

FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2013 - 2014

N°.../

**La pneumocystose au cours du SIDA en
Afrique : Revue de la littérature**

THESE

**Présentée et soutenue publiquement le .../.../.... devant
la Faculté de Médecine et d'Odonto- stomatologie**

Par :

Monsieur **AYOUB MOHAMED SALEH**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'État)

Jury

Président : Pr. Souleymane DIALLO

Membres : Dr Jean Paul DEMBELE

Dr Dianguina SOUMARE

Directeur de thèse : Pr. Soukalo DAO



« Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux. »

À ALLAH (soubhanahouwata'ala)

**C'est Lui Allah. Nulle divinité autre que Lui, le Connaisseur de l'invisible tout comme du visible. C'est Lui, Le Tout Miséricordieux, Le Très Miséricordieux. C'est Lui, Allah. En dehors de Qui il n'y a point de divinité ; Il est le Souverain, Le Saint, le Pacifique, le Protecteur, l'Arbitre Suprême, Le Puissant, L'Irrésistible, Le Superbe. Gloire à Allah ! Il est bien au-dessus de ce qu'on peut Lui associer ! C'est Lui Allah, Le Créateur, Celui Qui donne un commencement à toute chose, Le Formateur. A Lui les plus beaux noms. Tout ce qui est dans les cieux et la terre Le glorifie. Et c'est Lui Le Puissant, Le Sage.
(Sourate al-Hashr, 22-24)**

Je remercie ALLAH. Qui m'a tout donné dans la vie, particulièrement en ce jour solennel où je m'appête à faire un pas décisif dans ma vie. Je tiens encore à Vous demander humblement de me donner l'esprit d'un bon médecin qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans le plus grand respect des principes fondamentaux de la vie humaine.

À Son Prophète MOHAMED paix et salut soient sur lui (saw) et à tous ceux qui l'ont suivi jusqu'au jour de la rétribution.

C'est du Messager de Dieu (PSL) que nous avons reçu les prescriptions divines ; par l'intermédiaire de ce qui lui a été révélé dans le saint Coran, de ce qu'il a dit et de ce qu'il a accompli comme actes.

« Vous avez effectivement dans le Messager de Dieu un bon exemple à suivre pour celui qui espère rencontrer Dieu et voir le jour ultime ».

À MON PERE, « Abou-Saber »

Toi qui m'as montré le chemin de la vie, ton sens de la famille et ton amour pour le travail bien fait m'ont poussé à être là où je suis aujourd'hui. Tu es un exemple pour ta progéniture par ta foi en DIEU, ton amour pour les autres, ton honnêteté, ta fierté et ta joie de vivre. En somme tu es une leçon de vie pour moi et pour ton entourage. Je te remercie pour tous les sacrifices que tu as consentis pour nous, et je prie DIEU de te garder le plus longtemps auprès de nous. Ce modeste travail est le tien PAPA.

À MA MÈRE, « Oum-Saber »

Maman chérie, ton amour inconditionnel, ta tendresse et tes sacrifices pour nous me font vibrer le cœur à tout moment. J'ai ressenti très profondément tout comme toi une très grande émotion durant les longues années que j'ai passé loin de toi. Excuse-moi maman de t'avoir créé des soucis durant tout ce temps qui était interminable pour toi et nécessaire pour moi. Trouve dans ce modeste travail le témoignage de mon affection profonde et de ma reconnaissance infinie. Je t'aime énormément MAMAN.

À MON GRAND FRÈRE, « Sabri Mohamed »

Cher frère, les mots me manquent pour qualifier la grandeur de ton cœur. Je ne pourrais jamais rendre l'amour que tu m'as donné, les sacrifices que tu as consentis et le soutien inconditionnel que tu continues de me porter. J'espère seulement ne jamais te décevoir en tant qu'être humain, en tant que médecin et en tant que frère. Que ce modeste travail soit un début de remerciements.

À MES PETITS FRÈRES, « Azhar Mohamed et Faïz Mohamed »

Chers frères, vôtres complicités et vos encouragements chaleureux m'ont beaucoup manqué durant ces longues années de séparation. Merci pour tout et qu'ALLAH vous facilite tous ce que vous entreprendrez. Je vous dédie ce travail qui est la somme de mes souffrances.

À MES PETITES SŒURS, « Sabrina, Karima et Gohara »

C'est avec la distance que j'ai réalisé combien sont si précieux l'amour et la tendresse d'une sœur. Sachez que ma porte vous sera toujours ouverte. Vous trouverez amour, soutien et respect inconditionnels chez tous vos frères aussi longtemps qu'ALLAH nous prêterais vie. Ce travail est le vôtre. Je vous ai beaucoup manqué et vous m'avez manqué encore plus. Qu'ALLAH vous facilite tous ce que vous entreprendrez. Je serais toujours là pour vous

À MA BELLE SŒUR,

Malheureusement je n'ai pas eu l'occasion de vous connaître mais soyez remercié pour l'amour, la joie et la fierté apporter à mon frère. Je vous dédie ce modeste travail.

REMERCIEMENTS

À ALLAH le tout puissant

De m'avoir donné le courage et la force nécessaire dans l'accomplissement de ce travail.

À Djibouti.

Ma chère patrie, pays que j'aime tant. J'espère être digne de toi.

Au Mali.

Ma patrie d'adoption. Terre d'accueil et d'hospitalité. Grâce à vous l'intégration africaine est une réalité. Les fruits de mon passage chez vous seront à jamais gravés en moi.

À tous mes maîtres de la FMOS.

Pour la qualité des enseignements qui nous ont été prodigués et surtout pour l'humilité dont vous faites preuve au quotidien.

A toute la communauté Djiboutienne au Mali, Mohamed Oudine « chimbir », Dr Issa Abdi, Dr Houda, Dr Sahar , Mouna , Samar, Dr Nima Abdi, Dr YacinGass, Dr Bouh Abdi, Dr SouleimanNour , Dr Moustapha Abdi, Dr Hassan Ali , Dr Sitana Ali, Badr Ali, Hassan Miguil, DrAmina Ahmed, Hassan , Dr Raysso Abdi , Kadidja Ibrahim, AbdourahmanNour.

Mention spéciale à, Abdillahi Ibrahim, Chamsan Mohamed, Ibrahim Ali.

Je suis honoré d'avoir fait votre connaissance. Sachez que je serais toujours là pour vous.

A mes cadets de la Guinée :saredo, omar, assoweh, abdoulrahman, wahib

Afin que ce travail vous inspire.

A mes cadets du Sénégal: Assia, Mohamed

A mes cadets du Bénin: Bassel, Nour,

A mes amis et camarades de la FMOS,

Nous avons fait connaissance de façon tout à fait spontanée et d'emblée nous nous sommes découverts une forte affinité. Cette relation faite de rires et de pleurs nous a solidement unis. Des personnes qui s'acceptent mutuellement, se respectent réciproquement et s'aiment profondément. Puisse cette amitié perdurer.

Mes remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui, par leur soutien moral et financier si modeste soit-il mais combien important pour moi, ont permis la réalisation de ce modeste travail.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Pr. Souleymane DIALLO

- **Professeur titulaire de pneumo-phtisiologie à la FMOS**
- **Colonel major des forces armées et de sécurités maliennes**
- **Praticien hospitalier au CHU point G**
- **Chef de service de pneumo-phtisiologie du CHU point G**
- **Investigateur clinique au CERFO**
- **Président de la société malienne de pneumo-phtisiologie (SOMAP)**
- **Président de l'association nationale de formation continue en allergologie (ANAFORCAL Mali)**

Cher maître,

Nous sommes extrêmement sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider le jury de notre thèse malgré vos lourdes responsabilités.

Votre modestie, votre rigueur dans la démarche médicale, votre pédagogie et votre amour du travail bien fait sont des qualités qui vous honorent.

Nous avons apprécié avec une grande admiration les cours que vous nous avez dispensés avec habilité. Hommage respectueux

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Dianguina SOUMARE

- **Spécialiste en pneumo-phtisiologie**
- **Praticien hospitalier au CHU du point G**
- **Secrétaire administratif de la société Malienne de pneumo-phtisiologie (SOMOAP)**

Cher maître,

Nous avons été profondément marqués par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie de ce jury.

Vos qualités humaines, sociales et votre disponibilité permanente font de vous, un maître exemplaire. Hommage respectueux

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Jean Paul DEMBELE

- **Médecin spécialiste en maladies infectieuses et tropicales**
- **Praticien hospitalier au CHU du point G**
- **Secrétaire aux relations extérieures et aux affaires sociales de la société malienne de pathologies infectieuses et tropicales (SOMAPIT)**
- **Membre de la société africaine de pathologies infectieuses (SAPI)**

Cher maître,

Vous avez de bon cœur et avec beaucoup de gentillesse accepté de participer à l'amélioration de la qualité de ce travail loin d'être parfaite.

Nous ne saurions trouver les mots exacts pour vous exprimer toute notre gratitude et nos sincères remerciements. Hommage respectueux

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE.

Professeur Sounkalo Dao

- **Professeur titulaire de maladies infectieuses et tropicales**
- **Chef de service de Maladies infectieuses et tropicales au CHU du Point G.**
- **Responsable de l'enseignement des maladies infectieuses à la FMOS**
- **Coordinateur du CES de maladies infectieuses et tropicales**
- **Chercheur au niveau du programme SEREFFO-Centre VIH/TB FMOS et NAID-UNIVERSITE**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuses (SAPI)**
- **Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)**
- **Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT).**

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en nous confiant ce travail tout en mesurant l'ampleur des difficultés.

La richesse de votre savoir, votre compétence dans la démarche médicale et surtout votre humilité sont d'autant des qualités qui font de vous un grand maître. Merci pour le bon accueil que nous avons toujours eu auprès de vous.

Nous sommes flatté et honoré d'être compté parmi vos élèves.
Hommage respectueux

ABRÉVIATION

a

ADN : Acide désoxribonucleique

ARN : Acide Ribonucléïque

ARV: Antirétroviraux

CDC: Center of Deseases Control and prevention

CMV: Cytomégalovirus

Cp : Comprimé

CISMA : Conférence internationale sur le sida et les maladies sexuellement

Transmissibles en Afrique.

CPK : Créatine Phosphokinase

CV: charge virale

CC: Cœur cerveau

BTO: Bleu toluidine O

ELISA : Enzyme LinkedImmunosorbent Assay

ES : Effet secondaire

FMOS : Faculté de Médecine et Odonto-Stomatologie

GXM : Glucoronoxylomanane

IFI : Immunofluorescence indirecte

IO : Infection Opportuniste

IL : Interleukine

KOH : Hydroxyde de potassium

LBA : Lavage Broncho-alvéolaire

PCB : Pomme de Terre Carote-bile

PCP: Pneumocystose Pulmonaire

PCR : Polymerase Chain Réaction

PNLS : Programme national de lutte contre le sida

RAT: Rice - Agar Tween

SC: Sabouraud Chloramphénicol

SCA: Sabouraud Chloramphénicol + Actidione

TMP-SMX : triméthoprim/sulfaméthoxazole

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Humaine Acquis

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

YNB : YeastNitrogen Base

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

I.INTRODUCTION	1-2
II. OBJECTIFS	3
III. GENERALITES.....	4-38
1/ Définitions	4
2/ Agent pathogène.....	4-17
3/ Physiopathologie.....	17-18
4/ Epidémiologie.....	19-21
5/ Présentation clinique	21-26
6/ Diagnostic de la PCP.....	27-34
7/ Traitement	34-38
IV. METHODOLOGIE.....	39
V. RESULTATS	40-45
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	46-50
VII. CONCLUSION	51
VIII. RECOMMANDATIONS	52
IX. REFERENCES.....	53-58

I. INTRODUCTION

La **pneumocystose** ou **pneumonie** à *pneumocystis* est une forme de pneumopathie causée par le micro-organisme *Pneumocystis jirovecii* (anciennement appelé *Pneumocystis carinii*).

Pathologie opportuniste la plus fréquente au cours du SIDA, elle représente la deuxième cause de mortalité par opportuniste après la tuberculose.

C'est une maladie retrouvée chez les malades immunodéprimés (infection opportuniste). Cet agent pathogène est spécifique des êtres humains. L'infestation est très courante dans la population générale, de l'ordre de 70 %, mais ne conduit à une maladie pulmonaire que lorsque le taux de lymphocytes T CD4 circulants est inférieur à 200/mm³.

Les deux types de patients les plus concernés sont les greffés sous immunosuppresseurs et les patients séropositifs VIH au stade SIDA.

Les symptômes sont principalement ceux d'une pneumonie avec fièvre, toux sèche, douleurs thoraciques et dyspnée.

Pneumocystose pulmonaire (PCP) reste une des principales causes d'insuffisance respiratoire aiguë parmi les patients VIH non connus ou non traités [41].

Dans 10 à 30% des cas les pneumocystoses surviennent chez des patients atteints du sida, il existe de larges images kystiques prédominant aux lobes supérieurs, résolutives, mais pouvant se compliquer de pneumothorax parfois mortel. [42]

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence de *P. jiroveci* après lavage broncho-alvéolaire et colorations spécifiques (Gomori Grocott, Giemsa,).

Chez les nourrissons et enfants immunodéprimés, l'issue de cette maladie est fatale dans 100% des cas, en l'absence de traitement. *P. jirovecii* serait aussi un facteur aggravant au cours des bronchiolites et des apnées du nourrisson.[4]

On retrouve le *Pneumocystis jiroveci* dans le monde entier. Une augmentation inhabituelle des cas de pneumocystose a eu lieu aux États-Unis dans les années 1980. Ceci a entraîné une augmentation importante de la demande d'un antibiotique utilisé rarement le pentamidine qui a été le premier indice de santé publique de l'existence du Sida. [3]

La pneumocystose reste d'actualité puisqu'elle représentait encore en France en 2001 la pathologie inaugurale de sida la plus fréquente (20,4%), survenant avant tout chez des patients non dépistés ou non suivis [33].

A la différence des pays du nord, où elle représente l'infection opportuniste la plus fréquente au cours du sida, la pneumocystose (PJP) est plus rare sur le continent africain : la plupart des études réalisées en Afrique à partir des données d'autopsie ou des résultats d'examens endoscopiques observent une fréquence de la PCP variant de 0 à 22 % chez les sujets séropositifs présentant une symptomatologie pulmonaire.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette faible prévalence : une plus faible exposition des sujets africains au *Pneumocystis*, le manque des moyens diagnostiques sous évaluant ainsi le nombre de cas de PCP diagnostiqués, le décès des sujets infectés interviendrait à un stade peu avancé du déficit immunitaire avant l'apparition de cette pathologie (la tuberculose qui représente la première cause de mortalité des sujets africains au cours du sida), ou encore une immunité cellulaire des sujets de race noire différente de celle des sujets de race blanche.[46]

Avant le développement de nouveaux traitements, la pneumocystose était une cause fréquente et commune de décès chez les patients atteints de Sida. L'incidence de pneumocystose a beaucoup diminué en instituant du co-trimoxazole pour prévenir la pathologie chez les patients qui ont un taux de CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$. Dans les populations qui ne peuvent pas avoir accès à un traitement préventif, la pneumocystose continue d'être une cause majeure de décès liée au Sida.

Cette étude a pour but d'étudier la pneumocystose dans son aspect clinique, épidémiologique, diagnostique et thérapeutique sur le continent Africain.

II. OBJECTIFS

OBJECTIF GÉNÉRAL

Étudier la pneumocystose au cours du vih/sida en Afrique de 1985 à 2013.

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

1. Déterminer la fréquence de la pneumocystose associée au vih/sida.
2. Décrire les aspects cliniques de la pneumocystose.
3. Déterminer la mortalité liée à la pneumocystose.

III. GENERALITES

1. Définition

Du grec *kustis* [-cyste, cyst(o), -cistie], vessie et du grec *-ôsis* [-ose], suffixe désignant des maladies non inflammatoires ou/et des états chroniques.

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

2 . Agent pathogène : *Pneumocystis jirovecii*

A. Historique

L'agent pathogène, aujourd'hui appelé *Pneumocystis jirovecii* a été découvert pour la première fois en 1909, au Brésil, dans les poumons de cochons d'Inde infectés par *Trypanosoma cruzi*. A cette époque, Carlos Chagas croyait avoir identifié une nouvelle forme (prékyste) de trypanosome. [21]



Figure 1 : Carlos Chagas (1879 – 1934)

En 1910, Carini a fait la même observation dans des poumons de rats infectés par *Trypanosoma lewisi*. [17]

En 1912, le couple Delanoë, de l'Institut Pasteur de Paris, a observé ce kyste dans des poumons de rats d'égouts parisiens non infectés par le trypanosome et l'a décrit comme étant une entité biologique différente du trypanosome. [27] Ils le nommèrent *Pneumocystis carinii* : « *pneumo-* » en raison de son tropisme pulmonaire, « *-cystis* » pour sa forme caractéristique et « *carinii* » en hommage à Antonio Carini. [1]

En 1913, Aragao a proposé de classer ce pathogène dans l'ordre des Coccidies parce qu'il présente des similarités avec *Cryptosporidium muris*.

Dès lors, commence le débat controversé de l'appartenance de *Pneumocystis* sp. au règne des parasites ou à celui des champignons.

En 1976, Frenkel a suggéré que ces pathogènes rencontrés chez l'humain et chez le rat appartenaient à deux espèces distinctes du fait d'une spécificité d'hôte et de différences antigéniques. Il a alors vainement proposé de nommer *Pneumocystis jirovecii* le microorganisme infectant l'espèce humaine (*jirovecii* en hommage au Docteur Otto Jirovec). Il faudra attendre la fin des années 1980 pour que la biologie moléculaire confirme l'existence de plusieurs espèces de *Pneumocystis* sp. ainsi que l'appartenance fongique.

L'Histoire officielle aura choisi de donner la primeur de la notation *épidémie* au bulletin hebdomadaire des CDC (*Centers for Diseases Control*) le *Morbidity Mortality Weekly Report*, édité à Atlanta, Géorgie. Le premier insert est du 8 juin 1981 : *entre octobre 1980 et Mai 1981, 5 jeunes homosexuels ont été traités à Los Angeles pour une pneumonie à Pneumocystis carinii, une maladie qui n'affecte autrement que des patients sévèrement immuno-déprimés*

Décembre 1981, contre-champs sur 2 autres revues de médecine à très grand tirage international cette fois, *The Lancet* (Londres), *The New England Journal of Medicine* (Boston). Cinq articles publiés simultanément rapportent : *11 cas de pneumocystose pulmonaire acquise entre 1979 et 1981 chez des hommes jeunes, 6 drogués, 5 homosexuels... Dans le sang des patients, baisse des lymphocytes de la classe des lymphocytes T ; la réaction de ces lymphocytes aux stimulations (au laboratoire) sont déprimées... Un état d'immuno-déficience avec baisse des lymphocytes T fait suspecter... chez les homosexuels ... une genèse pathologique de type immunodéficience Les contacts sexuels avec les malades ne sont pas directement la cause de l'immunodéficience observée, mais marquent un certain style de vie... Homosexuels (« H1 »), Héroïnomanes (« H2 »), sans antécédents pathologiques notables... l'épidémie s'ouvrait en occident sur une porte étroite. Les maladies index (*infections à microbes et virus opportunistes, sarcomes de Kaposi*) en donnaient la définition clinique, élargie en 1992 pour englober les lymphocytes TCD4+ du sang en nombres inférieurs à 200 par μL . Le terme AIDS fait son apparition au MMWR fin 1982- portant ses assonances compassionnelles - à l'Aide.... Suivi de peu en France de sa traduction linéaire : SIDA, vide de toute résonance.*

La nouveauté tenait à leur apparition chez de jeunes gens sans passé médical. De vrai, et de mémoire de médecins formés dans les années 1960-1980, on n'avait jamais vu ça. Un témoignage en ce sens, pour l'Histoire : en 1979 les immunologistes de l'Assistance Publique de Paris avaient été conviés tour à tour au chevet de cet ancien marin portugais qui se mourait à l'hôpital Claude Bernard d'une maladie bizarre, inaugurée en 1973 par une *pneumonie à Pneumocystis* ; la pneumonie avait été suivie d'une *infection douloureuse de*

l'œsophage- par levure opportuniste (*candida albicans*) -, puis d'une *toxoplasmose cérébrale*, puis de *verrues multiples* dues au *papilloma virus*.

L'ensemble clinique était assez inaccoutumé pour que les médecins en charge de Mr F aient appelés à conseil consultants après consultants....Chauffeur de taxi parisien avant sa maladie, le patient avait fait son temps militaire en Angola, puis au Mozambique, au début des années 1970, et l'un des spécialistes consultés annotera l'observation : *a dû contracter en Afrique une inconnue ici !* La valeur du témoignage est dans la congrégation des spécialistes et dans leur étonnement. Pour dire que les docteurs des années 1960–80 n'auraient pas pu "rater" des malades de ce type, s'il en avait été avant 1980. Pas plus que leurs maîtres en pathologie infectieuse, formés dans les années 1940-60, souvent d'anciens médecins militaires qui avaient exercé leur art en Afrique ouest-équatoriale dans les années *coloniales*.

L'auteur se souvient d'avoir argumenté dans ce même hôpital- en 1967- le cas inhabituel d'un homme atteint de *méningite à cryptocoque* de source mystérieuse – l'infection des méninges est due à *cryptococcus neoformans*, une levure reconnue aujourd'hui comme un traceur microbiologique de SIDA avéré. Depuis l'exhumation des cas de méningites de ce type, dans le bassin du Congo (belge), *dans les années 1955-1960*, la datation *clinique* de l'émergence du SIDA maladie s'est vue affirmée.

En 1994, lors des troisièmes ateliers internationaux sur les protistes opportunistes (IWOP-3), la nomenclature trinomiale préconisée par l'ICBN (International Code of Botanical Nomenclature) a été adoptée temporairement. Les souches, considérées comme des « *formae speciales* » (f.sp.), sont alors nommées en utilisant le nom de genre et d'espèce du champignon suivi du nom de l'hôte. Ainsi l'organisme isolé chez le lapin est appelé *Pneumocystis carinii f.sp. oryctolagi*.

Puis peu à peu, la « *formae speciales* » a substitué le nom d'espèce.

Il faudra attendre 2005 pour que la dénomination *Pneumocystis jirovecii* soit définitivement validée pour la forme exclusivement humaine de *Pneumocystis* sp. L'appellation *P. carinii* est conservée pour l'une des deux espèces retrouvée chez le rat (*Rattus norvegicus*).

Actuellement de nombreuses espèces ont été mises en évidence chez divers animaux aussi bien domestiques que sauvages. De plus, d'après des analyses de séquences d'ADN, il existerait de nombreux génotypes au sein de l'espèce *P. jirovecii*. [68]

Le terme « *Pneumocystis* » ne désigne donc plus une seule entité mais un groupe hétérogène de micro-organismes eucaryotes étroitement adaptés aux mammifères et largement répandus dans l'écosystème. [1 ;23]

Il existe différentes espèces de *Pneumocystis* qui présentent peu de différences morphologiques mais qui affectent de façon spécifique les divers mammifères. Pour le moment, cinq espèces ont été décrites : *P. carinii* et *P. wakefieldiae* chez le rat, *P. murina* chez la souris, *P. oryctolagi* chez le lapin, et *P. jirovecii* dans l'espèce humaine.

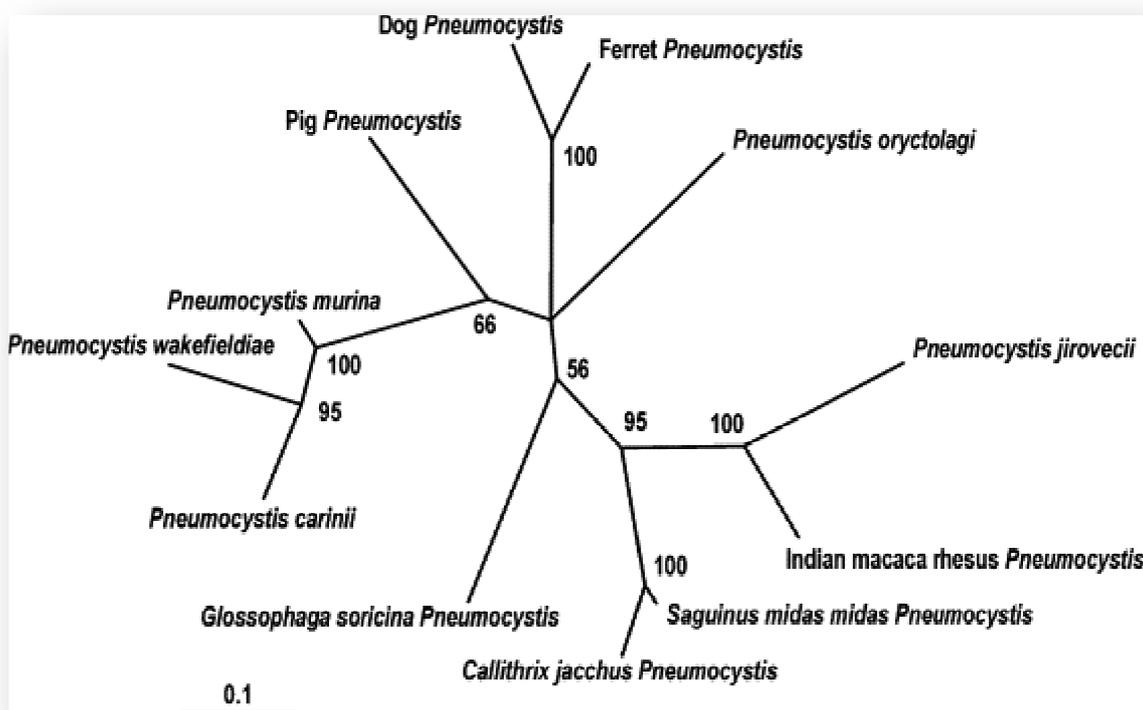


Figure 2 : Différentes espèces de *Pneumocystis*

1 – Classification

Actuellement classée parmi les champignons.

Une taxonomie compliquée

Protozoaire	Champignon
Non cultivable	Paroi riche en chitine et B-1,3-glucane
Absence ergostérols paroi	Coloration argentique
Non sensible à l'amphoB et aux azolés	Activité enzymatique DHFR et TS portées par 2 protéines différentes codées par des gènes distincts
Sensible aux molécules anti protozoaires	

B. Pneumocystis : parasite ou champignon ?

1. Hypothèse parasitaire

De sa découverte jusqu'à la fin des années 1980, *Pneumocystis* sp. a été considéré comme un protozoaire.

En effet, plusieurs arguments étayaient cette hypothèse.

- Un cycle de réplication proche de celui des protozoaires (présence de formes amiboïdes évocatrices de trophozoïtes) ainsi que des caractères morphologiques typiques (présence de prolongements cytoplasmiques).
- La synthèse *de novo* des folates à partir de l'acide para-aminobenzoïque comme en sont capables les *Apicomplexa*.
- Une résistance aux molécules antifongiques mais une sensibilité vis-à-vis de certains antiparasitaires comme le cotrimoxazole et la pentamidine.
- Une paroi, dépourvue d'ergostérol mais contenant du cholestérol.

2. Hypothèse fongique

Un certain nombre de caractères orienterait plutôt sa classification vers le règne des champignons :

- D'un point de vue morphologique, une forme kystique évoquant des spores de champignons (asques), des mitochondries possédant des *cristae* et l'absence d'organites très visibles. [68]
- D'un point de vue moléculaire (1988), des homologies de structure avec les champignons. En effet, le séquençage révèle que le génome de *Pneumocystis* sp. présente 68% d'homologie avec ceux des levures *Saccharomyces cerevisiae* et *Schizo saccharomyces pombe* et des champignons filamenteux *Aspergillus* et *Neurospora crassa*. [1]
- D'un point de vue ultrastructurel, la présence d'une paroi trilamellaire riche en chitine et en β -(1,3)-glucane visible en microscopie électronique ayant une grande affinité pour les colorations argentiques. [67]

C. Cycle biologique

Du fait de l'impossibilité d'avoir durablement des cultures viables de *Pneumocystis* sp., les connaissances sur son cycle biologique (fig. 3) reposent sur des observations en microscopie électronique traditionnelle à partir, principalement, de poumons de mammifères infectés.

Le cycle de *Pneumocystis* sp. fait intervenir différentes formes morphologiques du microorganisme et semble être constitué d'une phase asexuée et d'une phase sexuée intervenant en alternance *in vivo*. [23]

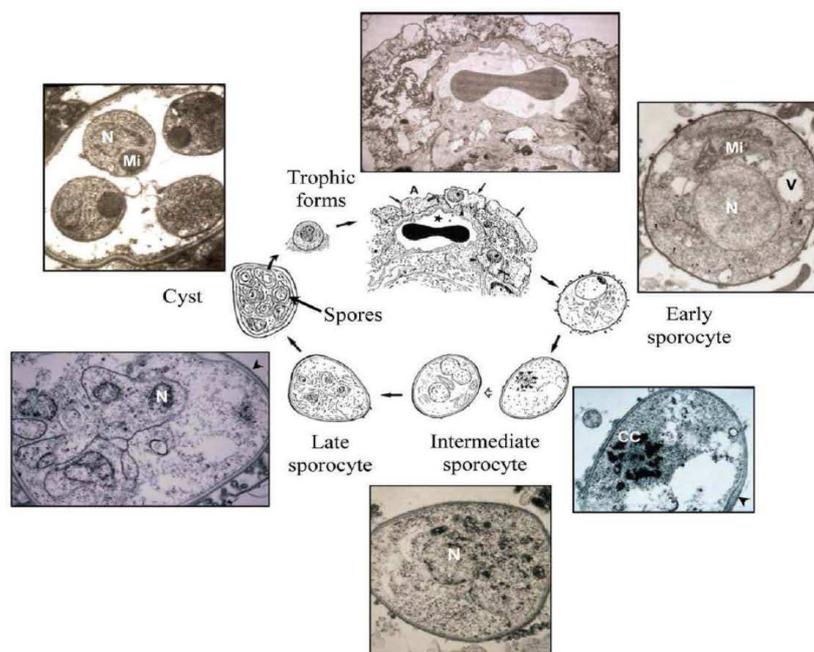


Figure 3 : Cycle biologique de Pj[2]

1. Différentes formes morphologiques

Pneumocystis sp. étant classé parmi les champignons, il convient désormais d'utiliser la terminologie fongique plutôt que les termes parasitaires (entre parenthèses) encore largement employés dans le monde scientifique.

Les deux formes principales du cycle sont la forme trophique ou végétative (trophozoïte) et l'asque (kyste mature). Il existe une forme intermédiaire, le sporocyste (prékyste) qui comporte trois stades de maturation : précoce, intermédiaire et tardif. [62 ; 24]

a) La forme trophique

Présente dans 90 à 95 % des cas, c'est la forme la plus abondante dans les poumons d'individus atteints de pneumocystose. [2]

De forme amiboïde, elle est mononucléaire, haploïde, mesure entre 2 et 8 μm de diamètre et est constituée d'une paroi cellulaire mince qui apparaît dense en microscopie électronique.

Elle est dotée de nombreuses projections cytoplasmiques appelées filopodes (fig. 4).

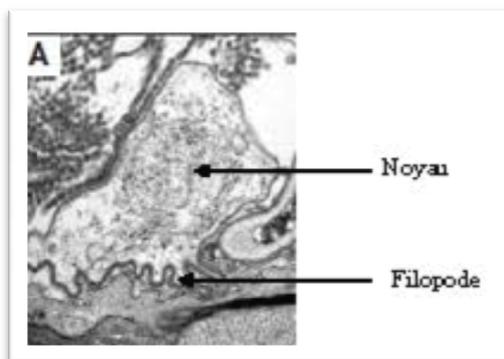


Figure 4 : Forme trophique de Pj en microscopie électronique [70]

b) Le sporocyste

(1) *Le sporocyste précoce*

Le premier stade du sporocyste est rond, mononucléaire, probablement diploïde et mesure en moyenne 4 μm . Sa paroi cellulaire est mince et également dense en microscopie électronique.

Les filopodes sont beaucoup moins développés dans cette forme.

C'est l'unique stade où le complexe synaptonémal (appariement des chromosomes homologues) est visible dans le noyau (fig. 5).

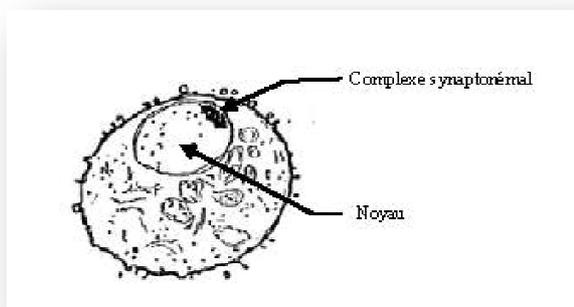


Figure 5 : Sporocyste précoce de Pj [1]

(2) *Le sporocyste intermédiaire*

Il est à peine plus grand que le sporocyste précoce (environ 5 μm). Il s'en distingue d'une part, par l'apparition d'une couche translucide aux électrons entre la couche dense aux électrons et la membrane plasmique et d'autre part, par son nombre de noyaux haploïdes résultant du début de la réplication nucléaire. Le sporocyste intermédiaire (fig. 6) est constitué d'au moins deux noyaux et peut en contenir jusqu'à huit.

Schéma d'un sporocyste intermédiaire de Pj

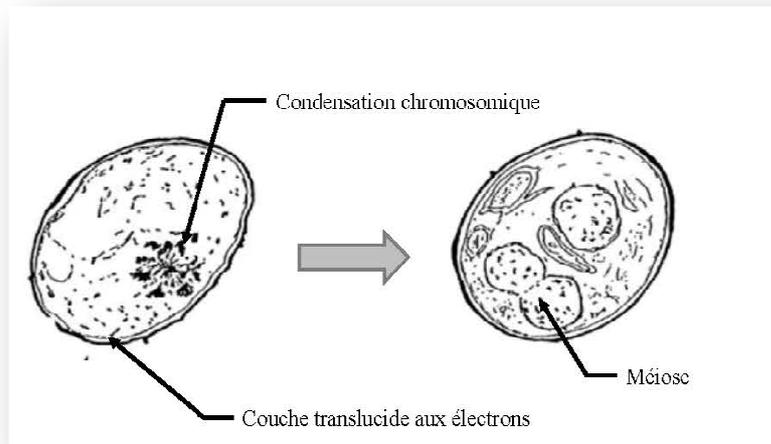


Figure 6 : Sporocystes intermédiaires de Pj [1]

(3) *Le sporocyste tardif*

Sa paroi cellulaire s'est épaissie par rapport au sporocyste intermédiaire. Cet ultime stade sporocyste est doté de huit noyaux (fig. 7).

Schéma d'un sporocyste tardif de Pj

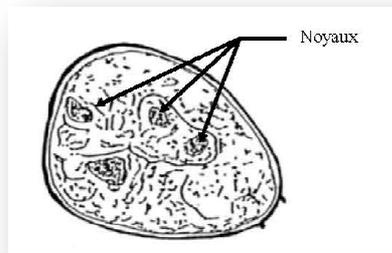


Figure 7 : Sporocyste tardif de Pj [1]

b) L'asque

Il mesure entre 4 et 7 μm de diamètre. Sa surface est plus lisse et ne possède que de rares filopodes.

Il possède huit spores bien délimitées et protégées par une paroi cellulaire épaisse (fig. 8).

Schéma d'un asque de Pj

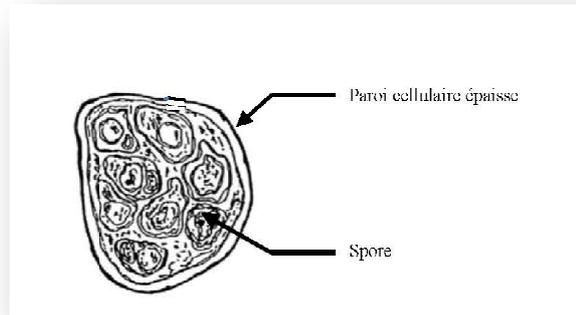


Figure 8 : Asque de Pj [1]

c) Les spores

Elles sont assez petites (1-2 μm de diamètre) avec une paroi cellulaire fine et sont dépourvues de filopodes. Elles apparaissent sphériques, en forme de banane ou irrégulières. Elles possèdent un seul noyau haploïde, un cytoplasme assez dense contenant une mitochondrie arrondie, un réticulum endoplasmique et de nombreux ribosomes.

Les caractéristiques des différentes formes participant au cycle biologique de *Pneumocystis* sp. sont répertoriées dans le tableau 1.

Tableau I. Caractéristiques des différentes formes du cycle biologique de *Pneumocystis* sp. [2]

Table Life cycle parasite stages of <i>Pneumocystis</i> organisms						
A : Light microscopy						
	Trophic form	Early sporocyte	Intermediaire sporocyte	Late sporocyte	cyst	
TBO	-	-	+	+		+
Giemsa	+	+	+	+		+
TBO: Toluidine Blue O; - :unstained; +: stained (modified from Dei-Cas et al. 2004)						
B : Transmission electron microscopy						
	Trophic form	Early sporocyte	Intermediaire sporocyte	Late sporocyte	cyst	Spore
Shape	Irregular	Ovoid	Ovoid	Ovoid	Ovoid amoeboid or crescent	Ovoid amoeboid or crescent-shaped
Diameter	2-5	3,5-4,5	4-6	4-6	4-7	1-2
Number of nucleus	1	1	2-8	8	8 ^a	1
Ploidy^b	n	2n ^c	N	N	N ^a	n
Synaptonemal complexes	No	Yes	No	No	No	No
NAO^d	No	No	Yes	Yes	No	No
Nuclear spindle	No	Yes	Yes	No	No	No
Mitochondrion^e	Elongated, little ramified	ramified	Dentritic	Split	Ovoide, dense	Ovoide, dense
Cell wall (diametr in nm)	Electron - dense layer(20-25nm)	Electron - dense layer(35-45nm)	Electron -dense + inner electron lucent layers (80-100nm)	Electron-dense + inner electron lucent layers (80-120nm)	Electron-dense + electron lucent layers (80-120nm)	Electron-dense layer(20-23nm)
Filopodia	numerous	Poorly developed	Scarce	scarce	scarce	none

a: one nucleus in each one of the eight spores; b: hypothetical ploidy considering the report Matsumoto & Yoshida (1984) and our own observations (modified from Dei-Cas et al. 2004); c: diploid early sporocyte results probably from conjugation of haploid trophic forms; d: nuclear-associated; e: these terms refer to detailed computer-aided 3D-ultrastructural reconstruction of *Pneumocystis* as described by Palluault et al. (1995a;b).

2. Deux modes de multiplication

a) Multiplication asexuée

La phase asexuée du cycle biologique de *Pneumocystis* sp. correspond à la fission binaire (fig.9) de la forme trophique. Haploïde au départ, elle réplique le contenu de son noyau pour devenir diploïde puis se divise en deux pour engendrer deux formes-filles identiques à la forme-mère. Contrairement à la

majorité des levures, le mode de réplication par bourgeonnement n'a jamais, à ce jour, été observé chez aucune espèce de *Pneumocystis* sp.. [23 ; 24]

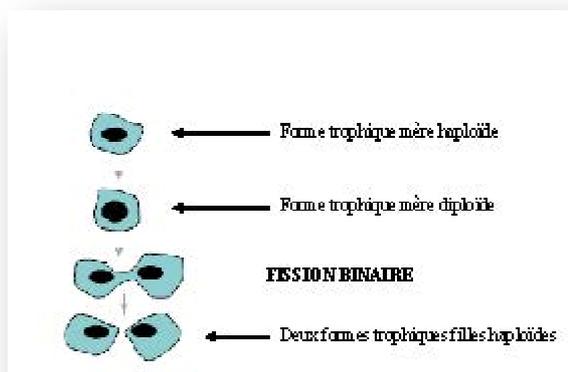


Figure 9 : Fission binaire [23]

b) Reproduction sexuée

Dans la phase sexuée, les formes trophiques mononucléaires s'attachent aux cellules épithéliales de type I situées à proximité de vaisseaux capillaires par l'intermédiaire de leurs filopodes. Des étapes d'accouplement et de conjugaison surviennent ensuite, au cours desquelles la forme trophique se transforme en sporocyste précoce probablement diploïde et contenant le complexe synaptonémal (fig. 10).

Ce sporocyste entre ensuite dans un processus de division méiotique suivi de deux mitoses conduisant à un sporocyste tardif à huit noyaux. Ces huit noyaux sont ensuite séquestrés et subissent une étape de sporogénèse pour être transformés en huit spores matures. A la rupture de l'asque, les spores sont libérées et constituent les formes trophiques qui participeront à la reproduction sexuée ou au cycle végétatif. [32 ; 2]

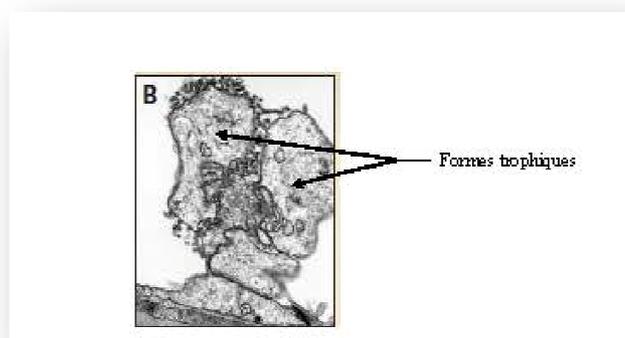


Figure 10 : Accouplement en microscopie électronique [70]

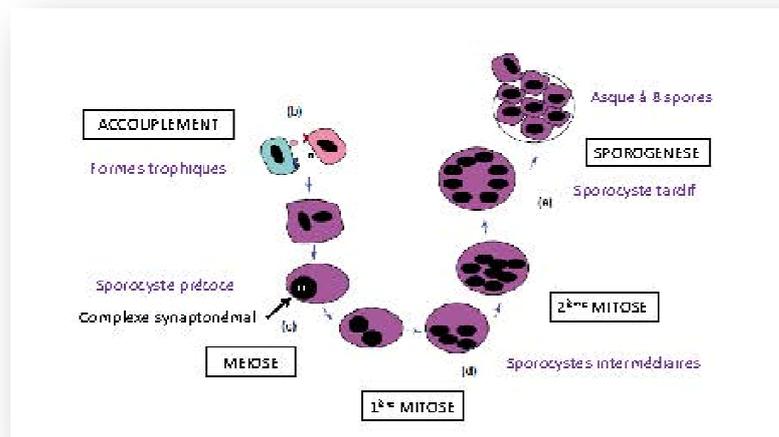


Figure11 : Multiplication sexuée [23]

D. Transmission

1. Réactivation ou contamination *de novo*?

Afin de mettre en place des mesures préventives adéquates face à cette pathologie, les modalités de transmission de ce champignon doivent être appréhendées en termes de réservoir ou de source de contamination mais aussi en termes de cinétique.

En effet, une forte prévalence d'anticorps anti-*Pneumocystis* dans le sérum d'enfants immunocompétents démontre que l'exposition à Pj est précoce dans la vie. Plus de 90 % des enfants en bas âge développent une primo-infection à *Pneumocystis* sp. plus ou moins symptomatique. Pendant des décennies, la théorie de la réactivation d'une infection latente acquise pendant l'enfance a donc été populaire. Cependant, des études épidémiologiques et génotypiques orienteraient plutôt vers une contamination *de novo*.

Tout d'abord, la guérison biologique, caractérisée par la disparition de la détection de l'ADN de Pj chez des patients guéris de PCP, étaye l'hypothèse de la recontamination. [19]

De plus, plusieurs études ont montré que des individus pouvaient être transitoirement porteurs du champignon. [52]

Enfin, si l'organisme demeurait latent dans les poumons de l'hôte, on devrait trouver le même génotype de Pj lors d'infections récurrentes or, chez un même patient, il a été détecté différents génotypes de Pj lors de PCP successives. [19]

2. Transmission horizontale

Actuellement, un modèle de transmission aérienne de la PCP est privilégié. Mais il reste à préciser si cette transmission se fait directement de personne à personne ou s'il existe une source environnementale commune. [18 ; 71]

a) Transmission interhumaine

La transmission par contact direct entre les hôtes a été évoquée dès la découverte de *Pneumocystis* sp. en 1912. Des cas d'épidémies chez des enfants prématurés ou malnutris et par la suite, en milieu hospitalier (unités de pédiatrie, oncologie, soins intensifs, transplantation rénale et maladies infectieuses) ont étayé la suspicion d'une transmission interindividuelle. Des études de génotypage sur des cas groupés de PCP confortent cette hypothèse. [26 ; 36] Bien que la forme infestante de Pj n'ait pas encore été identifiée, ce mode de transmission par des humains infectés ou colonisés reste privilégié. [19 ; 30]

b) Source environnementale

Bien que de l'ADN de *Pneumocystis* sp. ait été trouvé dans l'environnement, l'existence d'une niche environnementale reste incertaine, mais rien aujourd'hui ne permet de réfuter complètement ce mode de transmission.

Tout d'abord, du fait de la spécificité d'hôte, le réservoir de la PCP ne peut être animal. La PCP n'est donc pas une anthroponose mais plutôt une anthroponose.

De plus, l'ADN de *Pneumocystis* sp. a été détecté dans l'eau et dans l'air (milieu rural, animaleries hébergeant des animaux infectés et chambres de patients atteints de PCP). Ce mode de transmission sous-entendrait une croissance saprophytique du champignon dans l'environnement et la génération de formes infestantes. Or, à ce jour, aucune forme fongique de *Pneumocystis* sp. n'a été identifiée dans l'environnement. [19]

3. Transmission verticale

Enfin, la transmission verticale du champignon par voie transplacentaire a été démontrée récemment chez l'homme. L'immunodépression physiologique associée à la grossesse favoriserait la colonisation par Pj et la transmission materno-foetale du champignon par voie hématogène ou *via* le liquide amniotique.

L'ADN de Pj a été détecté par PCR dans les poumons de fœtus et au niveau des placentas lors de fausses-couches. [50]

Des études complémentaires sont nécessaires pour étayer ce mode de transmission et la possible responsabilité de Pj dans les avortements spontanés. [19]

3. Physiopathologie

A. Invasion du micro-organisme

Chez les hôtes infectés, *Pneumocystis* sp. est localisé pour la majeure partie au niveau des alvéoles pulmonaires. Les formes trophiques s'accrochent aux cellules épithéliales alvéolaires de type-1 par l'intermédiaire de leurs filopodes, ce qui aurait pour effet de favoriser la prolifération du pathogène et de limiter la croissance des cellules épithéliales pulmonaires. Il s'agit d'une simple apposition des surfaces cellulaires sans fusion des membranes (fig. 12). La seule présence du micro-organisme ne provoque donc pas d'altération de la structure des cellules épithéliales alvéolaires ni de la fonction de barrière de l'épithélium. [18]

Attachement de Pj aux cellules alvéolaires en microscopie électronique

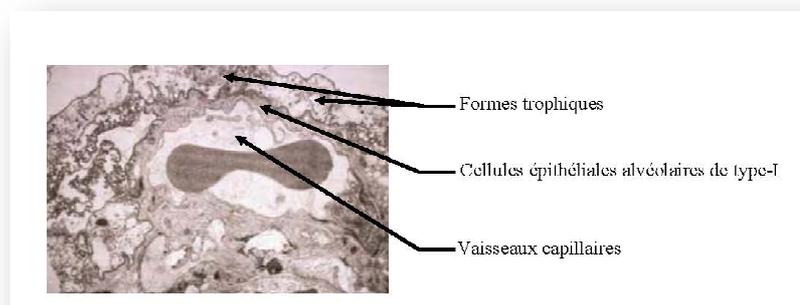


Figure 12 : Attachement de Pj aux cellules alvéolaires en microscopie électronique [2]

B. Mise en place de la réaction immunitaire

L'adhérence du champignon aux cellules épithéliales provoque le recrutement des macrophages alvéolaires. Les macrophages alvéolaires sont les principaux phagocytes intervenant dans l'élimination pulmonaire de *Pneumocystis* sp.. Ils expriment de nombreux récepteurs qui, lorsqu'ils sont liés aux molécules présentes à la surface du pathogène, provoquent la production d'un grand nombre de molécules pro inflammatoires (TNF α et chemokines notamment). Les récepteurs mannoses des macrophages reconnaissent la glycoprotéine MSG (Major Surface Glycoprotéine ou glycoprotéine A). Cette glycoprotéine de surface est un mélange de plusieurs protéines codées par la famille de gènes

MSG. Une seule MSG est exprimée à la surface d'une même sous-population de Pj.

Les gènes codant pour les MSG sont présents à l'extrémité des chromosomes de *Pneumocystis* sp.. Cette localisation favorise les translocations et est ainsi à l'origine de variations antigéniques ou de « switch » d'une protéine MSG à une autre. Chaque sous population de Pj exprime une glycoprotéine de surface différente. Cette variation immunogénique et antigénique est responsable d'échappement immunitaire. [23 ;71]

Il existe aussi une interaction entre le récepteur dectin-1 du macrophage et le β -glucane de la paroi du micro-organisme. Les molécules de β -glucane (largement répandues) ont un rôle important dans l'initiation de la réponse inflammatoire lors d'une pneumocystose.

Pneumocystis sp. est ensuite phagocyté par les macrophages où il est incorporé dans des phagolysosomes et finalement détruit.

Il est donc indispensable d'avoir une réponse inflammatoire efficace chez l'hôte pour contrôler une pneumocystose.

Or, chez les patients immunodéprimés (SIDA, maladies malignes), les fonctions des macrophages (phagocytose et activation de l'inflammation) sont altérées ce qui a pour conséquence de diminuer l'élimination du pathogène des poumons. Ceci favoriserait le développement d'une infection dans ces populations à risque. [18 ; 70]

C. Réponse cytokinique

La réponse inflammatoire est amplifiée par la production de chemokines et de cytokines pro inflammatoires par les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales. Le TNF- α (Tumor Necrosis Factor) induit la production d'interleukine-8 (IL-8) et d'interféron- γ (IFN- γ). Ces médiateurs stimulent le recrutement et l'activation des lymphocytes, des neutrophiles et des monocytes. [70]

Les lymphocytes T-CD4, *via* l'IFN- γ , coordonnent la réponse inflammatoire en recrutant et en activant d'autres cellules immunitaires effectrices (monocytes et macrophages) responsables de l'élimination de l'organisme.

Le rôle des lymphocytes T-CD8 est plus controversé. Ils auraient des effets bénéfiques dans des situations de déplétion chronique en cellules T-CD4.

Les polynucléaires neutrophiles, recrutés par l'IL-8, interviennent aussi dans le contrôle de la pneumocystose. Cependant, la production d'IL-8 est corrélée avec l'infiltration des neutrophiles et la diminution des échanges gazeux lors de pneumocystose sévère humaine. Les taux d'IL-8 dans les LBA pourraient être prédictifs de déficience pulmonaire et de décès dus à la PCP.

Bien que la réponse inflammatoire engendrée par *Pneumocystis* sp. soit indispensable pour l'élimination du pathogène, elle cause néanmoins des effets délétères pour l'hôte (lésions pulmonaires, détresse respiratoire). [18]

4. Epidémiologie

A. *Variation saisonnière*

Bien que les résultats diffèrent en fonction des auteurs, il existerait une variation saisonnière de l'incidence de la pneumocystose à Pj. [49]

En effet, la température et l'humidité extérieure auraient une influence sur la dissémination environnementale des spores du champignon.

La plupart des études sont purement descriptives, seul un petit nombre fait appel à des données statistiques plus robustes. [63 ; 74]

Bien que l'association entre les facteurs climatiques (température et humidité) et l'incidence de la PCP ne soit pas clairement établie, l'incidence de la PCP serait globalement corrélée à la hausse des températures. [73]

Plus récemment, les travaux des équipes allemandes et anglaises vont dans ce sens et décrivent des pics saisonniers plutôt estivaux. [63 ; 76]

A contrario, d'autres équipes, espagnoles et anglaises, ont observé une incidence maximale de la PCP en hiver comme pour les autres infections respiratoires. [16 ; 74 ; 44] De plus, selon l'équipe espagnole, la diminution de température aurait une influence sur la survenue de pneumocystose à Pj mais pas l'humidité. [74]

Des études multicentriques américaines et européennes ont même révélé que l'incidence globale était plus élevée dans les villes les plus froides. [37 ; 29]

Enfin, les saisons et les facteurs climatiques pourraient avoir une influence sur la répartition des différents génotypes de Pj. Ainsi le génotype 2 (basé sur le polymorphisme du gène *mLSU*) est isolé de manière périodique et sa fréquence d'isolation serait corrélée avec la moyenne des températures (mais aucune corrélation avec l'humidité).

Ceci suggère que les différents génotypes de Pj pourraient avoir des exigences physiques différentes pour leur survie dans l'environnement et la transmission du micro-organisme.[49]

B. *Facteurs de risque*

Comme décrit dans les notions de physiopathologie, une altération du système immunitaire semble nécessaire pour développer une pneumocystose. Plusieurs groupes de populations ont donc été repérés comme étant à risque accru de PCP.

- L'infection par le VIH a été pendant longtemps le principal facteur de risque de PCP. Le risque est accru si le taux de lymphocytes T-CD4 est inférieur à 200 cellules/ μ L.

- Les hémopathies malignes (leucémies lymphoïdes chroniques et lymphomes) sont à risque de PCP. Celle-ci peut se développer lors du traitement (chimiothérapie et stéroïdes à fortes doses ou à durée prolongée) ou être inaugurale de la maladie et survenir avant tout traitement immunosuppresseur.

Les patients recevant une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques sont aussi à risque de PCP.

Dans ce cas, l'infection fongique apparaît sous l'effet d'une forte immunosuppression instaurée pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte ou les rechutes d'hémopathies malignes.

- Les tumeurs solides (cerveau surtout mais aussi sein et poumon) sont également un facteur de risque de PCP mais à moindre échelle que les hémopathies malignes.

L'explication potentielle de la survenue de pneumocystose dans les tumeurs malignes intracérébrales est l'utilisation de corticothérapie prolongée et à forte dose.

- Les patients souffrant de maladies inflammatoires ou de maladies auto-immunes (maladie de Wegener), traités par corticoïdes et agents cytotoxiques développent rarement une PCP.

- Les transplantations d'organe solide (poumon, rein, cœur, foie) constituent un facteur de risque de PCP notamment dans la première année après la transplantation. Les traitements prescrits aux patients transplantés (immunosuppresseurs, sérum antilymphocytaire) pourraient être responsables de la survenue de PCP.

A côté de ces facteurs de risque liés à des pathologies, une modification de statut immunitaire engendrée par des traitements immunosuppresseurs favorise la survenue de PCP. Il s'agit notamment des corticothérapies au long court mais aussi de l'utilisation d'analogues puriques (fludarabine), de cytotoxiques (cytarabine, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate) ou d'anticorps monoclonaux (alemtuzumab, rituximab). [61]

C. Prévalence et incidence

Actuellement, l'incidence en France est de 161 cas/an en moyenne répartis comme suit : 61 % de patients infectés par le VIH et 33 % de patients immunodéprimés non VIH. Le nombre total de cas de PCP déclarés demeure stable en France depuis cinq ans. Il tendrait à diminuer chez les patients immunodéprimés par le VIH avec en parallèle une recrudescence chez les patients immunodéprimés par d'autres causes. [45]

1. Population VIH

La pneumocystose à Pj est une infection opportuniste très fréquente chez les patients infectés par le VIH avec une prévalence de 60 à 80 % dans les pays industrialisés [44] et de 13 à 55 % dans les pays en voie de développement. [53]

Sa survenue a permis de diagnostiquer l'infection à VIH dans 25 à 39 % des cas en France [45 ; 47], contre 50 % aux USA [51 ;76]. L'incidence de la PCP a fortement diminué avec l'introduction de la prophylaxie anti-*Pneumocystis* au début des années 1990 (diminution de 3.4 % par an entre 1992 et 1996). La prévalence de la PCP aux USA était de 53 % en 1989 et de 42 % en 1992. [53] Une seconde régression est apparue en 1996 avec l'utilisation de la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) chez les patients VIH+ (réduction de 21.5 % par an entre 1996 et 1998 aux USA). [38] En Europe, l'incidence de la PCP était de 4.9 % par an avant 1995 pour chuter à 0.3 % par an après mars 1998. [53] Cependant, la PCP reste une infection opportuniste importante chez les patients infectés par le VIH.

2. Population non VIH

Le réseau pneumocystose francilien a mis en évidence une augmentation de la proportion de patients non VIH développant une PCP (25 % en 2003 et 2004, 30 % en 2005, 39 % en 2006, 41 % en 2007). [45]

La recrudescence de cas de PCP dans cette population peut s'expliquer par l'utilisation de corticoïdes et d'immunosuppresseurs en onco-hématologie, lors de transplantations ou de maladies inflammatoires chroniques.

Dans cette population, sans prophylaxie anti-*Pneumocystis*, la prévalence de la PCP est de 5 à 25 % chez les patients transplantés, 2 à 6 % chez les patients atteints de maladies de système et 1 à 25 % chez les patients cancéreux. [53]

Selon une étude française, la prévalence des cas de PCP chez les patients non VIH en fonction de la maladie sous-jacente est la suivante : 43 % d'hémopathies, 25 % de tumeurs solides, 27 % de maladies de système, 7 % en post-transplantation. Un même patient peut cumuler plusieurs pathologies à risque accru de PCP. Parmi ces patients, 66 % avaient reçu un traitement immunosuppresseur et 71 % une corticothérapie au long court avant le diagnostic de pneumocystose. [59]

5. Présentation clinique

A. Colonisation asymptomatique

La colonisation humaine de Pj semble avoir un rôle majeur dans la transmission. De nombreuses études mentionnent la détection d'ADN de *Pneumocystis* sp. dans des prélèvements respiratoires de patients asymptomatiques et immunocompétents. [18] On parle alors de colonisation ou de portage de Pj.

Cette détection a été rendue possible grâce au développement de techniques de biologie moléculaire (PCR) plus sensibles que les méthodes traditionnelles.

La durée du portage asymptomatique de Pj fluctue entre quinze jours et seize mois et demi. [23]. Pendant cette période, Pj se multiplie transitoirement dans les poumons de l'hôte. [1]

La colonisation par Pj commence dès le plus jeune âge. Quinze à 32 % des enfants, entre un mois et deux ans, hospitalisés pour une pathologie respiratoire sont colonisés. [18] De plus, la colonisation par Pj pourrait être associée à des bronchiolites ou au syndrome de mort subite du nourrisson. [51]

La prévalence chez des adultes sains est faible (0 à 20 % selon les études, résultats dépendants de la technique de détection et du type de prélèvement respiratoire). Certaines populations sont à plus haut risque de colonisation comme les patients infectés par le VIH (31 à 68 %), ceux présentant une maladie pulmonaire chronique obstructive (37 à 55 %), les fumeurs, les patients atteints de diabète, de myélome multiple, de leucémie lymphoïde chronique, ou de sarcoïdose. La colonisation est favorisée par les traitements corticoïdes ou la grossesse (16 % de femmes au troisième trimestre de grossesse). De plus, le personnel soignant en contact avec des patients ayant une PCP serait plus fréquemment colonisé que celui non exposé.

Cependant, les souches trouvées chez les patients sont de génotypes différents de celles du personnel hospitalier. [48]

De nombreuses populations asymptomatiques sont susceptibles d'être colonisées par Pj. Les personnes colonisées peuvent être à risque de développer une pneumocystose mais surtout, elles constituent un réservoir pour la transmission du micro-organisme. [18] Chez les patients recevant une prophylaxie anti-*Pneumocystis* au long court, la colonisation pourrait induire la sélection de mutants résistants au traitement. Enfin, la présence de Pj dans les poumons, même à faible taux, pourrait stimuler la réponse inflammatoire de l'hôte, induire une détérioration pulmonaire et jouer un rôle dans la progression de maladies pulmonaires. [51]

B. Pneumocystose (PCP)

La PCP se présente classiquement avec une hyperthermie, une toux non productive et une dyspnée. L'examen clinique est non spécifique à type de tachypnée et l'auscultation pulmonaire est souvent normale, bien que de discrets râles crépitants diffus puissent être entendus. Une dyspnée aiguë associée à une douleur thoracique est évocatrice d'un pneumothorax, décrit chez 2 à 4 % des patients. Une PCP non traitée aura une évolution sévère avec emphysème, pneumothorax ou décès. Dans de rares cas, il peut se produire des disséminations extrapulmonaires. [18]

Cependant, la symptomatologie diffère selon le contexte clinique.

1. Enfants

a) Prématurés et malnutris

Historiquement, les nourrissons prématurés et les enfants dénutris constituent les premiers cas de PCP observés. La survenue de PCP dans cette population (âgée de deux à trois mois) est devenue rare de nos jours. L'incubation est longue. Le début des symptômes est insidieux : une tachypnée et une cyanose périorale apparaissent progressivement et évoluent vers une détresse respiratoire. Il n'y a généralement ni toux, ni hyperthermie.

d) Immunodéprimés non VIH

Il s'agit principalement de porteurs de déficits immunitaires congénitaux (immunodéficiences combinées sévères ou hypogammaglobulinémies) d'une part et d'enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique d'autre part. Lors de déficit immunitaire primaire, la PCP survient au cours de la première année de vie alors qu'elle apparaît entre un et quatre ans chez les leucémiques. Le début est brutal avec dyspnée, toux sèche et hyperthermie.

e) Immunodéprimés VIH

Avec l'apparition des antirétroviraux, on observe peu de nourrissons infectés par le VIH et développant une PCP. Le début est progressif avec tachypnée, hyperthermie et toux.

2. Adultes

a) VIH

La PCP se caractérise par une triade d'apparition progressive : hyperthermie, toux non productive et dyspnée d'intensité croissante. Il peut exister des formes fébriles pures. La PCP survient majoritairement lorsque le taux de lymphocytes T-CD4 est inférieur à 200/mm³. [71]

Les patients infectés par le VIH recrutent moins de polynucléaires neutrophiles que les patients non VIH. Ce plus petit nombre de cellules inflammatoires est corrélé avec une meilleure oxygénation et une meilleure survie que pour les patients non infectés par le VIH.

Dans cette population, un plus grand nombre de Pj est observé dans les poumons permettant une meilleure détection biologique dans les prélèvements respiratoires.

b) Non VIH

Dans ce groupe de patients, la PCP est aiguë et sévère. De plus, la durée des symptômes avant le diagnostic est plus courte (1 à 14 jours) que chez les patients infectés par le VIH (14 à 37 jours). [61 ;69] La PCP se caractérise par l'apparition brutale d'une insuffisance respiratoire nécessitant souvent le recours à la ventilation mécanique. Au niveau pulmonaire, peu de formes de Pj sont observées (d'où un diagnostic biologique difficile) mais l'importante inflammation (grand nombre de polynucléaires neutrophiles recrutés) est responsable de symptômes exacerbés chez les patients immunodéprimés hors VIH. [61 ; 70]

C. Syndrome de reconstruction immunitaire

1. Définition

Le syndrome de reconstruction immunitaire (SRI) survient chez des patients immunodéprimés (VIH, transplantés, femmes enceintes, neutropéniques) lors de la diminution ou de la levée de l'immunosuppression. Il apparaît généralement après l'instauration d'un traitement antirétroviral chez un patient infecté par le VIH ou lors de la réduction de l'immunosuppression dans un contexte de transplantation. Il surviendrait chez 15 à 25 % des patients débutant un traitement antirétroviral. [11] Dans les deux mois suivant l'instauration de la thérapie antirétrovirale, une augmentation rapide des lymphocytes T-CD4 dans le sang périphérique est alors observée, associée à une forte diminution de la charge virale plasmatique.

Le SRI est attribué à la reconstitution d'une réponse immunitaire excessive vis-à-vis d'antigènes infectieux ou non infectieux. Il se manifeste soit comme une maladie opportuniste, soit comme des manifestations inflammatoires ou auto-immunes. [11 ; 12]

Dans la majorité des cas, il est révélateur d'une infection latente (mycobactéries, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, CMV, VHB, VHC, virus JC) mais il peut aussi engendrer une poussée évolutive de pathologies inflammatoires (sarcoïdose ou maladie de Basedow) ou simuler une rechute de LNH. [15]

Le tableau II récapitule les différentes étiologies des SRI ainsi que leurs principales manifestations au cours de l'infection par le VIH.

Tableau II : étiologie des SRI lors de l'infection par le VIH [15]

	Agent infectieux- non infectieux	Manifestations cliniques lors du SRI
Mycobactérie	<i>M. tuberculosis</i>	Fièvre, lymphadénite, lésion pulmonaire
Bactérie	<i>M. avium complex</i> <i>M. leprae</i> <i>Bartonella benseiae</i> <i>Chlamydiae trachomatis</i>	Fièvre, lymphadénite, abcès localisé Réaction de réversion Encéphalite, lymphadénite Syndrome de Flesinger Leroy Reiter
Mycose	<i>C. neoformans</i> <i>H. capsulatum</i> Mycoses cutanées ? <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Méningite aseptique, lymphadénite, fièvre Lymphadénite, abcès Folliculite pneumopathie
Virus	VZV HSV CMV JC virus Hépatite virale C et B Parvovirus B19 HPV EBV BK virus VIH	Zona extensif Ulcération chronique Uvéite, inflammation du vitré, pneumopathie Aggravation de LEMP Élévation des transaminases Encéphalite Récurrence condylome Lymphome Cystite hémorragique Encéphalomyélite, vascularite cérébrale
Parasites	<i>Leishmania infantum</i> , major Microsporidie	Uvéite, dermatite post kalaazar kératoconjonctivite
Maladies inflammatoires	Sarcoïdose Basedow Guillain Barré Lupus Polymyosite	Apparition ou poussée évolutive
Notes : M. Mycobactérium ; C. Cryptococcus ; H. Histoplasma ; VZV. Virus varicelle zona ; HSV. Herpès simplex virus ; HHV8. Herpes virus du groupe 8 ; HPV. Papilloma virus ; EBV. Virus Epstein-Barr		

3. SRI et pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*

Le SRI dans un contexte de pneumocystose apparaît en moyenne 14 jours (5 à 17 jours) après le début de la thérapie antirétrovirale ou à l'arrêt de la corticothérapie complémentaire pour l'épisode initial de PCP. Il survient dans 5 à 19 % des cas. [11]

Les manifestations sont plus symptomatiques que lors d'une PCP « classique » (fièvre élevée, aggravation des symptômes respiratoires) et évoluent souvent vers un tableau de détresse respiratoire.

Biologiquement, il est caractérisé par un taux de CD4 élevé ($> 200/\text{mm}^3$), de rares kystes de Pj à l'examen direct du LBA et d'une inflammation intense. [11] De plus, bien avant la recrudescence de PCP chez les sidéens, 73 % des épisodes de PCP chez des enfants présentant une LAL (leucémie aiguë lymphoïde) avaient lieu au moment de la rémission à l'amélioration de la neutropénie.

4. SRI et pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*

Le SRI dans un contexte de pneumocystose apparaît en moyenne 14 jours (5 à 17 jours) après le début de la thérapie antirétrovirale ou à l'arrêt de la corticothérapie complémentaire pour l'épisode initial de PCP. Il survient dans 5 à 19 % des cas.

Les manifestations sont plus symptomatiques que lors d'une PCP « classique » (fièvre élevée, aggravation des symptômes respiratoires) et évoluent souvent vers un tableau de détresse respiratoire.

Biologiquement, il est caractérisé par un taux de CD4 élevé ($> 200/\text{mm}^3$), de rares kystes de Pj à l'examen direct du LBA et d'une inflammation intense. [11] De plus, bien avant la recrudescence de PCP chez les sidéens, 73 % des épisodes de PCP chez des enfants présentant une LAL (leucémie aiguë lymphoïde) avaient lieu au moment de la rémission à l'amélioration de la neutropénie.

5. Traitement du SRI

Il n'existe pas à ce jour de thérapie conventionnelle pour la prise en charge du SRI. Empiriquement, sur les SRI symptomatiques, on utilise des molécules anti-inflammatoires. Pour le traitement d'une PCP sévère, la prednisone à 80 mg par jour pendant trois semaines est prescrite en traitement complémentaire.

C. Evolution

Les patients VIH semblent avoir un meilleur taux de survie (86-92 %) que les immunodéprimés non VIH (taux de survie compris entre 51 et 80 %). [18]

La mortalité de la PCP est forte. Chez les patients VIH, le taux de mortalité est actuellement de l'ordre de 12 % alors qu'il pouvait atteindre 25 % avant l'utilisation d'antirétroviraux. [16 ; 52 ; 54 ; 57 ; 76]

Le taux de mortalité de la PCP en l'absence de VIH varie de 30 à 60 % en fonction de la pathologie sous-jacente. La mortalité est plus forte lors de cancers que lors de transplantations ou de connectivites. [71]

La mortalité est augmentée en cas de recours à la ventilation mécanique, de survenue de pneumothorax, de forts taux de LDH, de faibles taux d'albumine et d'hypoxie hypoxémique (gradient d'oxygène alvéolo-artériolaire élevé). [57]

6. Diagnostic de la PCP

A. Présentation en imagerie médicale

Contrairement à la clinique, la présentation radiologique de la PCP est la même quelle que soit la cause de l'immunosuppression. Elle se caractérise classiquement par des infiltrats interstitiels bilatéraux, diffus, assez symétriques, prédominants en périhilaire ou aux bases (fig. 14). La radiologie pulmonaire peut présenter un aspect normal (39 % des cas, surtout aux stades précoces), ou atypique ou encore révéler un aspect de « poumons blancs » lors de stades avancés. [18]

Les différentes caractéristiques radiologiques sont répertoriées dans le tableau 3. Le scanner, plus sensible, permet le diagnostic de la PCP lorsque la radiologie pulmonaire est négative. Il montre alors des plages en verre dépoli (« crazy paving »).

Tableau III : Anomalies radiologiques évocatrices d'une pneumocystose

Radiographie normale (stade précoce)	
Aspects typiques	Opacités interstitielles diffuses (<i>aspect le plus fréquent</i>)
	« Poumons blancs »
Aspects atypiques	Opacités localisées aux sommets
	Nodules disséminés ± excavés
	Pseudokystes (patients VIH seulement)
	Adénopathies médiastinales
	Pneumothorax
	Hydropneumothorax



Figure 14 : opacités alvéolo-interstitielles diffuses prédominantes à droite [70]

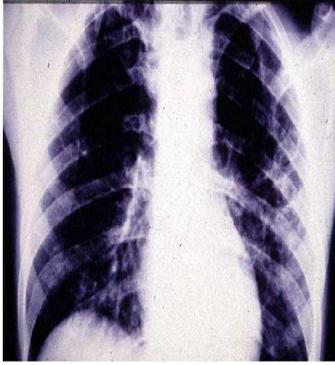


Figure 15 : Pneumopathie interstitielle à *Pneumocystis jirovecii*

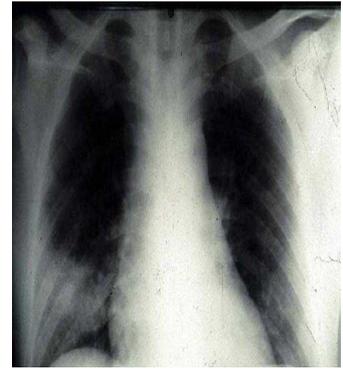


Figure 16 : Pneumopathie segmentaire à *Pneumocystis jirovecii*

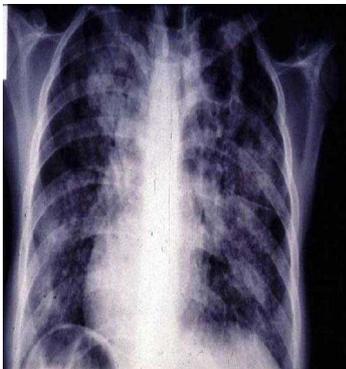


Figure 17 : Pneumopathie à *P. jirovecii* avec foyer de nécrose aux sommets D&G



Figure 18 : Pneumopathie à *P. jirovecii* (vu au scanner)

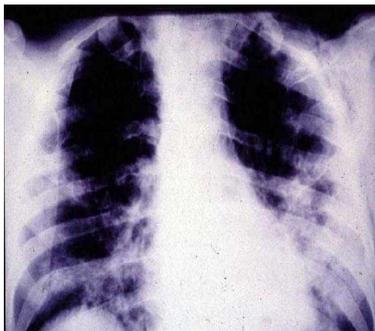


Figure 19 : Pneumomédiastin à *P. jirovecii*



Figure 20 : Pneumomédiastin à *P. jirovecii* (vu au scanner)

D. Diagnostic biologique

La culture de *Pneumocystis jirovecii* n'étant pas réalisable à ce jour, le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du micro-organisme au sein de prélèvements respiratoires. [18] Il faut cependant toujours garder à l'esprit lors du choix des techniques diagnostiques et lors de l'interprétation des résultats que le nombre de *Pneumocystis* observé chez les patients non VIH est plus faible que chez les VIH. [61]

1. Mise en évidence de Pj

a) Prélèvement

L'expectoration induite s'effectue après nébulisation de sérum salé hypertonique et kinésithérapie respiratoire (pour accélérer le flux bronchique). La sensibilité de l'examen direct est plus élevée chez les patients VIH (jusqu'à 90 % dans certains centres) que chez les non VIH (50 %).

Le lavage broncho-alvéolaire réalisé par fibroscopie bronchique est une technique diagnostique plus sensible que l'expectoration induite (80-100 % chez VIH ; 50-70 % chez non VIH).

Le LBA présente cependant des inconvénients puisqu'il est à risque accru d'aggravation de l'état respiratoire et de recours à une ventilation mécanique invasive associée à une mortalité élevée.

La biopsie pulmonaire chirurgicale peut être envisagée mais elle est peu réalisée. La PCP ne semble pas une bonne indication pour ce prélèvement invasif étant donné le développement de techniques très sensibles comme la PCR. [61]

b) Examen direct

(1) Colorations traditionnelles

La première étape du diagnostic biologique de PCP est l'observation du micro-organisme à l'examen direct du prélèvement respiratoire grâce à l'utilisation de colorations spécifiques. Les asques (fig. 21) sont mis en évidence grâce à différentes méthodes comme le Gromori-Grocott, le bleu de toluidine O, le calcofluor white ou le violet de cresyl. [18 ; 70]

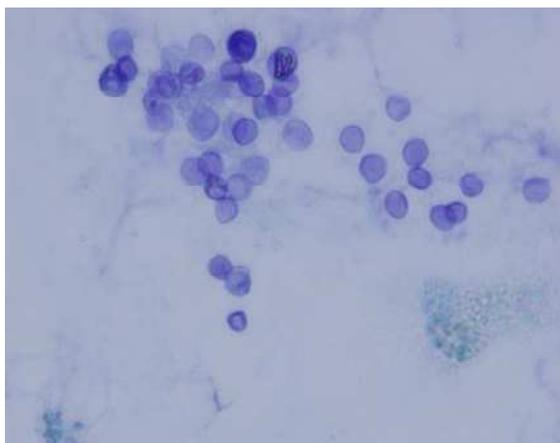


Figure 21 : Asques de Pj colorés au bleu de toluidine (× 100)

Les formes végétatives (fig. 22) sont visibles à l'aide de colorations au Wright-Giemsa, Diff-Quik, Papanicolaou modifié ou Gram-Weigert. [61 ; 71]

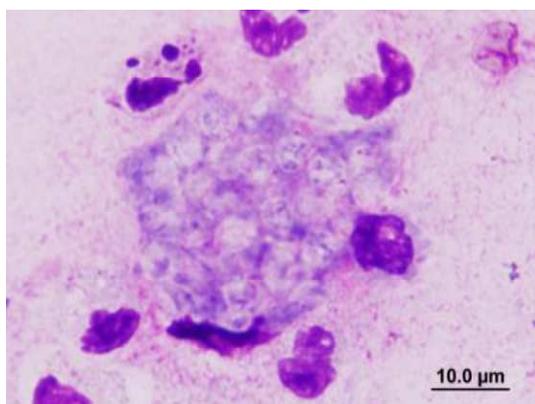


Figure 22 : Formes végétatives de Pj colorées au MGG (× 100)

(2) *Méthode immunochimique*

Le développement de l'immunofluorescence indirecte a constitué un progrès en termes de rapidité et de sensibilité par rapport aux techniques de colorations traditionnelles. [42]

Cette technique, commercialisée sous forme de kits, repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-*Pneumocystis* marqués à la fluorescéine. Cette technique permet de mettre en évidence les asques de Pj (fig. 23). Elle se révèle être le « gold standard » pour le diagnostic de la pneumocystose à Pj.

Elle permet en outre d'augmenter la sensibilité et la spécificité des expectorations induites par rapport aux techniques de coloration habituelles surtout chez les patients VIH. [71]

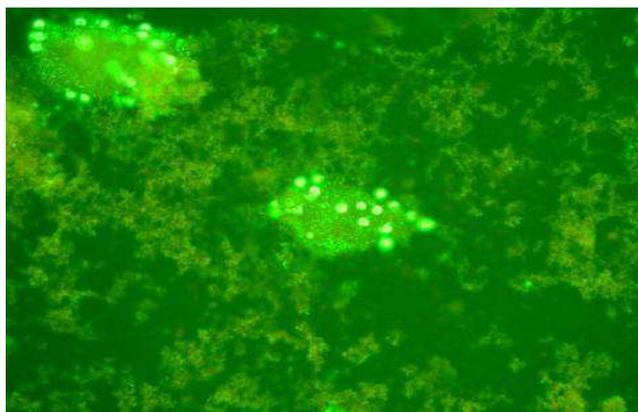


Figure 23 : Asques de Pj en IFI

f) Biologie moléculaire

Une amélioration significative du diagnostic biologique de la PCP a été possible grâce à la mise au point de la PCR (Polymerase Chain Reaction) permettant d'amplifier et ainsi de détecter l'ADN de Pj dans les prélèvements respiratoires. [75] Ce moyen de détection de Pj dans les LBA et les expectorations induites possède des sensibilités et spécificités supérieures aux méthodes de coloration conventionnelles évitant ainsi le recours à des biopsies pulmonaires. [71 ; 7]

La spécificité de la PCR est forte (85-100 %) et sa sensibilité sur LBA varie de 96 à 100 % selon les études. Les données de sensibilité, de spécificité, de VPP et VPN des différentes études sont répertoriées dans l'Annexe 1.

Deux types de PCR ont été mis au point : la PCR conventionnelle et la PCR quantitative.

(1)Gènes cibles

Les principales cibles d'ADN à amplifier sont les régions ITS (internal transcribed spacer), 5S et 18S de l'ADN nucléaire, la large sous-unité ribosomale de l'ADN mitochondrial (mtLSU), la DHPS (dihydropteroate synthase), la DHFR (dihydrofolate reductase), la TS (thymidylate synthase), la β -tubuline, le gène *cdc2* et la glycoprotéine de surface (MSG). [10 ; 31 ; 58]

(2)PCR conventionnelle

Le principal inconvénient de la PCR conventionnelle est la détection d'ADN de Pj chez des patients ne présentant pas de PCP (de par sa grande sensibilité). Il pourrait s'agir de patients colonisés ou ayant une infection subclinique. [40]

La valeur prédictive positive (VPP) de la PCR conventionnelle est donc médiocre.

Le point fort de la PCR est sa forte valeur prédictive négative (VPN) qui est de l'ordre de 100 %. Cela signifie qu'en cas de résultat négatif, le diagnostic de PCP est écarté et le traitement anti-*Pneumocystis* peut être arrêté. [61]

(3)PCR en temps réel

La PCR en temps réel a récemment fait son apparition. Cette analyse quantitative, plus rapide, semble très prometteuse puisqu'elle permettrait de différencier la simple colonisation à Pj d'une véritable PCP. [58] Celle-ci s'appuie sur l'hypothèse que les patients infectés ont un plus grand nombre de micro-organismes donc une plus grande quantité d'ADN de Pj extraite du prélèvement que les patients colonisés. [40] Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer un cut-off de signification clinique visant à différencier les deux statuts (colonisation ou maladie) vis-à-vis de Pj. [18]

(4)Intérêts cliniques de la PCR

Les intérêts de la PCR en pratique clinique sont multiples. Tout d'abord, elle peut être utilisée en première intention sur des prélèvements non invasifs (expectoration induite, lavage oropharyngé, aspiration nasopharyngée) et donc limiter le recours à la fibroscopie bronchique pour le recueil du LBA. Enfin, elle permet d'étayer le diagnostic de PCP même dans les cas d'infections à faible taux de pathogènes (immunodéprimés non VIH, patients ayant reçu une prophylaxie anti-*Pneumocystis*). Cependant, des résultats discordants entre la PCR et la microscopie dans les prélèvements respiratoires peuvent être observés. Pour le moment, les résultats de détection sanguine d'ADN de Pj ne sont pas convaincants à des fins diagnostiques. [31]

La PCR ne constitue qu'un élément du diagnostic c'est pourquoi il est primordial de confronter les résultats biologiques avec la clinique, l'imagerie et le contexte pathologique du patient.

g) Cytométrie en flux

Le développement de techniques de laboratoire de plus en plus complexes, coûteuses et nécessitant un personnel spécialisé est un frein à la réalisation des examens biologiques dans un certain nombre de structures. Il serait donc intéressant de mettre au point des méthodes sensibles, automatisées et permettant une analyse rapide du prélèvement.

La cytométrie en flux (CMF) repose sur l'évaluation de la fluorescence des cellules. [43] Cette technique semble spécifique et faire preuve d'une bonne sensibilité (seuil de détection plus bas que les méthodes de microscopie). [9]

La CMF reste cependant peu étudiée pour la détection de *Pneumocystis jirovecii*.

L'inconvénient majeur de la CMF est le coût important de l'appareillage. En contrepartie, elle nécessite une quantité moindre d'anticorps monoclonaux spécifiques par rapport à l'immunofluorescence. De ce point de vue, la CMF serait plus économique. [9]

2. Dosages sanguins

a) Lactate deshydrogénase (LDH)

La LDH est élevée en cas de PCP. Cette élévation est plus le reflet de lésions et d'inflammation pulmonaire qu'un véritable marqueur de l'infection à Pj. [71]

b) β -glucane

Le β -glucane est un composant de la paroi cellulaire de la plupart des champignons. Il est déjà utilisé comme marqueur d'immunodiagnostic des candidoses et des aspergilloses. Plusieurs études ont montré son utilité comme test complémentaire, notamment en cas de suspicion de PCP chez des patients où le recours aux procédures invasives est impossible. [28 ; 55 ; 69]

Pour un cut-off fixé à 31.1 pg/mL, la sensibilité du dosage du β -glucane est de 92.3 %, la spécificité de 86.1 %, la VPP de 61 % et la VPN de 98 %. [69]

La détection de la PCP par ce dosage est meilleure dans la population de patients VIH que dans celle des patients immunodéprimés non VIH. Le taux de β -glucane n'est pas associé au pronostic. [55]

Le dosage de β -glucane semble, à ce jour, le marqueur sérique de PCP le plus fiable cliniquement. [28]

c) S-adénosylméthionine (SAM ou AdoMet)

La S-adénosylméthionine est un intermédiaire biochimique important dans de nombreuses fonctions cellulaires. Tous les organismes - à l'exception de *Pneumocystis jirovecii*, une rickettsie et une espèce d'*Amoeba*- sont capables de synthétiser la SAM à partir d'ATP et de méthionine grâce à la S-adénosylméthionine synthétase.

A cause de cette curiosité biologique, la diminution de la teneur plasmatique en SAM pourrait constituer un marqueur diagnostique de la PCP. [64 ; 65]

De plus, les taux de SAM plasmatiques s'élèvent rapidement après le traitement. La quantité de SAM serait donc corrélée à la charge fongique et à la viabilité de Pj. Ce dosage par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) constituerait ainsi un indicateur de bonne réponse au traitement. [35 ; 64]

Les inconvénients de ce dosage sont tout d'abord son coût élevé (300 \$ par échantillon) et son appareillage spécifique nécessitant une réalisation en laboratoire référent. [65] De plus, comme pour les autres tests sanguins, il ne faut pas négliger le risque d'interférences causées par des infections pulmonaires concomitantes ou des cancers. En effet, 20 % des cas de PCP chez les VIH sont concomitants avec une pneumonie bactérienne ou une tuberculose. [35]

Ce dosage est encore au stade de recherche. Aucune étude comparative avec le dosage de β glucane n'a été réalisée à ce jour.

4. Technique sérologique

La recherche d'anticorps anti-*Pneumocystis* n'est pas utilisée à des fins diagnostiques mais dans un but épidémiologique.

VI - Traitement

1-Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Bactrim®, triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160 mg/800 mg/j) pendant 3 semaines. Chez les patients infectés par le VIH, l'adjonction de corticostéroïdes dans les soixante-douze premières heures du traitement de la PCP réduirait la morbidité et la mortalité en cas de forte hypoxémie. [13 ; 14] Les recommandations américaines proposent le schéma suivant : 40 mg de prednisone deux fois par jour pendant cinq jours, puis réduction à 40 mg une fois par jour les cinq jours suivants et enfin, 20 mg par jour les onze derniers jours.

Les données sont plus contradictoires dans le groupe de patients non-VIH. Le bénéfice des corticostéroïdes n'étant pas nettement démontré, aucune recommandation pour la pratique courante n'a été formulée. [18]

Si la voie IV est nécessaire, on recourt à la méthylprednisolone à une posologie initiale de 75 % de la posologie orale.

Chez les patients très immunodéprimés, il convient d'avoir formellement éliminé une infection concomitante à CMV ou à mycobactéries avant de proposer une corticothérapie qui pourrait sinon s'avérer délétère.

2- Traitements alternatifs

La pentamidine (Pentacarinat®) par voie parentérale est une bonne alternative au TMP-SMX pour le traitement des PCP modérées à sévères. Cependant cette molécule a une mauvaise tolérance (néphrotoxicité, dysglycémie, hépatotoxicité, hyperkaliémie, pancréatite). Les effets indésirables apparaissent chez 71 % des patients et conduisent à l'arrêt du traitement dans 18 % des cas. [18]

D'autres molécules peuvent être utilisées pour traiter les PCP légères à modérées lorsque l'association TMP-SMX ne peut l'être. Les associations clindamycine (Dalacine®) - primaquine d'une part et, dapsons (Disulone®) - TMP d'autre part, ont des efficacités et des toxicités comparables au TMP-SMX. L'atovaquone (Wellvone®) est moins efficace mais mieux tolérée que le TMP-SMX et aussi efficace que la pentamidine. Les différentes options curatives sont résumées dans le tableau 4.

Des études sur l'efficacité de la caspofungine (Cancidas®) dans cette indication sont en cours, les premiers résultats sont plutôt encourageants.

La durée recommandée du traitement de la PCP est de 21 jours chez les VIH et de 14 jours chez les immunodéprimés non VIH quelle que soit la molécule utilisée. Cette durée peut être allongée en l'absence d'amélioration clinique satisfaisante (fort taux d'infestation, réponse clinique faible). [18]

Tableau IV : Traitements de la PCP [18]

Molécule	Dose	Voie	Remarque	EI
1ère intention Triméthoprimé-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)	15-20 mg/kg 75-100 mg/kg/j en 3-4 prises	PO ou IV	CI si allergie aux sulfamides	Cytopénie Réactions cutanées Hépatite, pancréatite Troubles intestinaux Insuffisance rénale, hyperkaliémie Anaphylaxie
Alternatif PCP légère à modérée	Dapsone + Triméthoprimé	100 mg/j 5 mg/kg 3 fois/j	PO CI si déficit en G6PD Réaction croisée possible avec allergie aux sulfamides	Méthémoglobinémie Prurit Fièvre Troubles intestinaux
	Atovaquone	750 mg 2-3 fois/j	PO Repas riche en graisses (↗ BD)	Prurit Fièvre Troubles intestinaux Hépatite
	Clindamycine + Primaquine	600 mg 4 fois /j ou 350-400 mg 4 fois/j 30 mg/j	PO ou IV CI si déficit en G6PD	Prurit Fièvre Neutropénie Troubles intestinaux Méthémoglobinémie
Alternatif PCP modérée à sévère	Pentamidine	4 mg/kg/jour 600 mg/j	IV	Hypotension, arythmie Hyperkaliémie, hypomagnésie, hypocalcémie Insuffisance rénale Pancréatite, hépatite, neutropénie

3- Prophylaxie :

Le traitement prophylactique qu'il soit primaire, nécessaire tant que le taux de CD4 < 200 ou secondaire est basé sur la prise quotidienne de cotrimoxazole (à la dose de 80 mg de triméthoprimé et 400 mg de sulfaméthoxazole par jour).

On peut également utiliser l'association dapsone (50 mg/j) et pyriméthamine (50 mg/semaine) ou l'association d'un aérosol mensuel de pentamidine (300 mg) et de la pyriméthamine (50 mg, 3 jours par semaine) avec de l'acide folique à 25 mg 3 fois par semaine (permettant de diminuer l'effet hématotoxique du traitement). Les différentes options prophylactiques sont répertoriées dans le tableau 5.

Tableau V : Chimio prophylaxie de la PCP [18]

Molécule	Dose	Voie	Commentaires
TMP-SMX	Bactrim® simple : 1 cp/jour	PO	1ère intention
	Bactrim® fort : 3 cp/semaine		Alternatif
Dapsone	50mg 2 fois/j ou 100 mg/jour	PO	CI si déficit en G6PD
Dapsone + pyriméthamine + leucovorine	50 mg/j 50 mg/semaine 25 mg/semaine	PO	CI si déficit en G6PD
Dapsone + pyriméthamine + leucovorine	200 mg/semaine 75 mg/semaine 25 mg/semaine	PO	CI si déficit en G6PD
Pentamidine	300 mg/mois	Aérosols	Administration en décubitus (↗ distribution pulmonaire)
Atovaquone	750 mg 2 fois/j	PO	Repas riches en graisse (↗ BD)

1. Quand instaurer et arrêter une chimio prophylaxie ?

Le taux de T-CD4 permet de cibler les populations à risque accru de PCP chez lesquelles la chimio prophylaxie anti-*Pneumocystis* serait souhaitable. [59] Chez les patients infectés par le VIH, les recommandations préconisent l'administration d'une prophylaxie dès lors que le taux de T-CD4 est inférieur à 200 cellules par microlitre ou en cas de candidose oropharyngée.

Cette chimio prophylaxie peut être interrompue lorsque le taux de T-CD4 est supérieur à 200 cellules par microlitre pendant au moins trois mois. [18]

Ceci est beaucoup moins codifié dans la population d'immunodéprimés non-VIH. ont proposé un taux seuil de T-CD4 à 300 cellules par microlitre. Dès qu'il y a un contexte d'immunosuppression, la prophylaxie anti-*Pneumocystis* doit être envisagée au cas par cas en évaluant le bénéfice par rapport au risque d'effets indésirables parfois importants qu'elle peut générer. Il faut aussi prendre en compte le taux d'attaque de la PCP dans la pathologie considérée. [18 ; 60]

6. Prévention des infections nosocomiales

L'hypothèse d'une transmission interhumaine de *Pneumocystis jirovecii* nécessite la mise en œuvre de procédures préventives afin d'éviter la transmission aérienne dans les structures de soins. Des mesures simples sont à envisager comme par exemple l'isolement de type respiratoire ou la séparation géographique des malades atteints de PCP des patients susceptibles d'être contaminés (immunodéprimés). [19]

Aucune recommandation nationale n'existe à ce jour au sujet de l'isolement respiratoire. En pratique courante, les patients présentant une pneumocystose sont hospitalisés dans une chambre seule pour éviter les cas secondaires. [18]

D. Résistances aux traitements

La biologie moléculaire a permis de mettre en évidence des mutations au niveau des gènes de la DHPS, de la DHFR et du cytochrome b de *Pneumocystis jirovecii*. La DHPS et la DHFR sont les cibles du triméthoprime et du sulfaméthoxazole alors que le cytochrome b est le site d'action de l'atovaquone. Des mutations de la DHPS ont été observées chez des patients en échec prophylactique au TMP-SMX. L'imputabilité de ces mutations dans la résistance aux traitements (curatifs ou préventifs) est encore très controversée. Cette notion pourrait s'avérer utile pour guider la prise en charge des pneumocystoses. [53 ; 60]

IV.MÉTHODOLOGIE

1. Type d'étude : notre étude est rétrospective descriptive.

2. Période d'étude : l'étude s'est déroulée sur une période de (28 ans) allant de 1985 à 2013.

Au total 28 patients dans 4 pays du continent Africain ont été enregistrés (le Sénégal, le Zimbabwe, la Zambie, le Burundi).

3. Collecte des données :

Cette étude est la somme des différentes études sur la question de la pneumocystose en Afrique.

4. Critères d'inclusion : Etaient inclus

- Les publications des cas de pneumocystose sur le continent Africain.
- Les publications des cas de pneumocystose chez les patients présentant une immunodépression due au VIH
- Les patients séropositifs pour le VIH, présentant une symptomatologie pulmonaire persistante malgré une antibiothérapie classique,

5. Critères de non inclusion :

Ne sont pas incluses dans notre étude :

- Les publications des cas de pneumocystose en dehors du continent Africain.
- Les publications des cas de pneumocystose chez les patients présentant une immunodépression non due au VIH (cancers, médicamenteux, iatrogènes ...)

6. Aspects éthiques : dans la littérature, nous n'avons pas trouvé assez de données pour comparer sur le continent Africain mais cette étude permettra de donner un aperçu général de la pneumocystose en Afrique, les principaux symptômes, les moyens diagnostiques, les aspects thérapeutiques et la mortalité. Le droit de la propriété intellectuelle sera respecté en se référant à toutes les données publiées par d'autres auteurs.

V. RESULTATS

Tableau IX: Répartition des patients en fonction des pays

<i>PAYS</i>	<i>effectif</i>
<i>SENEGAL</i>	2
<i>BURUNDI</i>	1
<i>ZAMBIE</i>	4
<i>ZIMBABWE</i>	21
Total	28

Le Zimbabwe avait le plus grand effectif avec 21 patients enregistrés.

Tableau X: Répartition des patients selon la prévalence

<i>PAYS</i>	<i>PREVALENCE</i>
<i>SENEGAL</i>	4,16%
<i>BURUNDI</i>	5%
<i>ZAMBIE</i>	Inconnue
<i>ZIMBABWE</i>	Inconnue

Tableau XI : Répartition des patients selon l'âge

<i>PAYS</i>	<i>AGE</i>		
	[26-35]	[36-50]	> 50
<i>SENEGAL</i>	0	1	1
<i>ZAMBIE</i>	4	0	0
<i>BURUNDI</i>	1	0	0
<i>ZIMBABWE</i>	Inconnue		

La tranche d'âge [26-35] ans était la plus représentée.

Tableau XII : Répartition des patients selon le sexe

<i>PAYS</i>	<i>Sexe</i>	
	Masculin	Féminin
<i>SENEGAL</i>	2	0
<i>ZAMBIE</i>	3	0
<i>BURUNDI</i>	0	1
<i>ZIMBABWE</i>	Inconnue	

Le sexe masculin était le plus représenté au Sénégal et en Zambie.

Tableau XIII : Répartition des patients selon les symptômes

<i>SYMPTOMES</i>	<i>PAYS</i>			
	<i>SENEGAL</i>	<i>ZAMBIE</i>	<i>BURUNDI</i>	<i>ZIMBABWE</i>
<i>FIEVRE</i>	INCONNUE	OUI	OUI	INCONNUE
<i>TOUX SECHE</i>	INCONNUE	NON	OUI	INCONNUE
<i>TOUX PRODUCTIVE</i>	INCONNUE	OUI	NON	INCONNUE
<i>DYSPNEE</i>	INCONNUE	OUI	OUI	INCONNUE
<i>DOULEURS THORACIQUE</i>	INCONNUE	NON	NON	INCONNUE
<i>AMAIGRISSEMENT</i>	INCONNUE	NON	OUI	INCONNUE

La fièvre, la toux et la dyspnée étaient les symptômes les plus fréquents.

Tableau XIV : Répartition des patients selon les signes radiographique pulmonaire

SIGNES RADIOLOGIQUES	PAYS			
	SENEGAL	ZAMBIE	BURUNDI	ZIMBABWE
<i>OPACITES FLOCONNEUSES</i>	INCONNUE	INCONNUE	NON	OUI
<i>PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE</i>	INCONNUE	INCONNUE	NON	NON
<i>PNEUMOPATHIE LOCALISEE</i>	INCONNUE	INCONNUE	NON	NON
<i>MILIAIRE</i>	INCONNUE	INCONNUE	NON	NON
<i>NORMALE</i>	INCONNUE	INCONNUE	NON	NON
<i>INFILTRAT RETICULO- NODULAIRE PERIHILAIRE</i>	INCONNUE	INCONNUE	OUI	NON

L'opacité floconneuse et les infiltrats réticulonodulaires peri- hilaire étaient les signes radiographiques les plus fréquentes.

Tableau XV : Répartition des patients selon le taux de CD4

PAYS	LTCD4	
	200-500	<200
<i>SENEGAL</i>	OUI	OUI
<i>ZAMBIE</i>	INCONNUE	INCONNUE
<i>BURUNDI</i>	INCONNUE	
<i>ZIMBAWE</i>	NON	OUI

Le taux de LTCD4 était inférieur à 200/mm³ dans plusieurs pays.

Tableau XVI: Répartition des patients selon la pratique de LBA et la coloration spécifique

PAYS	LBA et COLORATION
<i>SENEGAL</i>	INCONNUE
<i>ZAMBIE</i>	OUI
<i>BURUNDI</i>	OUI
<i>ZIMBAWE</i>	OUI

Le LBA et la coloration spécifique a été pratiquée dans plusieurs pays.

Tableau XVII: Répartition des patients en fonction du traitement curatif

TRAITEMENT	PAYS			
	Zimbabwe	Zambie	Burundi	Sénégal
<i>TMP-SMX</i>	OUI	OUI	OUI	INCONNUE
<i>DAPSONE</i>	NON	OUI	NON	INCONNUE
<i>ATOVAQUONE</i>	NON	NON	NON	INCONNUE
<i>CLINDAMYCINE</i>	NON	NON	NON	INCONNUE
<i>PENTAMIDINE</i>	NON	NON	NON	INCONNUE
<i>PRIMAQUINE</i>	NON	NON	NON	INCONNUE
<i>CASPOFUNGINE</i>	NON	NON	NON	INCONNUE

Le TMP-SMX a été utilisé comme traitement curatif dans plusieurs pays.

Tableau XVIII: Répartition des patients selon l'évolution de la maladie

EVOLUTION	PAYS			
	Zimbabwe	Zambie	Burundi	Sénégal
<i>DECES</i>	2	1	1	INCONNUE
<i>PURPURA GENERALISEES</i>	0	1	0	INCONNUE
<i>ERUPTION CUTANEE</i>	0	1	0	INCONNUE
<i>SYNDROME DE STEVEN-JOHNSON</i>	0	1	0	INCONNUE
<i>SYNDROME DE LYELL</i>	0	0	0	INCONNUE

L'évolution était marquée par la survenu de 2 cas de décès.

Tableau XIX: Répartition des patients en fonction de l'utilisation des corticoïdes

<i>CORTICOÏDES</i>	<i>PAYS</i>			
	Zimbabwe	Zambie	Burundi	Sénégal
<i>VOIE ORALE</i>	8	0	1	NON
<i>VOIE INJECTABLE</i>	0	1	0	NON

Les corticoïdes par voie orale ont été les plus utilisés.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Limites et difficultés rencontrées

Comme pour toute étude rétrospective notre travail comporte des limites .C'est ainsi que des difficultés d'ordre général ont été notifiées :

- ✓ Manque de données sur la PCP sur le continent Africain.
- ✓ L'accès difficile aux publications sur la PCP en Afrique.
- ✓ Le manque de certains paramètres essentiels dans les publications ;
- ✓ Le manque d'informatisation de la base de données dans certaines publications ;

Evolution de la prévalence, Afrique rapport mondial

Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida | 2012

À l'échelle mondiale, 34 millions [31,4 – 35,9 millions] de personnes vivaient avec le VIH à la fin de l'année 2011. Selon les estimations, 0,8 % des adultes âgés entre 15 et 49 ans dans le monde entier vit avec le VIH bien que les circonstances de l'épidémie qui pèsent sur les pays et les régions continuent de varier considérablement.

L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus gravement touchées avec près d'1 adulte sur 20 (4,9 %) vivant avec le VIH, ce qui représente 69 % des personnes vivant avec le VIH dans le monde. La prévalence régionale de l'infection à VIH est près de 25 fois plus élevée en Afrique subsaharienne qu'en Asie mais environ 5 millions de personnes vivent avec le virus dans l'ensemble de l'Asie du Sud, du Sud-Est et de l'Est.

Après l'Afrique subsaharienne, les régions les plus fortement touchées sont les Caraïbes, l'Europe de l'Est et l'Asie centrale, où 1 % des adultes vivait avec le VIH en 2011.

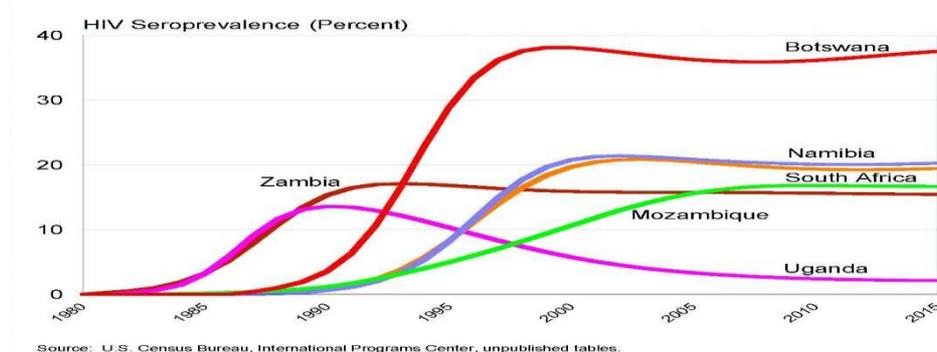


Figure 24 : séroprévalence du VIH en Afrique

Les pneumocystoses, contrairement à ce que l'on pourrait croire, sont rares en Afrique alors que le sida y est particulièrement fréquent.

L'Afrique sub-saharienne, qui représente un peu plus de 10% de la population mondiale, héberge plus de 25 millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA, soit deux tiers du total mondial. Les infections pulmonaires opportunistes sont des causes majeures de morbidité et de mortalité parmi les adultes infectés par le VIH dans ce sub-continent.

*La prévalence de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* va en augmentant, par suite à la fois d'une amélioration de la reconnaissance de ses traits caractéristiques cliniques et radiographiques et d'interventions de diagnostic agressives ; le résultat du traitement reste toutefois médiocre dans la plupart des pays.[3]*

On a postulé initialement que la faible fréquence de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP), récemment nommée pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP), chez les adultes porteurs de complications pulmonaires liées au SIDA en Afrique sub-saharienne était attribuable à la rareté de ce microorganisme comme pathogène local ; ultérieurement, toutefois, la mise en évidence d'une prévalence élevée de PJP chez les nourrissons africains infectés par le VIH, relatée par Graham,² devrait avoir écarté cette notion. Toutefois, on ne sait pas si la prévalence de la PJP parmi les adultes a effectivement augmenté au cours des 10 dernières années ou bien si l'infection était présente pendant toute la période mais simplement pas non diagnostiquée. Ce qui a nettement changé récemment, c'est la prise de conscience des caractéristiques cliniques et radiologiques de la maladie et la façon d'utiliser les moyens de diagnostic appropriés ainsi que les examens de laboratoire pour le diagnostic.

1. Données socio démographiques

1. Age

La pneumocystose survient chez les sujets ayant généralement plus de 26 ans. Comme dans notre étude nous avons retrouvé dans littérature des âges moyens correspondants à ceux de l'adulte compris entre [26-35] ans.

2. Sexe

Dans notre étude on a remarqué que la pneumocystose était fréquente chez les hommes surtout dans les séries sénégalaises, Zambiennes et Burundaises.

La différence de sexe n'a pas été déterminée dans les publications.

2. Données cliniques :

Sans discussion, la clé du diagnostic de la PJP est un tri soigneux des patients devant subir des examens complémentaires en vue du diagnostic.

La fièvre, la toux et la dyspnée sont les principaux symptômes dans la pneumocystose.

Elles ont été retrouvées chez la plupart de nos malades.

3. Données des examens complémentaires :

Le lavage broncho-alvéolaire et la coloration spécifiques étaient les examens complémentaires les plus utilisés dans notre étude pour confirmer le diagnostic de la pneumocystose devant les signes cliniques et les anomalies radiologiques.

Au Kenya, par exemple, parmi 51 patients infectés par le VIH et sélectionnés pour bronchoscopie et lavage en raison d'anomalies du cliché thoracique et d'une bacilloscopie négative, 19 (37%) s'avèrent atteints de PJP grâce à la coloration au bleu de toluidine ou aux tests d'anticorps immunofluorescents. [20] Par l'usage des mêmes critères, 32 de 83 patients (39%) avaient une PJP en Ouganda. [77] Un taux légèrement plus faible de prévalence (33%) a été signalé au Zimbabwe par Malin et coll., qui ont rétréci les critères de sélection en y ajoutant le manque de réponse à un traitement à la pénicilline. [46]

Virtuellement, chez tous les adultes dans la région sub-saharienne où le diagnostic de PJP est finalement retenu, la présomption initiale était la TP, vu l'ubiquité de celle-ci dans la région. On n'a pas encore déterminé la technique de diagnostic de choix dans les pays sub-sahariens ; celle-ci peut varier d'un endroit à l'autre. La bronchoscopie accompagnée de lavage broncho-alvéolaire (BAL) et occasionnellement la biopsie transbronchique, l'expectoration provoquée et l'expectoration spontanément émise peuvent toutes être utilisées pour le diagnostic de la PJP, mais leurs avantages respectifs n'ont pas été déterminés. Nous avons remarqué en Tanzanie que la bronchoscopie et le BAL ajoutaient peu au diagnostic de routine des maladies pulmonaires et n'étaient pas des interventions de « haute priorité ». [25] A l'opposé, au Rwanda, Batungwanayo et coll. ont trouvé que la bronchoscopie était utile pour l'évaluation des patients infectés par le VIH et atteints d'une maladie pulmonaire d'étiologie indéterminée. [9] Il est certain que s'il y a lieu de recourir à la bronchoscopie, elle

devrait être précédée par une expectoration provoquée et réalisée exclusivement dans les services disposant d'un laboratoire de haute qualité pour le traitement des échantillons qui doit comporter la culture.

1. Données thérapeutiques :

1. Traitement curatif

On considère généralement que le CTX est le traitement de choix pour les patients atteints de PJP en Afrique ; toutefois, en raison de la rareté de la maladie, les données sur les résultats du traitement sont limitées et aucune étude n'a évalué l'efficacité de régimes alternatifs comme la pentamidine ou la clindamycine associée à la primaquine. Le TMP-SMX a été effectivement utilisé comme traitement curatif dans plusieurs pays dans notre étude.

Mais, les auteurs d'une grande étude au Malawi, ont signalé que les résultats du traitement de la PJP avec des fortes doses de CTX étaient « peu satisfaisants ».[12] Tous les patients référés pour lavage en raison d'une suspicion de PJP au Kenya ont été mis au départ sous CTX avant l'examen et on n'a pas noté de différences entre les taux de mortalité de ceux chez qui l'infection par *P. jirovecii* était démontrée par comparaison avec ceux atteints d'une quelconque autre maladie.[20] Les problèmes inhérents au traitement empirique de la suspicion de pneumocystose sont amplifiés chez les nourrissons en raison des difficultés diagnostiques ; ils sont discutés par Graham² dans un article accompagnant celui-ci. Le suivi à long terme des patients chez qui la PJP a été diagnostiquée a été soit inadéquat soit non rapporté.

Dans notre série, les corticostéroïdes sont donnés en routine comme adjuvants aux patients infectés par le VIH, atteints de PJP et souffrant d'hypoxie et la voie orale était la plus utilisée.

Une caractéristique frappante de la PJP associée au SIDA en Afrique et dans d'autres régions du monde en développement a été la fréquence élevée de la co-infection par *M. tuberculosis*; celle-ci s'étale de 25% à 80% selon une étude.[39] En théorie, les infections combinées augmentent les taux de mortalité sauf si les deux pathogènes sont correctement identifiés et valablement traités ; ceci ne semble pas avoir été le cas, curieusement, chez les patients atteints de cette double infection en provenance d'Afrique du Sud.[56]

2. Prévention

Comme mentionnés plus tôt, des essais couronnés de succès de prophylaxie par le CTX ont été menés chez les patients atteints d'infection VIH dans quelques rares pays d'Afrique sub-saharienne ; la justification de ces études reposait sur les prémices que l'antibiotique visait toute une série de pathogènes bactériens et parasitaires communs (sauf *P. jirovecii* qui était considéré comme peu fréquent). Aujourd'hui, toutefois, vu le nombre croissant de travaux documentant la PJP chez les sujets infectés par le VIH, une utilisation plus élargie du CTX se voit davantage justifiée.

VII. CONCLUSION

La pneumonie à *Pneumocystis* reste une infection opportuniste grave pouvant survenir chez tous les patients immunosupprimés.

La pneumocystose, initialement très rare, a vu son incidence exploser dans les années 80 avec la survenue de l'épidémie causée par le VIH.

Dès lors, les études sur son agent pathogène - *Pneumocystis jirovecii* - se sont multipliées dans le monde pour dévoiler les secrets de cette infection.

Actuellement, les données de la pneumocystose chez les patients infectés par le VIH ne sont pas fréquentes en Afrique.

Ce qui entraîne la sous-estimation de sa prévalence sur le continent.

La PCP au cours du VIH est généralement très létale du fait qu'elle survient pour la plupart à un stade tardif, chez des malades aux conditions socio-économiques modestes et pouvant évoluer dans la plupart des cas vers la mort.

Le retard à la consultation, la non-disponibilité des traitements anti-retroviraux sont hélas les raisons de la mortalité élevée parmi ces patients.

Aussi, la prévention et le traitement précoce de ces affections, ainsi que l'accès aux anti-retroviraux contribueraient très certainement à réduire la mortalité chez les malades infectés par le VIH des pays en développement.

VIII. RECOMMANDATIONS :

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations ci-après :

⇒ **Aux autorités sanitaires et politiques de chaque pays Africain**

- ↳ La mise en place d'une politique nationale de lutte contre la PCP (facteurs favorisants).
- ↳ L'octroi de matériels endoscopiques aux CHU, aux hôpitaux régionaux et aux centres de santé de références pour un dépistage précoce.
- ↳ La création d'un pool dynamique multidisciplinaire associant médecins, radiologues, chirurgiens et anesthésistes-réanimateurs dans la prise en charge des infections opportunistes d'une façon générale et celui de la PCP d'une façon particulière.
- ↳ Multiplier les centres de dépistage volontaire.
- ↳ Renforcer des campagnes de prévention de l'infection par le VIH
- ↳ Développer les moyens de diagnostic et thérapeutique des infections opportunistes.

⇒ **Aux professionnels de la santé des pays Africain**

- ↳ La pratique systématique de la radiographie pulmonaire avec LBA et colorations spécifiques (Gomori Grocott, Giemsa,) gazométrie, si nécessaire chez tous patients séropositifs pour le VIH, présentant une symptomatologie pulmonaire persistante malgré une antibiothérapie classique.
- ↳ La référence à temps dans une structure spécialisée tout cas de PCP.
- ↳ Faire un bon counseling avant tout traitement ARV et renforcer l'éducation thérapeutique pour garantir une meilleure observance
- ↳ Renforcer les compétences pour une bonne prise en charge des infections opportunistes et une utilisation rationnelle des médicaments ARV

IX. REFERENCES

1. **Aliouat-Denis MC, Chabé M, Demanche C, Aliouat EM, Viscogliosi E, Guillot J, Delhaes L, Dei-Cas E.** *Pneumocystis* species, co-evolution and pathogenic power. *Infect Genet Evol* (2008) 8, 708-726
2. **Aliouat-Denis CM, Martinez A, Aliouat EM, Pottier M, Gantois N, Dei-Cas E.** The *Pneumocystis* life cycle. *MemInst Oswaldo Cruz.* (2009) 104(3), 419-426
3. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1996;** 55 (1): 1-11. Examine les moyens d'adapter le guide USPHS/IDSA aux besoins des pays en développement.
4. **Anna Martinez et al.,** Ploidy of Cell-Sorted Trophic and Cystic Forms of *Pneumocystis carinii*
5. **Arcenas RC, Uhl JR, Buckwalter SP, Limper AH, Crino D, Roberts GD, Wengenack NL.** A real-time polymerase chain reaction assay for detection of *Pneumocystis* from bronchoalveolar lavage fluid. *DiagnMicrobiol Infect Dis* (2006) 54, 169-175
6. **Aubry P, Touze J.E.** **Pneumocystose au cours du sida.** Cas cliniques en Médecine Tropicale. La Duraulière édit, mars 1990, pp. 167-168. ;
7. **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, 655-661
8. **Barbosa J, Bragada C, Costa-de-Oliveira S, Ricardo E, Rodrigues AG, Pina-Vaz C.** A new method for the detection of *Pneumocystis jirovecii* using flow cytometry. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* (2010) 29, 1147-1152
9. **Batungwanayo J, Taelman H, Lucas S, et al.** Pulmonary disease associated with the human immunodeficiency virus in Kigali, Rwanda. A fiberoptic bronchoscopic study of 111 cases of undetermined etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1591-1596.
10. **Beard CB, Roux P, Nevez G, Hauser PH, Kovacs JA, Unnasch TR, Lundgren B.** Strain typing methods and molecular epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia. *Emerg Infect Dis* (2004) 10, 1729-1735
11. **Breton G.** **Syndromes de reconstitution immune.** *Réanimation* (2009) 18, 294-300
12. **Breton G.** **Syndromes de reconstitution immune : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques.** *Med Mal Infect* (2007) 37, S2-S5

13. **Briel M, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC.** Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Infect Dis* (2005) 5, 101-108
14. **Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H.** Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* (2006) 3, CD006150
15. **Borie R, Camuset J, Bodart L, Cadranel J.** Aggravation d'une pneumocystose latente après mise en route d'une trithérapie anti-VIH. *Rev Mal Respir* (2006) 23, 69-72
16. **Calderon EJ, Varela JM, Medrano FJ et al.** Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in southern Spain. *Clin Microbiol Infect* (2004) 10, 673-676
17. **Carinii A.** Formas de eschizogonia do *Trypanozomalewisi*. *Commun Soc Med Sao Paulo* (1910) 16, 204
18. **Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O.** *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* (2010) 24, 107-138
19. **Chabé M, Nevez G, Totet A, Fréalle E, Delhaes L, Aliouat EM, Dei-Cas E.** Transmission de *Pneumocystis*. *J Mycol Med* (2009) 19, 276-284
20. **Chakaya J M, Bili C, Ng'ang'a L, et al.** *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV/AIDS patients at an urban district hospital in Kenya. *East Afr Med J* 2003; 80: P30-P35.
21. **Chagas C.** Nova tripanozomia zehumana : estudo sobre a morfologia e o evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiologico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* (1909) 1, 159-218
22. **Country totals available at WHO/UNAIDS/UNICEF, Towards Universal Access: Scaling Up Priority HIV/AIDS Interventions in the Health Sector, Progress Report, June 2008:** <http://www.who.int/hiv/pub/2008progressreport/en/index.html>
23. **Cushion MT.** Review *Pneumocystis*: unraveling the cloak of obscurity. *Trends Microbiol* (2004) 12(5), 243-249
24. **Cushion MT, Walzer PD, Smulian AG, Linke MJ, Ruffolo JJ, Kaneshiro ES, Stringer JR.** Letters to the editor terminology for the life cycle of *Pneumocystis carinii*. *Infect Immun* (1997) 65(10), 4365
25. **Daley C L, Mugusi F, Chen L L, et al.** Pulmonary complication of HIV infection in Dar es Salaam, Tanzania. Role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 105-110.
26. **De Boer MGJ, Bruijnesteijn van Coppenraet LES, Andre Gaasbeek A, Berger SP,**

- Gelinck LBS, Van Houwelingen HC, Van DenBroek P, Kuijper EJ, Kroon FP, Vandenbroucke JP.** An outbreak of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia with 1 predominant genotype among renal transplant recipients: interhuman transmission or a common environmental source? *Clin Infect Dis* (2007) 44, 1143–114
27. **Delanoë P, Delanoë M.** Sur les rapports des kystes de carinii du poumon des rats avec le *Trypanosoma lewisi*. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* (1912) 155, 658-660
28. **Del Bono V, Mularoni A, Furfaro E, Delfino E, Rosasco L, Miletich F, Viscoli C.** Clinical evaluation of a (1,3)- β -D-Glucan assay for presumptive diagnosis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in immunocompromised patients. *Clinical and Vaccine Immunology* (2009) 16 (10), 1524-1526
29. **Delmas MC, Schwoebel V, Heisterkamp SH, Downs AM, Ancelle-Park RA, Brunet JB.** Recent trends in *Pneumocystis carinii* pneumonia as AIDS-defining disease in nine European countries. *J AIDS* (1995) 9, 74-80
30. **Dumoulin A, Mazars E, Seguy N, Gargallo-Viola D, Vargas S, Cailliez JC, Aliouat EM, Wakefield AE, Dei-Cas E.** Transmission of *Pneumocystis carinii* disease from immunocompetent contacts of infected hosts to susceptible hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2000) 19, 671-678
31. **Durand-Joly I, Chabé M, Soula F, Delhaes L, Camus D, Dei-Cas E.** Molecular diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*. *FEMS Immunol Med Microbiol* (2005) 45, 405-410
32. **Fisk D. T., Meshnick S., Kazanjian P.H.** *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *CID*, 2003, 36, 70-78.
33. **Girard PM, Katlama C et Pialoux G.** VIH, 6e Ed. Douin, Paris 2003.
34. *Global total available at WHO/UNAIDS/UNICEF, Towards Universal Access: Scaling Up Priority HIV/AIDS Interventions in the Health Sector, Progress Report, September 2009: <http://www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/>.
35. **Helweg-Larsen J.** S-adenosylmethionine in plasma to test for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* (2003) 361, 1237.
36. **Höcker B, Wendt C, Nahimana A, Tönshoff B, Hauser PM.** Molecular evidence of *Pneumocystis* transmission in pediatric transplant unit. *Emerg Infect Dis.* (2005) 11(2), 330-332
37. **Hoover DR, Graham NM, Bacellar H et al.** Epidemiologic patterns of upper respiratory illness and *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. *Am Rev Respir Dis* (1991) 144, 756-759

38. **Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML.** Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* (2000) 30(Suppl 1), S5-S14
39. **Khot PD, Fredricks DN.** PCR-based diagnosis of human infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* (2009) 7(10), 1201-1221
40. **Kohju E.** Evaluation of a Real-Time PCR assay for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. *Kurume Med J* (2008) 55, 55-62
41. **Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J.** *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* (1984) 100, 663-671
42. **Kovacs JA, Ng VL, Masur H, Leoung G, Hadley WK, Evans G, Lane HC, Ognibene FP, Shelhamer J, Parrillo JE.** Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med* (1988) 318(10), 589-593
43. **Libertin C, Woloschak G, Wilson WR, Smith TF.** Analysis of *Pneumocystis carinii* cysts with a fluorescence-activated cell sorter. *J Clin Microbiol* (1984) 20(5), 877-880
44. **Lubis N, Baylis D, Short A, Stebbing J, Teague A, Portsmouth S, Bower M, Nelson M, Gazzard B.** Prospective cohort study showing changes in the monthly incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Postgrad Med J* (2003) 79, 164-166
45. **Magne D, Angoulvant A, Botterel F, Bouges-Michel C, Bougnoux ME, Bouree P, Brun S, Chochillon C, Cornet M, Dannaoui E, Datry A, Dunand J, Galeazzi G, Lebuissou A, Sarfati C, Roux P.** Réseau pneumocystose francilien : bilan de cinq années de surveillance (2003-2007). *J Mycol Med* (2009) 19, 290-293
46. **Malin A., Gwanzura L., Klein S. et al.** *Pneumocystis carinii* pneumonia in Zimbabwe. *Lancet*, 1995, 346, 1258-1261. n° 39-octobre 95
47. **May T, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, Lewden C, Chene G.** Mortalité 2005. *Med Mal Infect* (2005) 35(suppl2), S28-S30
48. **Miller RF, Ambrose HE, Wakefield AE.** *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* DNA in immunocompetent health care workers in contact with patients with *P. carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol* (2001) 39(11), 3877-3882
49. **Miller RF, Evans HER, Copas AJ, Cassell JA.** Climate and genotypes of *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Microbiol Infect* (2007) 13(4), 445-448
50. **Montes-Cano MA, Chabe M, Fontillon-Alberdi M, De laHorra C, Respaldiza N, Medrano FJ, Varela JM, Dei-Cas E, Calderon EJ.** Letters to the editor. Vertical

transmission of *Pneumocystis jirovecii* in humans. *Emerg Infect Dis* (2009) 15(1), 125-127

51. **Morris A.** Is there anything new in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia? Changes in *P. jirovecii* pneumonia over the course of the AIDS epidemic. *Clin Infect Dis* (2008) 46, 634-636
52. **Morris A, Beard CB, Huang L.** Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii*. *Microbes Infect* (2002) 4, 95-103
53. **Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, Huang L, Beard CB, Kaplan JE.** Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia. *Emerg Infect Dis*(2004) 10(10), 1713-1720
54. **Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L.** Epidemiology and clinical significance of *Pneumocystis* colonization. *J Infect Dis* (2008) 197, 10-17
55. **Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Yara S, Higa F, Ohtsuki Y, Fujita J.**
Clinical utility of serum β -D-Glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Intern Med* (2009) 48, 195-202.
56. **Orlovic D, Kularatna R, Rerraz V, Smego R A Jr.** Dual pulmonary infection with *Mycobacterium tuberculosis* and *Pneumocystis carinii* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 289–294.
57. **Radhi S, Travis A, Ukwu1 M, Saleh S, Morris A.** Outcome of HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia in hospitalized patients from 2000 through 2003. *BMC Infect Dis* (2008) 8, 118-127
58. **Robberts FJL, Liebowitz LD, Chalkley LJ.** Polymerase chain reaction detection of *Pneumocystis jirovecii* : evaluation of 9 assays. *Diagn Microbiol Infect Dis* (2007) 58, 385-392
59. **Roblot F, Godet C, Kauffmann C, Tattevin P, Boutoille D, Besnier JM, Hauet T, leGERICCO.** Facteurs favorisant de la pneumocystose (PPC) chez les malades immunodéprimés non infectés par le VIH. *J Mycol Med* (2009) 19, 285-289
60. **Rodriguez M, Fishman JA.** Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* (2004) 17(4), 770-782
61. **Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, Vincent F, Bollee G, Roux P, Azoulay E.** Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation* (2010) 19, 327-338
62. **Ruffolo J.J., 1994.** *Pneumocystis carinii* cell structure. In: Walzer, P.D. (Ed.), *Pneumocystis carinii*

63. **Sing A, Schmoltdt S, Laubender RP, Heesemann J, Sing D, Wildner M.** Seasonal variation of *Pneumocystis jirovecii* infection: analysis of underlying climatic factors. *ClinMicrobiolInfect* (2009) 15, 957-960
64. **Skelly MJ, Hoffman J, Fabbri M, Holzman RS, Clarkson AB Jr, Merali S.** Sadenosylmethionine concentrations in diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet*(2003) 361, 1267-1268
65. **Skelly MJ, Holzman RS, Merali S.** S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*(2008) 46, 467-471
66. **Stéphanie AVENEL**(2011). **Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* : d'une analyse épidémiologique locale à l'introduction d'un nouvel outil moléculaire de diagnostic.** Thèse de doctorat non publiée, UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I.
67. **Stringer JR.** *Pneumocystis carinii*: What is it, exactly? *ClinMicrobiol Rev* (1996) 9(4), 489-498
68. **Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE.** A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* (2002) 8(9), 891-896
69. **Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, Ishizaka A.** Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. *Chest* (2007) 131, 1173- 1180
70. **Thomas CF Jr, Limper AH, M.D.** Review article Medical progress *Pneumocystis* Pneumonia. *N Engl J Med* (2004) 350, 2487-2498
71. **Thomas Jr CF, Limper AH.** *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350(24):2487—98.
72. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**
73. **Vanhems P, Hirschel B, Morabia A.** Seasonal incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* (1992) 339, 1182
74. **Varela JM, Regordan C, Medrano FJ, Respaldiza N, De la Horra C, Montes-Cano MA, Calderon EJ.** Climatic factors and *Pneumocystis jirovecii* infection in southern Spain. *ClinMicrobiol Infect* (2004) 10, 770-772
75. **Wakefield EA, Guiver L, Miller RF, Hopkin JM.** DNA amplification on induced sputum samples for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* (1991) 337, 1378-1379
76. **Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, Grant AD, Miller RF.** Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985–2006. *Clin Infect Dis* (2008) 46, 625-633

- 77. Worodria W, Okot-Nwang M, Yoo S D, Aisu T.** Causes of lower respiratory infection in HIV-infected Ugandan adults who are sputum AFB smear-negative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 117–123.
- 78. Yao N.A., Ngoran N., de Jaureguiberry J.P., Bérard H., Jaubert D.** Immunodépression et infections pulmonaires. *Bull . Soc. Path. Exot.*, 2002, 95, 257-261.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce que s'y passe ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à compromettre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !