ayant conduit à une interruption du traitement, il existe des protocoles de désensibilisation validés (tableau 1) qui permettent de réintroduire le TMP-SMX dans 80% des cas [60,61]. Compte-tenu des multiples atouts du TMP-SMX (simplicité, efficacité, coût, activité vis-à-vis d'autres infections opportunistes),

les alternatives ne sont proposées que si la réintroduction du TMP-SMX n'est pas possible (tableau 2) [62].

2.2. Prophylaxies de seconde ligne

Les aérosols mensuels de pentamidine (300 mg) sont nettement moins efficaces : dans une étude comparative, 11% des patients sous cette prophylaxie avaient développé une pneumocystose, versus aucun des patients sous prophylaxie par TMP-SMX [4]. Les pneumocystoses qui se développent malgré les aérosols préventifs de pentamidine sont plus souvent localisées aux lobes supérieurs, surtout si les lymphocytes T CD4 circulants sont $<100/\text{mm}^3$ [5].

Parmi les autres prophylaxies orales qui ont été évaluées, la dapsons (100 mg/jour) et l'atovaquone (1500 mg/jour), ont probablement une efficacité comparable, avec des incidences de pneumocystose mesurées à, respectivement, 18,4 et 15,7 cas/100 patients-année, mais la tolérance de l'atovaquone est meilleure [63]. Une étude comparative des aérosols de pentamidine et de l'atovaquone per os comme prophylaxie de la pneumocystose avait conclu à une efficacité comparable, mais un sur-risque d'effets indésirables avec l'atovaquone (24% contre 8% avec les aérosols) [64].

La prophylaxie de la pneumocystose chez les patients sous méthotrexate diffère selon les recommandations. En France et en Australie, on privilégie une des prophylaxies de seconde ligne, compte tenu du risque de toxicité majorée par la combinaison de 2 antifoliques (TMP-SMX et méthotrexate) [31]. Pour l'ATS, cette association est possible si elle est accompagnée d'une prise hebdomadaire d'acide folinique (grade B-III) [11].

2.3. Durée de la prophylaxie

En dehors des situations de transplantation, les durées de prophylaxie sont peu codifiées. Les recommandations australiennes préconisent de maintenir une prophylaxie au moins 6 mois après l'arrêt des immunosuppresseurs, voire plus en cas d'utilisation prolongée de chimiothérapies incluant cytarabine, méthotrexate, fludarabine, cyclophosphamide ou fluorouracile [31]. L'ATS, peu explicite, préconise de maintenir la prophylaxie durant toute la période d'immunodépression.

3. Caractéristiques des pneumocystoses chez les patients non infectés par le VIH

Par rapport aux pneumocystoses survenant au cours du SIDA, les pneumocystoses des immunodéprimés non-infectés par le VIH sont d'évolution plus rapide avec des signes évoluant depuis 7 jours en médiane au moment du diagnostic [65], contre 3 semaines pour les pneumocystoses du SIDA. Les signes cliniques sont classiques avec de la fièvre habituellement modérée, une toux sèche et une dyspnée d'aggravation progressive, tant que le traitement n'est pas instauré [2]. Le tableau classique est celui d'une pneumopathie subaiguë chez un immunodéprimé qui n'est pas sous prophylaxie par TMP-SMX. Cette présentation doit impérativement faire évoquer le diagnostic, car le pronostic vital et fonctionnel est étroitement corrélé à la précocité du diagnostic, dont dépend l'étendue et la réversibilité des lésions parenchymateuses pulmonaires [66]. L'évolution plus rapide de la pneumocystose chez les immunodéprimés non-infectés par le VIH s'accompagne d'une hypoxémie en général plus profonde au diagnostic [1], avec une nécessité de transfert en réanimation dans 31% à 52% des cas selon les séries [18,67]. L'aspect radiologique est celui d'un syndrome interstitiel diffus sur la radiographie thoracique (figure 3). On retrouve au scanner des opacités en verre dépoli diffuses et bilatérales, souvent associées à des condensations alvéolaires, des aspects nodulaires et des kystes (figure 4). Parmi les complications classiques, la survenue d'un

pneumothorax spontané n'est pas rare (figure 5) et particulièrement redoutée, car de traitement difficile sur poumon pathologique, ce qui impose une rigueur particulière du contrôle des paramètres ventilatoires chez les patients nécessitant une ventilation mécanique [68]. Il est généralement admis qu'un scanner totalement normal permet d'exclure le diagnostic.

Le pronostic des pneumocystoses chez les patients non-infectés par le VIH est plus sombre que les pneumocystoses du SIDA, pour des raisons pas totalement élucidées, mais qui pourraient comporter un diagnostic à un stade plus évolué (progression plus rapide des lésions, diagnostic plus difficile), et les difficultés de correction du déficit immunitaire (plus simples, au cours du SIDA, depuis l'avènement des traitements antirétroviraux combinés hautement efficaces). La létalité globale est estimée à 27% pour les pneumocystoses des immunodéprimés non-infectés par le VIH, contre 4% pour les pneumocystoses du SIDA ($p < 0,0001$) [69]. Pour les pneumocystoses ayant nécessité une admission en réanimation, la létalité des pneumocystoses chez les patients non-infectés par le VIH était de 52,9% dans notre série de 70 patients, pour atteindre 80,9% en cas d'intubation orotrachéale, et 86,8% en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë [21].

En dehors du délai diagnostique, il ne semble pas exister de facteur pronostique modifiable. Dans les études rétrospectives, les principaux facteurs pronostiques étaient : i) l'importance des symptômes au diagnostic (la présence d'au moins 4 des 5 signes suivants : toux, dyspnée, fièvre, douleurs thoraciques, et perte de poids) [42] ; ii) la nécessité de recours à la ventilation mécanique [12,70,71] ; iii) les scores classiques de sévérité [71,72] ; iv) l'état de choc [71] ; et v) le syndrome de détresse respiratoire aiguë [21]. Les co-infections par les *Herpes viridae* sont associées à un moins bon pronostic mais sans qu'il n'y ait d'effet indépendant sur la mortalité en analyse multivariée [21]. La meilleure façon de diminuer la morbi- mortalité des

pneumocystoses non liées au VIH est de mieux les prévenir, en ciblant les patients à risque par une prophylaxie adéquate [73].

4. Diagnostic de la pneumocystose chez les patients non-infectés par le VIH

Le diagnostic de pneumocystose repose sur l'examen direct de prélèvements respiratoires, puisque ce micro-organisme n'est pas cultivable [1]. Les pneumocystoses des patients non-infectés par le VIH contiennent une densité plus faible de kystes de *Pneumocystis jiroveci* dans leurs alvéoles, par rapport aux pneumocystoses du SIDA. Sur un lavage broncho-alvéolaire (LBA), l'examen direct (figure 6) est donc moins performant, avec une sensibilité estimée entre 60 et 92% pour les différentes colorations [74,75], et entre 86 et 97% [76,77] pour l'immunofluorescence, mais ces estimations sont limitées par l'absence de « gold-standard ». La PCR apporte indéniablement un gain en termes de sensibilité, mais sa spécificité est faible, estimée à 59% [78]. La positivité d'une PCR *P. jiroveci* ne permet de poser le diagnostic de pneumocystose que si le terrain et le tableau clinico-radiologique sont évocateurs, en l'absence de diagnostic alternatif. Sa valeur prédictive négative est excellente, y compris sur des expectorations induites [79], ce qui permettrait d'écartier le diagnostic en cas de négativité sur des prélèvements de qualité. Le développement des PCR quantitatives permettrait d'affiner la distinction entre colonisation et infection, avec des seuils différents selon les techniques [80,81]. Dans une étude rétrospective sur 4 ans, nous avons observé que la PCR était la seule documentation microbiologique pour 31 des 54 pneumocystoses diagnostiquées chez des patients non infectés par le VIH (82). A noter que la colonisation bronchique détectée par PCR est plus fréquente en cas de corticothérapie prolongée ou de lymphopénie [82], avec un risque relatif de 23,4 (IC95% : 3,1-180,1) lorsque les lymphocytes T CD4 circulants sont $<400/\text{mm}^3$ avec un ratio CD4/CD8 <1 [83]. Certains auteurs proposent d'instaurer une prophylaxie ciblée chez les patients immunodéprimés colonisés [26], mais le

risque de pneumocystose pulmonaire chez les patients immunodéprimés et colonisés n'est pas quantifié, et probablement faible.

5. Traitement curatif

5.1. Traitement anti-infectieux

Les recommandations sont superposables à celles des pneumocystoses du SIDA (tableau 3). Le traitement par TMP-SMX est à privilégier pour sa meilleure efficacité. La principale alternative, la pentamidine par voie intraveineuse, est à risque d'effets indésirables graves : insuffisance rénale, pancréatite aiguë, hypoglycémie. L'atovaquone ou les aérosols quotidiens de pentamidine, moins efficaces, ne doivent pas être proposés dans les formes graves. Les fortes doses de TMP-SMX recommandées dans le traitement curatif des pneumocystoses ne reposent pas sur des niveaux de preuve élevés et sont associées à un plus d'effets indésirables graves [84]. Une surveillance des dosages plasmatiques de TMP-SMX peut-être proposée en cas de formes graves, d'effets indésirables inattendus, ou sur des terrains complexes (insuffisants rénaux ou hépatiques, hémodialysés) [11]. Des concentrations-cibles de 5 à 8 µg/mL pour le TMP et 100 à 150 µg/mL pour le SMX ont été proposées.

La durée de traitement habituellement recommandée est de 21 jours [11,31], même si certains auteurs suggèrent que 14 jours pourraient suffire, compte-tenu de la charge fongique moins élevée dans les alvéoles chez les patients non-infectés par le VIH [85].

5.2. Corticothérapie adjuvante

Des essais randomisés contrôlés historiques ont montré qu'une corticothérapie systémique adjuvante diminue de moitié la létalité et le recours à l'intubation orotrachéale dans les pneumocystoses du SIDA associées à une hypoxémie ($PaO_2 < 70$ mmHg en air ambiant), avec le schéma suivant : prednisone, 40 mg $\times 2/j$ de J1 à J5, 40 mg/j de J6 à J10 et 20 mg/j de J11 à

J20. Pour les pneumocystoses des patients non infectés par le VIH, une étude observationnelle a montré, chez 30 patients, que les doses >60 mg/jour de prednisone étaient associées à une réduction des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, sans effet sur la létalité [86]. Des études récentes n'ont pas retrouvé de bénéfice [87,88], et une étude rétrospective française retrouve une surmortalité en cas de corticothérapie systémique >1 mg/kg/j [89]. La situation est compliquée par le fait que les pneumocystoses des patients non infectés par le VIH surviennent dans la quasi-totalité des cas chez des patients déjà sous corticothérapie. Pourtant, au vu de l'apport majeur des corticoïdes pour les pneumocystoses du SIDA, les experts de l'ATS la recommandent pour toutes les pneumocystoses hypoxémiques, avec un niveau de recommandation B-II [11]. Un projet d'étude randomisée multicentrique en aveugle est en cours de réflexion en France.

6. Conclusions

Les pneumocystoses des patients immunodéprimés non infectés par le VIH sont des pathologies opportunistes sévères et de diagnostic difficile, avec une morbi-mortalité nettement plus élevée que celle des pneumocystoses du SIDA. Compte-tenu de l'efficacité de la prophylaxie prolongée par TMP-SMX à faibles doses, il est indispensable de la prescrire aux patients les plus à risque, parmi lesquels on peut citer les vascularites des petits et moyens vaisseaux, les dermatomyosites / polymyosites, les transplantés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques au décours de la greffe, certaines hémopathies lymphoïdes B, et les cancers du système nerveux central sous corticothérapie prolongée. Il serait par contre excessif de prescrire une prophylaxie systématique à tout patient recevant un traitement immunosuppresseur.

Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt avec cet article.

Références

- [1] Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004;350:2487–98
- [2] Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of Pneumocystis: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. JAMA 2009;301:2578–85.
- [3] Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. N Engl J Med 1990;322:161–5.
- [4] Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, Nielsen TL, van der Graaf Y, Frissen JP, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. N Engl J Med 1992;327:1836–41.
- [5] Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1995;332:693–9.
- [6] Montgomery AB, Feigal DW, Sattler F, Mason GR, Catanzaro A, Edison R, et al. Pentamidine aerosol versus trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* in acquired immune deficiency syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1068–74.
- [7] Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. N Engl J Med 1993;328:1521–7.
- [8] Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, Baier H, Kirksey OW, La Voie L. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1990;323:1444–50.
- [9] Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med 1990;323:1451–7.
- [10] Masur H, Kaplan JE, Holmes KK, U.S. Public Health Service, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. Ann Intern Med 2002;137:435–78.
- [11] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:96–128.
- [12] 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.
- [13] 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
- [14] 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.
- [15] Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. Clin Infect Dis 1993;17 Suppl 2:S416–22.

- [16] Teichtahl AJ, Morrisroe K, Ciciriello S, Jennens I, Tadros S, Wicks I. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in connective tissue diseases: Comparison with other immunocompromised patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:86-90.
- [17] Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1052-9.
- [18] Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, et al. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med* 2014;127:1242.e11-7.
- [19] Crayton HE, Sundstrom WR. *Pneumocystis carinii* pneumonia following corticosteroid therapy for giant cell arteritis. *Wis Med J* 1991;90:170-1.
- [20] Kermani TA, Ytterberg SR, Warrington KJ. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in giant cell arteritis: A case series. *Arthritis Care Res* 2011;63:761-5.
- [21] Fillatre P, Chevrier S, Revest M, Gacouin A, Jouneau S, Leroy H, et al. Human herpes virus co-infection is associated with mortality in HIV-negative patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:189-94.
- [22] Girard N, Cottin V, Hot A, Etienne-Mastroianni B, Chidiac C, Cordier JF. [Opportunistic infections and sarcoidosis]. *Rev Mal Respir* 2004;21:1083-90.
- [23] Sweiss NJ, Salloum R, Gandhi S, Ghandi S, Alegre M-L, Sawaqed R, et al. Significant CD4, CD8, and CD19 lymphopenia in peripheral blood of sarcoidosis patients correlates with severe disease manifestations. *PloS One* 2010;5:e9088.
- [24] Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, Guillevin L, Magadur G, De Bandt M, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol* 1994;21:246-51.
- [25] Ward MM, Donald F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum* 1999;42:780-9.
- [26] Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxford)* 2012;51:2120-30.
- [27] O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-602.
- [28] Long MD, Farraye FA, Okafor PN, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1018-24.
- [29] Okafor PN, Nunes DP, Farraye FA. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in inflammatory bowel disease: when should prophylaxis be considered? *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1764-71.
- [30] Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M, Infectious Diseases Working Party (AGIHO), et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2013;92:433-42.
- [31] Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J* 2014;44:1350-63.
- [32] Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:795-9.

- [33] Obeid KM, Aguilar J, Szpunar S, Sharma M, del Busto R, Al-Katib A, et al. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with lymphoproliferative disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:66–9.
- [34] Lufft V, Kliem V, Behrend M, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia after renal transplantation. Impact of immunosuppression. *Transplantation* 1996;62:421–3.
- [35] Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest* 2013;144:258–65.
- [36] 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.
- [37] Grubbs JA, Baddley JW. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving tumor-necrosis-factor-inhibitor therapy: implications for chemoprophylaxis. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:445.
- [38] Besada E, Nossent JC. Should *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis be recommended with Rituximab treatment in ANCA-associated vasculitis? *Clin Rheumatol* 2013;32:1677–81.
- [39] Neuwelt AJ, Nguyen TM, Fu R, Bubalo J, Tyson RM, Lacy C, et al. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after temozolomide for CNS malignancies without prophylaxis. *CNS Oncol* 2014;3:267–73.
- [40] 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.
- [41] Overgaard UM, Helweg-Larsen J. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in HIV-1-negative patients: a retrospective study 2002-2004. *Scand J Infect Dis* 2007;39:589–95.
- [42] Guo F, Chen Y, Yang S-L, Xia H, Li X-W, Tong Z-H. Pneumocystis pneumonia in HIV-infected and immunocompromised non-HIV infected patients: a retrospective study of two centers in China. *PloS One* 2014;9:e101943.
- [43] Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis* 2004;4:42.
- [44] Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:770–82.
- [45] Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA* 2007;298:655–69/
- [46] Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, Gobert P, Godmer P, Hachulla E, et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med* 1983 2013;42:1317–30.
- [47] Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, Albert D. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegner’s granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2000;43:1841–8.
- [48] Debouverie O, Roy-Péaud F, Béraud G, Blanchard-Delaunay C, Roblot F, Pourrat O, et al. [Infectious events during the course of systemic necrotizing vasculitis: a retrospective study of 82 cases]. *Rev Med Interne* 2014;35:636–42.
- [49] Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971–82.
- [50] Tournadre A. [Therapeutic strategy in inflammatory myopathies (polymyositis, dermatomyositis, overlap myositis, and immune-mediated necrotizing myopathy)]. *Rev Med Interne* 2014;35:466–71.

- [51] Marie I, Hachulla E, Chérin P, Hellot M-F, Herson S, Levesque H, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;53:155–65.
- [52] 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.
- [53] Martin SI, Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2009;9 Suppl 4:S227–33.
- [54] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1–155.
- [55] Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139–44.
- [56] Chapman JR, Marriott DJ, Chen SC-A, MacDonald PS. Post-transplant *Pneumocystis jirovecii* pneumonia--a re-emerged public health problem? *Kidney Int* 2013;84:240–3.
- [57] McKinnell JA, Cannella AP, Kunz DF, Hook EW, Moser SA, Miller LG, et al. Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients: a detailed examination of symptoms, management, and outcomes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected persons. *Transpl Infect Dis* 2012;14:510–8.
- [58] El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis* 1999;29:775–83.
- [59] Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005590.
- [60] Caumes E, Gueronprez G, Lecomte C, Katlama C, Bricaire F. Efficacy and safety of desensitization with sulfamethoxazole and trimethoprim in 48 previously hypersensitive patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1997;133:465–9.
- [61] Purdy BH, Philips DM, Summers RW. Desensitization for sulfasalazine skin rash. *Ann Intern Med* 1984;100:512–4.
- [62] Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, Flowers ME, Crawford SW. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1467–71.
- [63] El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, Cheung TW, Balfour HH, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1998;339:1889–95.
- [64] Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, Dohn M, McIvor RA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis* 1999;180:369–76.
- [65] Bollée G, Sarfati C, Thiéry G, Bergeron A, de Miranda S, Menotti J, et al. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. *Chest* 2007;132:1305–10.

- [66] Li MC, Lee NY, Lee CC, Lee HC, Chang CM, Ko WC. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients: delayed diagnosis and poor outcomes in non-HIV-infected individuals. *J Microbiol Immunol Infect* 2014;47:42–7.
- [67] Nüesch R, Bellini C, Zimmerli W. *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1999;29:1519–23.
- [68] Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:W555–61.
- [69] Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1490–7.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] Festic E, Gajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features. *Chest* 2005;128:573–9.
- [73] Martin SI. Muted, but not mute. *Am J Transplant* 2014;14:984.
- [74] Flori P, Belleste B, Durand F, Raberin H, Cazorla C, Hafid J, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens. *J Med Microbiol* 2004;53:603–7.
- [75] Tapparel L, Petignat PA, Praz G. [Diagnostic of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a non HIV patient]. *Rev Med Suisse* 2010;6:1922–5.
- [76] Lautenschlager I, Lyytikäinen O, Jokipii L, Jokipii A, Maiche A, Ruutu T, et al. Immunodetection of *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavage specimens compared with methenamine silver stain. *J Clin Microbiol* 1996;34:728–30.
- [77] Ng VL, Virani NA, Chaisson RE, Yajko DM, Sphar HT, Cabrian K, et al. Rapid detection of *Pneumocystis carinii* using a direct fluorescent monoclonal antibody stain. *J Clin Microbiol* 1990;28:2228–33.
- [78] Olsson M, Strålin K, Holmberg H. Clinical significance of nested polymerase chain reaction and immunofluorescence for detection of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2001;7:492–7.
- [79] Seah C, Richardson SE, Tsui G, Yu B, Thornback J, McTaggart L, et al. Comparison of the FXG™: RESP (Asp+) real-time PCR assay with direct immunofluorescence and calcofluor white staining for the detection of *Pneumocystis jirovecii* in respiratory specimens. *Med Mycol* 2012;50:324–7.
- [80] Mühlethaler K, Bögli-Stuber K, Wasmer S, von Garnier C, Dumont P, Rauch A, et al. Quantitative PCR to diagnose *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised non-HIV patients. *Eur Respir J* 2012;39:971–8.
- [81] Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, Tattevin P, Jouneau S, Decaux O, et al. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. *J Clin Microbiol* 2014;52:3370–6.
- [82] Mekinian A, Durand-Joly I, Hatron P-Y, Moranne O, Denis G, Dei-Cas E, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients with systemic autoimmune diseases:

- prevalence, risk factors of colonization and outcome. *Rheumatol (Oxford)* 2011;50:569–77.
- [83] Nevez G, Raccurt C, Vincent P, Jounieaux V, Dei-Cas E. Pulmonary colonization with *Pneumocystis carinii* in human immunodeficiency virus-negative patients: assessing risk with blood CD4+ T cell counts. *Clin Infect Dis* 1999;29:1331–2.
- [84] Nguyen AT, Gentry CA, Furrh RZ. A comparison of adverse drug reactions between high- and standard-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in the ambulatory setting. *Curr Drug Saf* 2013;8:114–9.
- [85] Roux A, Gonzalez F, Roux M, Mehrad M, Menotti J, Zahar J-R, et al. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Inf* 2014;44:185–98.
- [86] Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1998;113:1215–24.
- [87] Moon SM, Kim T, Sung H, Kim M-N, Kim S-H, Choi S-H, et al. Outcomes of moderate-to-severe *Pneumocystis* pneumonia treated with adjunctive steroid in non-HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4613–8.
- [88] Delclaux C, Zahar JR, Amraoui G, Leleu G, Lebargy F, Brochard L, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. *Clin Infect Dis* 1999;29:670–2.
- [89] Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A, Alberti C, Azoulay E. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis* pneumonia. *Respir Res* 2013;14:87.

Tableau 1. Protocole de désensibilisation au triméthoprimé-sulfaméthoxazole.

	Jours									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Solution diluée (mL)	0,25	0,5	1	2	4					
Solution mère (mL)						0,5	1	2	4	
Comprimé										1

Légendes. Solution mère : 40 mg/5 mL de triméthoprimé (TMP) et 200 mg/5mL de sulfaméthoxazole (SMX). Solution diluée : 1 mL de solution mère rapportée au 1/10^e. Comprimé : 400 mg SMX + 80 mg TMP

Tableau 2. Recommandations internationales concernant la prophylaxie anti-pneumocystose.

Molécules, posologie	Recommandation	Recommandation	Commentaires
	IDSA 2002	ATS 2010	
TMP-SMX			
▪ 400 mg SMX + 80 mg TMP, 1/jour	A-I	A-I	<5 euros/mois Efficacité proche de 100% si
▪ 800/160, 3/semaine	B-I	A-I	bonne observance
Dapsone			<5 euros/mois
▪ 100 mg/jour	B-I	A-I	Contre-indiqué si déficit en G6PD
Atovaquone			>500 euros/mois
▪ 1500 mg/jour	B-I	A-I	Biodisponibilité très nettement améliorée si prise concomitante d'un repas riches en graisse
Pentamidine aérosols			35 euros/mois *
▪ 300 mg/mois	B-I	déconseillé	Nombreux échecs

Légendes. TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazole ; IDSA: Infectious Diseases Society of America ; ATS : American Thoracic Society; * : sans compter les coûts des consommables et de l'hospitalisation pour administration de l'aérosol.

Tableau 3. Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire.

Lignes	Traitement	Commentaire
1	TMP/SMX fortes doses 75 à 100 mg/kg SMX + 15 à 20 mg/kg TMP, en 3 à 4 prises/j *	intra veineux si formes graves, per os d'emblée si formes non sévères
2	Pentamidine intraveineuse 4 mg/kg/jour	formes sévères en seconde ligne surveillance : glycémie, Na ⁺ /K ⁺ , urée créatinine, lipase
2	Atovaquone 750 mg ×2/jour	formes non sévères en seconde ligne biodisponibilité nettement améliorée si prise concomitante d'un repas riches en graisse
3	Pentamidine aérosols 600 mg/jour	uniquement en relais

Légendes. TMP-SMX : triméthopri-me-sulfaméthoxazole ; * : les dernières recommandations françaises pour les pneumocystoses du SIDA (2013) recommandent de ne pas dépasser 12 ampoules (400/80 mg) en IV, ou 6 comprimés (800/160 mg) en per os, par jour.

Légendes des figures

Figure 1. Incidence de la pneumocystose en fonction des pathologies sous-jacentes. D'après [19].

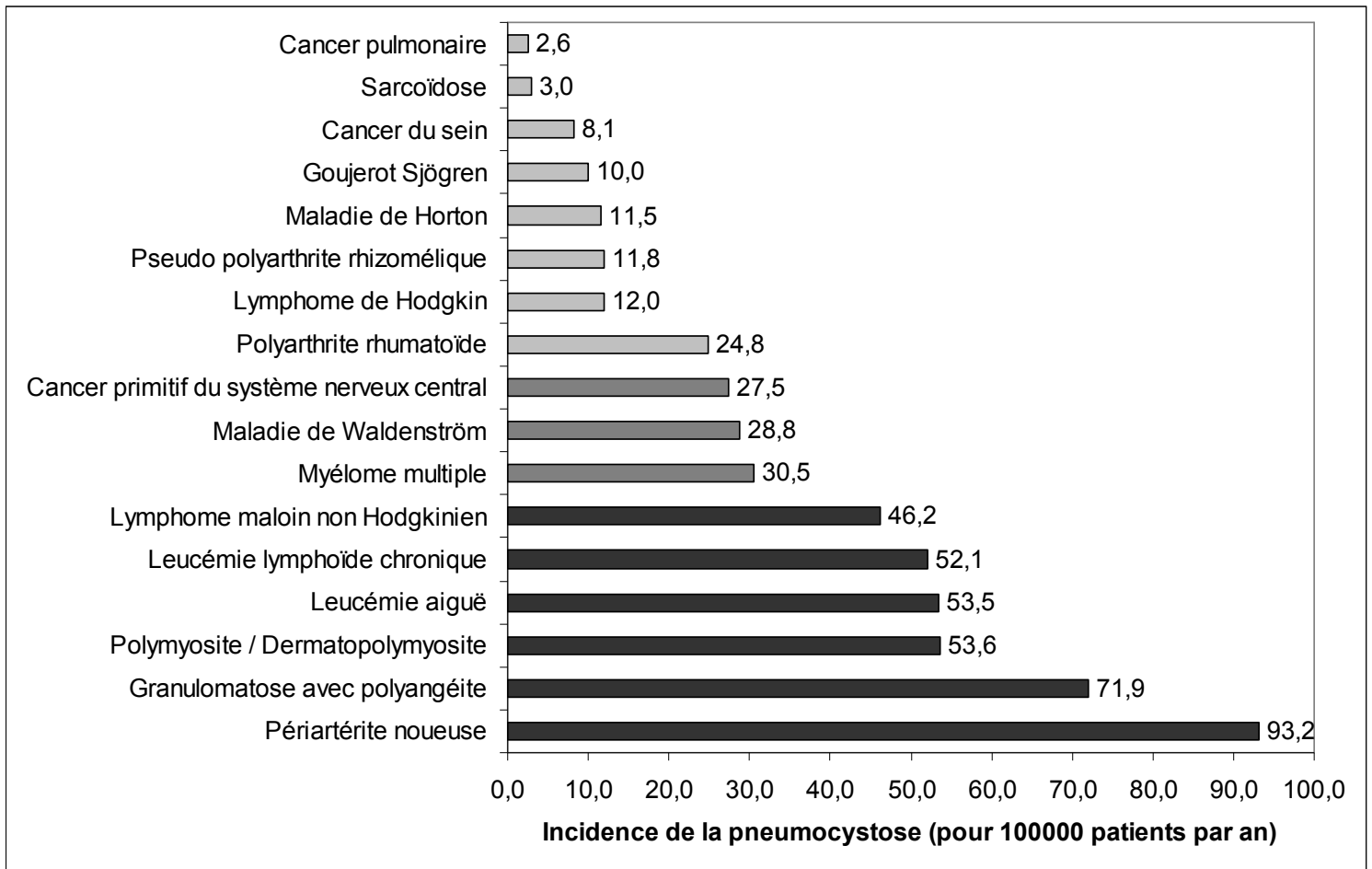


Figure 2. Algorithme d'aide à la décision de prophylaxie anti-pneumocystose chez les immunodéprimés non-infectés par le VIH (adapté de [18] et [43]).

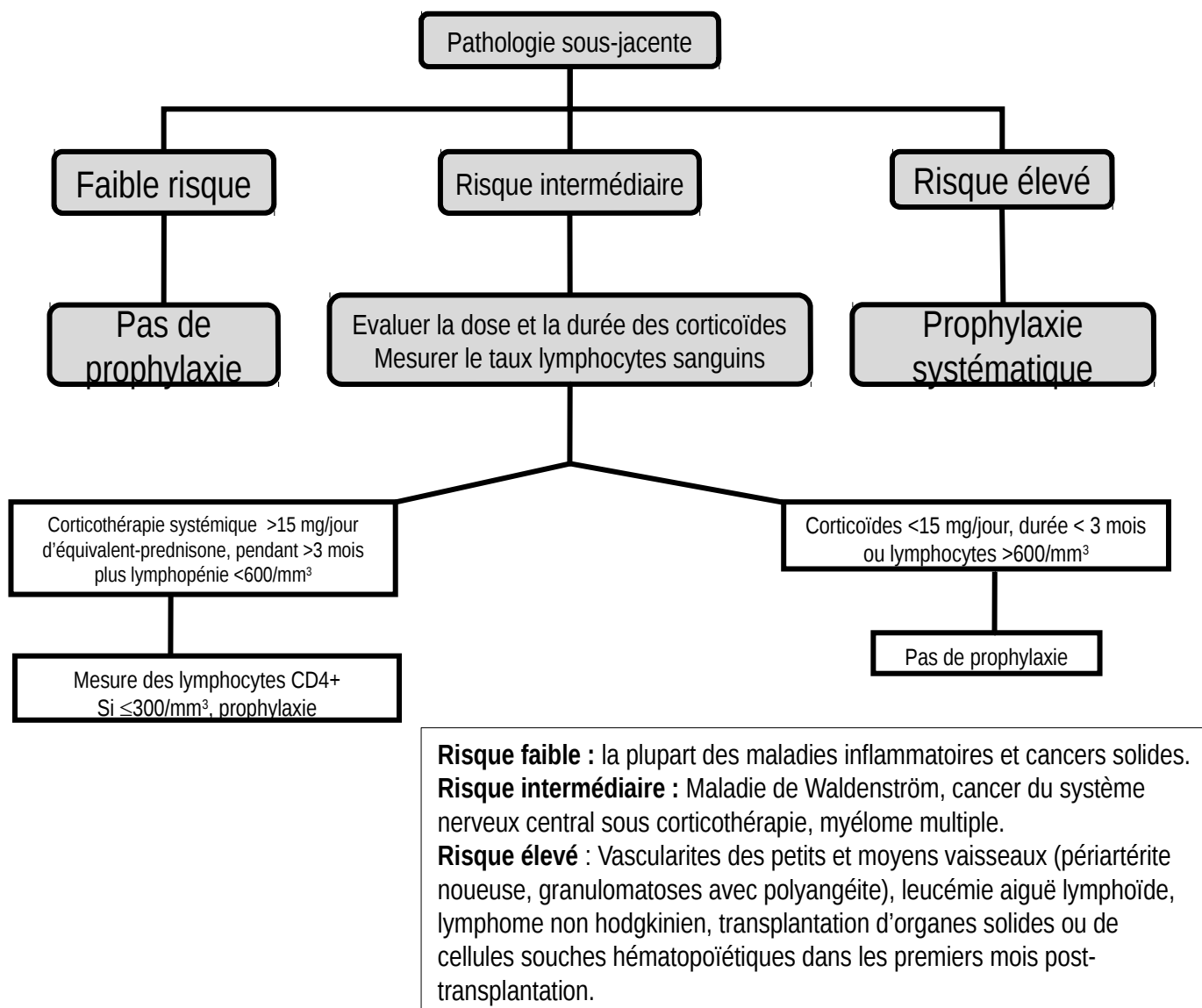


Figure 3. Radiographie thoracique : syndrome interstitiel diffus.



Figures 4A et 4B. Scanner thoracique: syndrome interstitiel diffus avec images en verre dépoli et condensation alvéolaire (bronchogramme aérique).

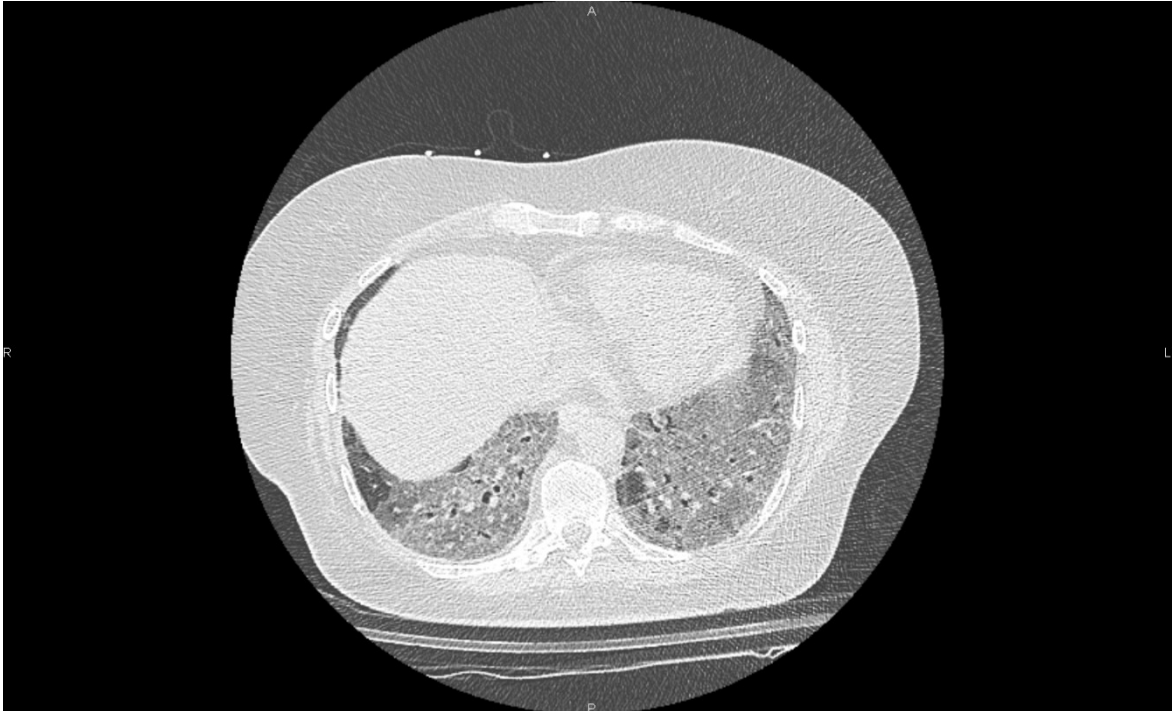


Figure 5. Scanner thoracique : pneumothorax spontané au cours d'une pneumocystose.

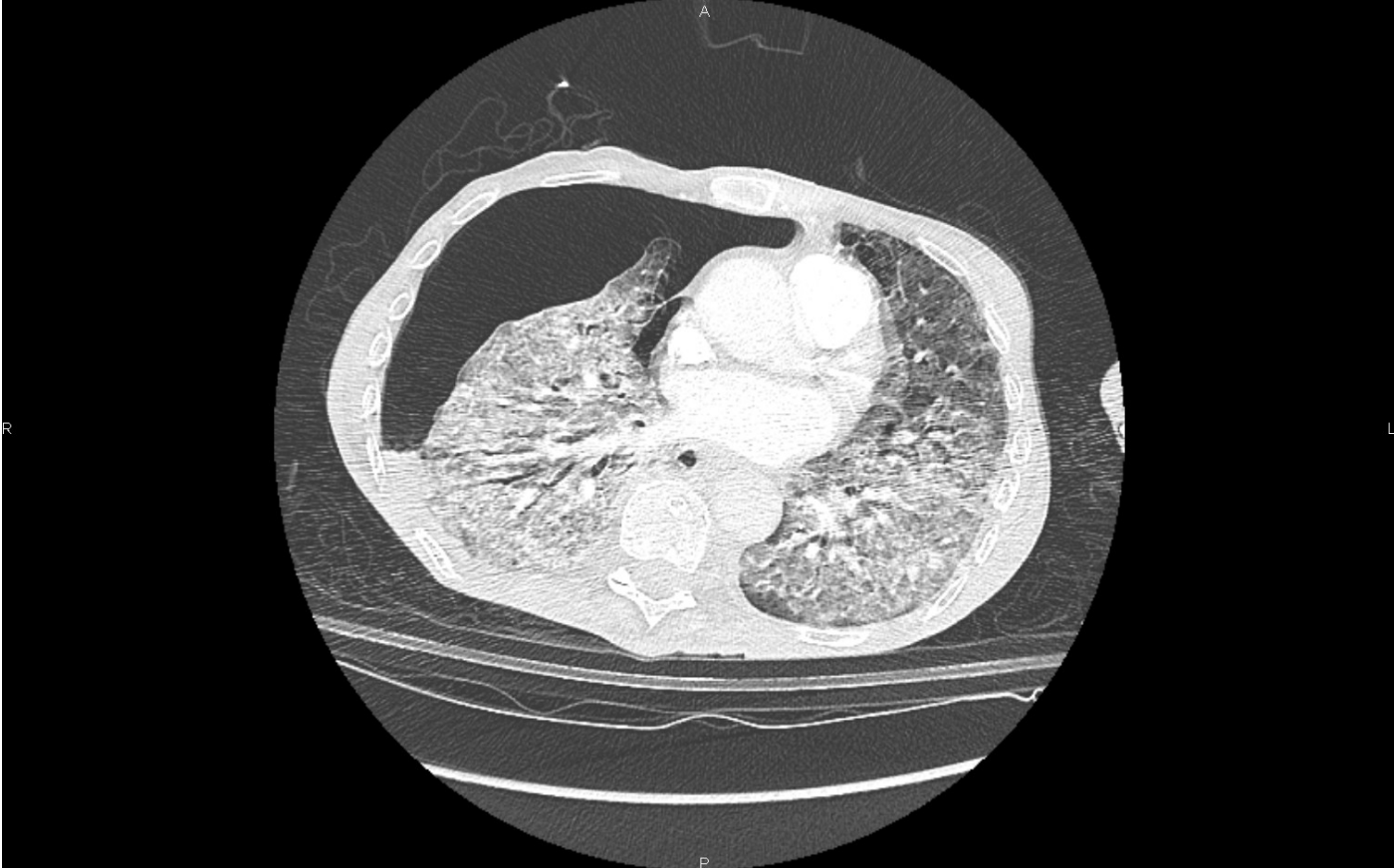


Figure 6. Lame de cyto centrifugation de lavage broncho-alvéolaire colorée au May-Grunwald Giemsa : amas spumeux de trophozoïtes et de kystes de *Pneumocystis jirovecii* (grossissement $\times 50$).

