
UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-114

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

en Pneumologie

par

Hakim ALAMI

né le 15/07/1990 à Le Mans

Présentée et soutenue publiquement le 02/10/2018

**Pneumocystose et transplantation pulmonaire : épidémiologie
et impact de la chimioprophylaxie et de la corticothérapie
adjuvante dans une cohorte rétrospective multicentrique**

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Dr Agathe DELBOVE

Abréviations

ABM : Agence de biomédecine

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AVK : Anti-vitamine K

BG : (1-3)- β -D-Glucane

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CD4/CD8 : Clusters de différenciations lymphocytaire 4/8

CEPRO : Comité d'évaluation des protocoles de recherche observationnelle, organisme de la Société française de pneumologie

CMV: Cytomégalovirus

ECIL: European conference on infections in leukaemia

FiO₂: Fraction inspirée de dioxygène

GNEDS : Groupe nantais d'éthique dans le domaine de la santé

GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease, score de gravité du patient BPCO en 4 stades, le stade IV étant le plus sévère

GVH : Graft-versus-host, réaction du greffon contre l'hôte

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

ICD9 : International classification of diseases, ninth revision, version américaine de la Classification internationale des maladies 9ème édition

ISHLT: International society for heart and lung transplantation

NEJM: New England Journal of Medicine

NFS : Numération formule sanguine

OR : Odds ratio

PaO₂ : Pression partielle artérielle en dioxygène

PCP : Pneumocystose pulmonaire, Pneumocystis pneumonia

PCR : Polymerase chain reaction

PNN : Polynucléaires neutrophiles

qPCR : PCR quantitative

R-CHOP14 : Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone, tous les 14 jours

SIDA : Syndrome d'immunodéficience humaine

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

Sommaire

I- A propos de <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1
A- GENERALITES	1
1) Historique	1
2) Description de l'agent pathogène	1
3) Mode de transmission	3
4) Colonisation	3
5) Facteurs de risque de PCP	5
6) Description clinique, biologique et radiologique.....	10
7) Diagnostic microbiologique	15
8) Co-infections.....	21
9) Chimio prophylaxie	21
10) Traitement curatif	25
11) Corticothérapie adjuvante.....	27
B- PNEUMOCYSTIS JIROVECII ET TRANSPLANTATION PULMONAIRE	28
1) Transplantation pulmonaire : généralités	28
2) <i>Pneumocystis jirovecii</i> chez le patient transplanté pulmonaire	31
II - Matériel et méthodes (cf. protocole, Annexe XX)	32
A- PATIENTS	32
B- DEFINITION DE LA PCP	33
C- CRITERE DE JUGEMENT	34
1) Critère de jugement principal.....	34
2) Critères de jugement secondaires	34
D- CODAGE DES DONNEES.....	35
E- RECUEIL DES DONNEES	35
F- ETHIQUE	35
G- ANALYSE STATISTIQUE	35
III- Résultats	37
A- DIAGRAMME DE FLUX	37
B- DONNEES GENERALES (TABLE 1)	38
1) Caractéristiques globales	38
2) Comorbidités	40
3) Immunosuppression.....	41
C- CARACTERISTIQUES DE LA PNEUMOCYTOSE.....	41
1) Prophylaxie primaire et secondaire	41
2) Diagnostic biologique de PCP	42

3) Co-infections	43
4) Traitement curatif anti-PCP.....	43
5) Défaillances d'organes	44
D- <i>EVOLUTION</i>	45
1) Mortalité globale.....	45
2) VEMS	45
E- <i>ANALYSE UNIVARIEE ET MULTIVARIEE</i>	46-
IV- Discussion	48
A- <i>INTERET DE L'ETUDE</i>	48
1) Données d'incidence	48
2) Données générales.....	48
3) Données sur la pneumocystose	49
B- <i>FORCES ET LIMITES</i>	53
III- Conclusion de thèse	55
IV- Bibliographie.....	56
V- Annexes	64
A- <i>LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT</i>	64
B- <i>CRF</i>	66
C- <i>LISTE DES INVESTIGATEURS</i>	70
D- <i>AVIS DU GROUPE NANTAIS D'ETHIQUE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE</i>	71
E- <i>PROTOCOLE</i>	73
VI- Remerciements.....	93
VII- Validation du jury.....	94

I- A propos de *Pneumocystis jirovecii*

A- Généralités

1) Historique

Pneumocystis est un agent pathogène mis en évidence la première fois par le Dr Chagas en 1909 au cours d'un travail portant sur des cochons. Il est initialement décrit comme une nouvelle forme de trypanosome. Le docteur Carinii fit la même découverte sur des poumons de rats en 1910 (1). Ce microorganisme est par la suite nommé *Pneumocystis carinii* par les docteurs Delanoë à l'Institut Pasteur à Paris en 1912. Il est classé en tant que protozoaire et donc parasite (2).

Le travail de séquençage d'ARN ribosomal du Dr Edman (3) (San Francisco, California, USA) permet en 1988 de classer ce germe dans la famille des champignons après analyse phylogénétique.

Pneumocystis carinii sp. hominis, est un agent pathogène touchant spécifiquement l'espèce humaine. Il est renommé *Pneumocystis jirovecii* en l'honneur du parasitologue Tchèque Otto Jirovec ayant été le premier à mettre en évidence ce germe chez l'humain en 1952 dans un orphelinat (4).

L'acronyme « PCP », désignant initialement *Pneumocystis carinii*, demeure actuellement avec le changement de nomenclature. Il désigne désormais *Pneumocystis pneumonia*, la pneumocystose pulmonaire.

2) Description de l'agent pathogène (5,6)

Pneumocystis, comme son histoire le montre, touche de nombreuses espèces animales. Il est reconnu qu'il existe des différences génétiques entre les différentes formes touchant les différents hôtes. *P. jirovecii* est donc une anthroponose, avec pour seul hôte l'espèce humaine.

Les détails des phases de son cycle sont encore mal connus (Figure 1(3)). Il existe plusieurs formes extracellulaires macroscopiques principales. Les kystes matures

mesurent 8 à 10 µm et sont présents en proportion 1/10 par rapport aux trophozoïtes. Le kyste mature contient 8 microkystes se libérant à la surface du pneumocyste en trophozoïtes de 1 à 4 µm dans l'alvéole pulmonaire. Celui-ci évolue en prékyste en 3 phases distinctes.

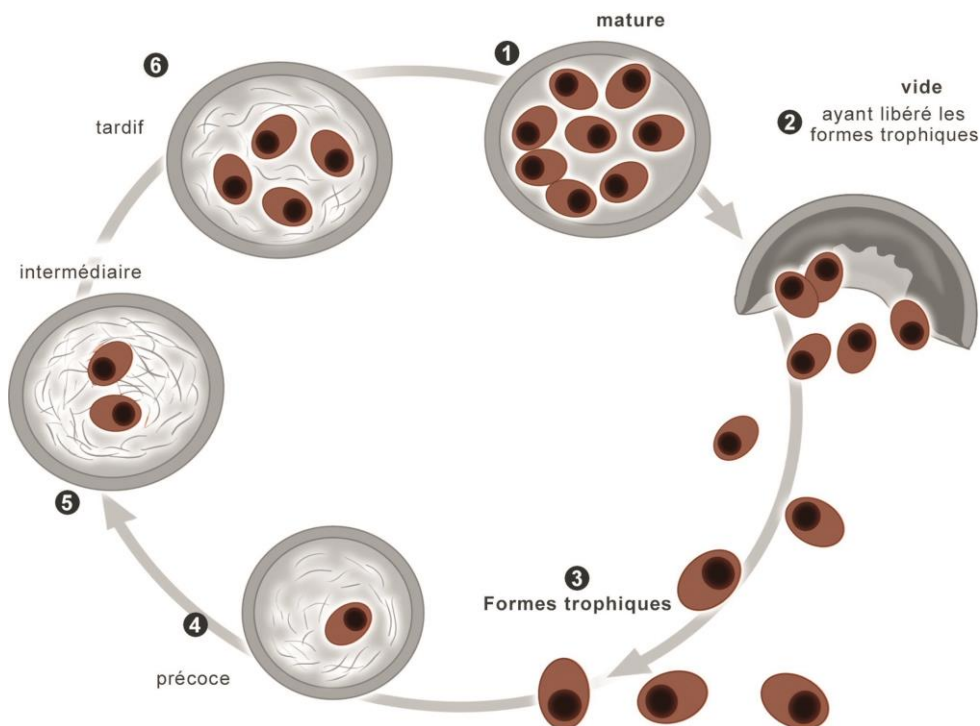


Figure 1 – Cycle de *pneumocystis jirovecii* (3).

La structure principale de la paroi de la forme kystique de *P. jirovecii* est composée majoritairement de polymères de glucose de forme β (1-3) glucane, structure pouvant être utilisée pour le diagnostic biologique indirect de la PCP (cf.§ I-A-7-d).

P. jirovecii adhère à la paroi des pneumocytes de type I, et de façon plus minoritaire aux pneumocytes de type II dans l'alvéole pulmonaire, via les protéines de l'hôte (surtout fibronectine et vitronectine). Le pathogène adhérant à la paroi alvéolaire entraîne chez l'hôte une réponse immunitaire majeure avec production de cytokines pro inflammatoires et présence dans l'alvéole de polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T, principalement CD8+, et macrophages. Les proportions cellulaires varient en fonction du type d'immunodépression sous-jacente de l'hôte. La production par les pneumocytes de type II de surfactant, phospholipide tensioactif, est réduite. La réaction inflammatoire alvéolaire et la diminution du surfactant sont les principales causes du dommage alvéolaire dans la PCP.

3) Mode de transmission

La transmission est interhumaine, et aéroportée.

En se basant sur des données reportées sur les modèles animaux de transmission aérienne, Choukri *et al.* (7) prouvent en 2010 ce mode de transmission chez l'Homme. Ils réalisent des prélèvements d'échantillon d'air chez 19 patients hospitalisés pour PCP. L'ADN de *P. jirovecii* est retrouvé dans 15/19 cas (79,8%) à 1 mètre de distance du patient avec une concentration diminuant avec la distance du prélèvement d'air par rapport au patient. Douze des dix-neuf cas (33,3%) avaient des prélèvements d'air positif jusqu'à 8 mètres de distance. Les prélèvements d'air chez des sujets contrôles étaient négatifs.

Le risque de transmission entre patients immunodéprimés est réel, comme l'atteste l'étude de Wintenberger (4) *et al.* publiée en 2017. Entre Mai 2014 et Mars 2015, 10 patients greffés d'organe solide hospitalisés pour une PCP ont été inclus et comparés à un groupe contrôle. Des prélèvements respiratoires ont confirmé la PCP, avec génotypage moléculaire des souches. Six des patients porteurs de PCP pendant cette période avaient les mêmes souches de *P. jirovecii*, aucun dans le groupe-contrôle. L'étude retrouve pour ces cas groupés des périodes où les patients ont été hospitalisés dans les mêmes services, confirmant le risque de transmission interhumaine directe entre patients immunodéprimés.

Ces travaux suggèrent l'intérêt d'un isolement respiratoire des patients souffrant de PCP pour éviter l'aéroportage des patients et du personnel soignant.

4) Colonisation

a) Historique

Le concept de colonisation est relativement récent avec des études montrant des patients asymptomatiques immunocompétents ou immunodéprimés porteurs sains temporaires de *P. jirovecii*.

L'étude de Nevez (5) *et al.* est une des premières études à montrer cette colonisation chez des patients séropositifs et séronégatifs pour le VIH. Quatorze patients ont eu des lavages broncho-alvéolaires positifs par PCR à *P. jirovecii* avec un suivi médian de 8,6

mois sans développer de PCP. Parmi eux, un patient était séropositif et sous chimioprophylaxie, 8 patients immunodéprimés par une hémopathie maligne, transplanté rénal ou sous corticoïdes. On dénote aussi parmi ces patients colonisés à *Pneumocystis* un patient asthmatique non traité et un patient diabétique.

Une étude réalisée en 2001 (6), retrouve une colonisation fréquente chez des soignants sains. *P. jirovecii* recherché par PCR dans des examens de crachats induits ou par lavement de nez était retrouvé chez 4/17 des soignants travaillant avec des patients séropositifs pour le VIH, et chez 1/9 des soignants d'autres services. Le suivi médian de 98 mois n'a montré aucun cas de pneumocystose. La colonisation est donc possible chez le sujet sain.

b) Pronostic

Cette colonisation aurait une influence péjorative sur la fonction respiratoire des patients immunodéprimés.

Morris *et al.* (7) ont étudié la colonisation chez 68 patients BPCO de tous stades subissant une résection ou une transplantation pulmonaire, les comparant à un groupe contrôle de 44 patients transplantés pulmonaires pour une autre cause (mucoviscidose ou pneumopathie infiltrante diffuse). *P. jirovecii* était retrouvé chez 36,7% des patients classés GOLD IV contre 5,3% des patients GOLD inférieurs. Comparé au groupe contrôle, le principal facteur de risque de colonisation était la BPCO GOLD IV avec un Odds Ratio à 7,3 (IC95% 2,4-22,4 ; $p=0,001$), de même qu'avoir un VEMS et un rapport de Tiffeneau bas. Le rôle de *P. jirovecii* comme facteur aggravant ou reflet de la bronchopathie sévère n'est pas tranché.

c) Patients VIH et BPCO

Les patients tabagiques VIH seraient plus à risque de développer un trouble ventilatoire obstructif que les non-VIH tabagiques (8). Dans une cohorte de 1014 patients VIH et 713 patients contrôles (9) le VIH était un facteur de risque indépendant de développer une BPCO après ajustement sur l'âge et le tabac (OR 1,47 ; IC95% : 1,01-2,13 ; p=0,04).

Ces mêmes patients VIH seraient plus à risque d'être colonisés par *P. jirovecii*. Morris *et al.* (10) ont étudié de manière prospective une cohorte de 42 patients séropositifs pour le VIH sans signe clinique de PCP. Une recherche de *P. jirovecii* était réalisée par crachats induits et lavages buccaux. Onze patients sur quarante-deux (26,2%) étaient colonisés par ce germe. La chimioprophylaxie était un facteur protecteur. Les patients colonisés, après ajustement sur le tabagisme avaient un VEMS et un rapport de Tiffeneau statistiquement inférieurs aux malades non colonisés, notamment rapport de Tiffeneau <0,7 avec un OR à 8,8 (OR 1,3-59,8 ; p=0,03). La concentration de *P. jirovecii* n'était pas associée à l'importance de l'atteinte respiratoire fonctionnelle.

5) Facteurs de risque de PCP

La PCP est une maladie opportuniste qui survient chez des patients immunodéprimés. Plusieurs types d'immunodépression exposent à la PCP.

a) Patients VIH

L'histoire du VIH et celle de la pneumocystose sont intimement liées. Une recrudescence de pneumocystose apparaît à Los Angeles (Californie, USA) dans les années 1980. Le rapport du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) du 5 juin 1981 est un des points de départ de la découverte du rétrovirus (11).

« In the period October 1980-May 1981, 5 young men, all active homosexuals, were treated for biopsy-confirmed *Pneumocystis carinii* pneumonia at 3 different hospitals in Los

Angeles, California. Two of the patients died. All 5 patients had laboratory-confirmed previous or current cytomegalovirus (CMV) infection and candidal mucosal infection. [...] The occurrence of pneumocystosis in these 5 previously healthy individuals without a clinically apparent underlying immunodeficiency is unusual. [...] All the above observations suggest the possibility of a cellular-immune dysfunction related to a common exposure that predisposes individuals to opportunistic infections such as pneumocystosis and candidiasis. [...] »

L'immunodépression induite par le VIH, notamment la lymphopénie touchant les T-CD4, est un facteur de risque majeur d'infection opportuniste. La PCP est la plus fréquente d'entre elles (12).

Une étude prospective parue en 1990 (13) retrouvait une incidence de PCP de 10,1% pour un suivi de 48 mois sur une cohorte de 1665 patients VIH non SIDA (syndrome d'immunodéficience acquis) et ne prenant pas de chimioprophylaxie. L'incidence était aux USA de 29,9/1000 patients-années entre 1994 et 1997 dans la publication de Buchacz *et al.* (12).

Le principal facteur de risque de développer une PCP chez un patient séropositif est son taux sanguin circulant de lymphocytes CD4. Le cut-off historique de 200 lymphocytes CD4/mm³ provient notamment de l'étude de Phair *et al.* (13) qui retrouvait sur sa cohorte de 1665 patients sans chimioprophylaxie un risque relatif à 4,9 (IC95% : 3,1-8,0 ; p<0,001) en cas de taux de CD4 circulants $\leq 200/\text{mm}^3$.

Cette incidence a chuté dans les pays développés grâce à l'arrivée des antirétroviraux, permettant de restaurer une immunité et d'avoir un taux de lymphocytes CD4 circulant $> 500/\text{mm}^3$, ou au moins $> 200/\text{mm}^3$. La même publication de Buchacz *et al.* (12) retrouvait une chute importante de cette incidence de PCP chez les patients séropositifs qui était de 3,9/1000 patients-années entre 2003 et 2007 aux USA, vraisemblablement grâce à l'apparition des antirétroviraux et de la chimioprophylaxie. L'étude de Walzer *et al.* (14) notait que 77,3% des épisodes de PCP survenaient en l'absence de prophylaxie.

La majorité des études sur la PCP portent donc sur les patients séropositifs pour le VIH. D'autres types d'immunodépression exposent au risque de survenue de PCP.

De nombreuses autres situations exposent à la PCP. Parmi 116 patients consécutifs non-VIH contractant une PCP entre 1985 et 1991 à la Mayo Medical Center (Rochester, Minnesota, USA) dans l'étude de Yale *et al.* (15), 90,5% était sous corticothérapie à dose médiane de 30 mg/j d'équivalent prednisone. La durée médiane de corticothérapie était de 12 semaines mais la PCP se développait en moins de 8 semaines chez 25% de ces malades. Dans cette même étude, les pathologies sous-jacentes favorisant la PCP étaient une hémopathie pour 30,2% des cas, une transplantation d'organe solide pour 25%, une maladie inflammatoire chronique pour dans 22,4% des cas, une tumeur solide dans 12,9%, et enfin dans 9,5% d'autres pathologies.

i) Traitements immunosuppresseurs

La majeure partie des traitements immunosuppresseurs et des chimiothérapies sont potentiellement en cause dans la survenue de PCP.

La corticothérapie, d'autant plus qu'associée à d'autres immunosuppresseurs, joue un rôle particulier dans la survenue de PCP.

Sur une cohorte rétrospective de 180 patients (16) traités pour une granulomatose avec polyangéite, les 11 cas de PCP survenaient chez des patients traités par corticoïdes en association avec un autre immunosuppresseur (azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide).

Plusieurs *case report* rapportent aussi une association entre la survenue de PCP chez des patients suivis pour un syndrome de Cushing sévère et traité. Ce cas publié dans le Lancet en 2006 (17) portait sur une jeune femme de 26 ans traitée par métyparone et kétoconazole pour un Cushing induit par sécrétion inappropriée d'ACTH par hyperplasie des surrénales. L'hypercorticisme non médicamenteux induit donc lui aussi un potentiel risque de développer une PCP.

Le taux circulant de CD4 est aussi marqueur de susceptibilité pour la PCP chez le patient non-VIH. Le travail de Messiaen *et al.* (18) publié en 2016 étudiait des cas de PCP chez patients non-VIH en reprenant les données de 14 études avec mesure du taux circulant de lymphocytes CD4. Près de 74% des malades avaient un taux de CD4 circulant

< 200/mm³. Cette donnée est en faveur du rôle de CD4 circulant sur la survenue de PCP, même si l'association paraît moins forte que chez les patients séropositifs pour le VIH. Les recommandations internationales de 2017 de la polyarthrite rhumatoïde préconisent une prophylaxie chez ces patients avec un taux de CD4 <200/mm³ ou lymphopénie <0,5G/L (19).

La PCP peut survenir chez ces patients à tous stades du traitement immunosuppresseur. Une majoration de risque de survenue de PCP est décrite à la restauration immunitaire. Dans l'étude de Wu et al. (20), 41 cas de PCP survenant en situation de restauration immunitaire ont été répertoriés dans la littérature jusqu'en Octobre 2003. Ceux-ci survenaient plus particulièrement avec la diminution de l'immunodépression, notamment la phase de baisse de posologie journalière de glucocorticoïdes. Dans cette étude, 28 PCP survenaient chez des patients séronégatifs pour le VIH. Une augmentation du taux circulant de lymphocytes CD4 était observée en parallèle de la survenue de PCP. Ces données sont en accord avec le rôle majeur supposé de l'inflammation dans l'infection pulmonaire à *P. jirovecii*.

ii) Autres maladies prédisposantes

En ce qui concerne les hémopathies, les pathologies les plus pourvoyeuses de PCP sont les leucémies aiguës, lymphomes et leucémies lymphoïdes chroniques (21).

Les greffes de cellules souches représentent aussi un sur risque de PCP notamment en l'absence de prophylaxie. L'intensité de l'immunodépression chimio-induite influence le risque de PCP (22). Sur 149 enfants traités pour leucémie aiguë lymphoblastique, 22% des patients recevant une chimiothérapie comprenant 4 molécules dont la cytarabine développait une PCP, contre 2 à 5% des patients recevant une chimiothérapie ne comprenant qu'une à trois molécules sans cytarabine.

Les maladies inflammatoires chroniques traitées par glucocorticoïdes et autres immunosuppresseurs sont classiquement à risque de PCP. Certains auteurs retrouvent un risque majoré en fonction de la pathologie inflammatoire sous-jacente (23). Dans cette cohorte de 75 patients sous corticoïdes hospitalisés pour lupus érythémateux diffus, polymyosite ou dermatopolymyosite, 7 ont développé une PCP. L'incidence mesurée était de 1,7% chez les patients suivis pour un lupus contre 37,5% chez ceux suivis pour une polymyosite ou dermatopolymyosite.

L'immunodépression induite par les cancers est à risque de PCP, surtout quand il y a un traitement par chimiothérapie et/ou corticothérapie. Une étude rétrospective de 1991 (24) incluait 587 patients suivis pour tumeur encéphalique dans un centre spécialisé à New-York. Dix patients, soit 1,57%, ont développé une PCP, dont 90% sur tumeur gliale de haut grade, tous traités par glucocorticoïdes depuis une durée médiane de 10 mois.

Certaines immunodépressions primaires ont été décrites comme pourvoyeuses de PCP, notamment dans des *case report* de pédiatrie. On peut citer pour exemples le syndrome d'hyper IgM lié à l'X (25), le syndrome d'hyper IgE (26), l'hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfance (27).

La transplantation d'organe solide est, par le biais de sa profonde immunodépression médicamenteuse, largement pourvoyeuse de PCP. Son incidence est difficile à évaluer et varie beaucoup en fonction de l'organe transplanté, du type d'immunosuppression, sa durée, et de la présence ou non d'une chimioprophylaxie. La PCP surviendrait chez 5 à plus de 25% des patients transplantés d'organe solide sans chimioprophylaxie (28). Elle a été mieux décrite chez les patients transplantés rénaux, du fait de la fréquence largement supérieure de cette transplantation comme le montre le rapport français du 31/12/2015 de l'Agence de la Biomédecine (29) qui rapportait 36 729 patients porteurs de greffon rénal, contre 183 porteurs de greffons cœur-poumons et 1899 porteurs de greffons pulmonaires (30). Le risque de survenue de PCP est classiquement décrit supérieur dans les 6 mois suivants la transplantation d'organe solide, période où l'immunosuppression est la plus forte. Ce risque semble cependant persister au long cours comme le souligne le travail de Gordon et al. (31) qui montre que 36% des PCP de sa cohorte sont survenues après la première année suivant la transplantation, même si ce risque est 8 fois supérieur dans la première année.

c) Immunocompétents

La PCP, infection opportuniste, ne touche habituellement pas les patients immunocompétents. Cependant, quelques cas isolés ont été rapportés en 1991 (32) et 1993 (31) chez des patients sans facteur d'immunodépression retrouvé.

6) Description clinique, biologique et radiologique

Les descriptions des épisodes de PCP chez les patients séropositifs et séronégatifs pour le VIH diffèrent.

a) Chez le patient VIH

La description classique est celle du patient VIH. La découverte de la PCP permet dans de nombreux cas de faire le diagnostic d'infection par le VIH. Dans l'étude de Fei et al.(32), 23% des PCP diagnostiquées permettent le diagnostic d'infection par le VIH.

Les symptômes sont aspécifiques. L'étude de Kovacs et al. (38) publiée en 1984 retrouvait chez les patients hospitalisés pour PCP et séropositifs une fièvre dans 81% des cas, une toux dans 81% des cas, productive dans 23% des cas, des frissons dans 26% des cas, une dyspnée dans 68% des cas, des douleurs thoraciques dans 23% des cas, évoluant depuis une durée médiane de 28 jours.

Les signes radiographiques standards retrouvent un infiltrat interstitiel bilatéral dans 94% des cas. La PCP entraîne parfois la survenue d'un pneumothorax qui peut exceptionnellement être bilatéral (Figure 2) (33).

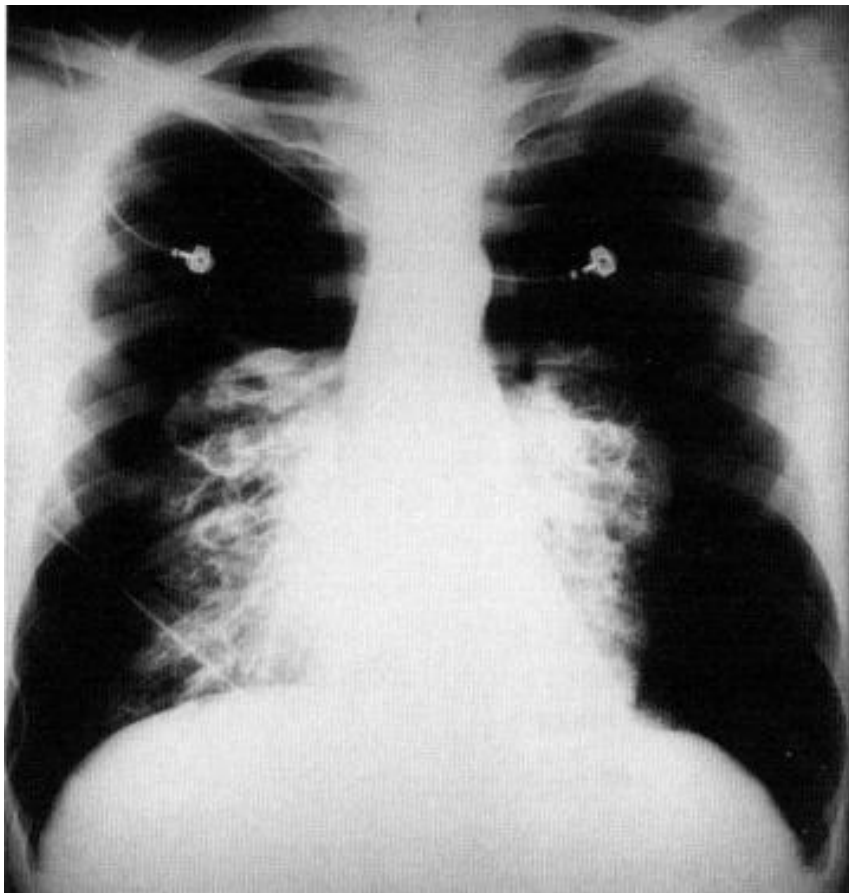


Figure 2 : Radiographie thoracique de face retrouvant une hyperclarté périphérique bilatérale en faveur d'un pneumothorax bilatéral avec rétraction pulmonaire au hile (33).

Au scanner thoracique haute résolution, les signes évocateurs de PCP sont le verre dépoli diffus ou prédominant dans les parties supérieures des poumons, associé ou non à des réticulations et petites lésions kystiques (34). Les lésions kystiques peuvent entraîner des pneumothorax et pneumomédiastins comme décrit précédemment. Il existe classiquement un respect d'une bande de parenchyme périphérique (Figure 3).



Figure 3 (39) : Scanner thoracique sans injection, coupe axiale, fenêtre parenchymateuse. A : opacités en verre dépoli. B : bande de parenchyme pulmonaire sain périphérique.

Dans cette étude de 2003 (34) analysant 19 scanners de PCP sur 30 malades séropositifs avec moins de 200 CD4 circulants/mm³, la sensibilité du scanner était de 100%, la spécificité de 83,3%, valeur prédictive positive de 90,5% et négative de 100%. Aucune PCP n'a été mise en évidence chez les patients chez qui le scanner n'était pas suggestif de PCP d'après ces signes. La figure 4 (34) illustre un scanner typique de PCP chez le patient VIH avec des opacités en verre dépoli diffus.

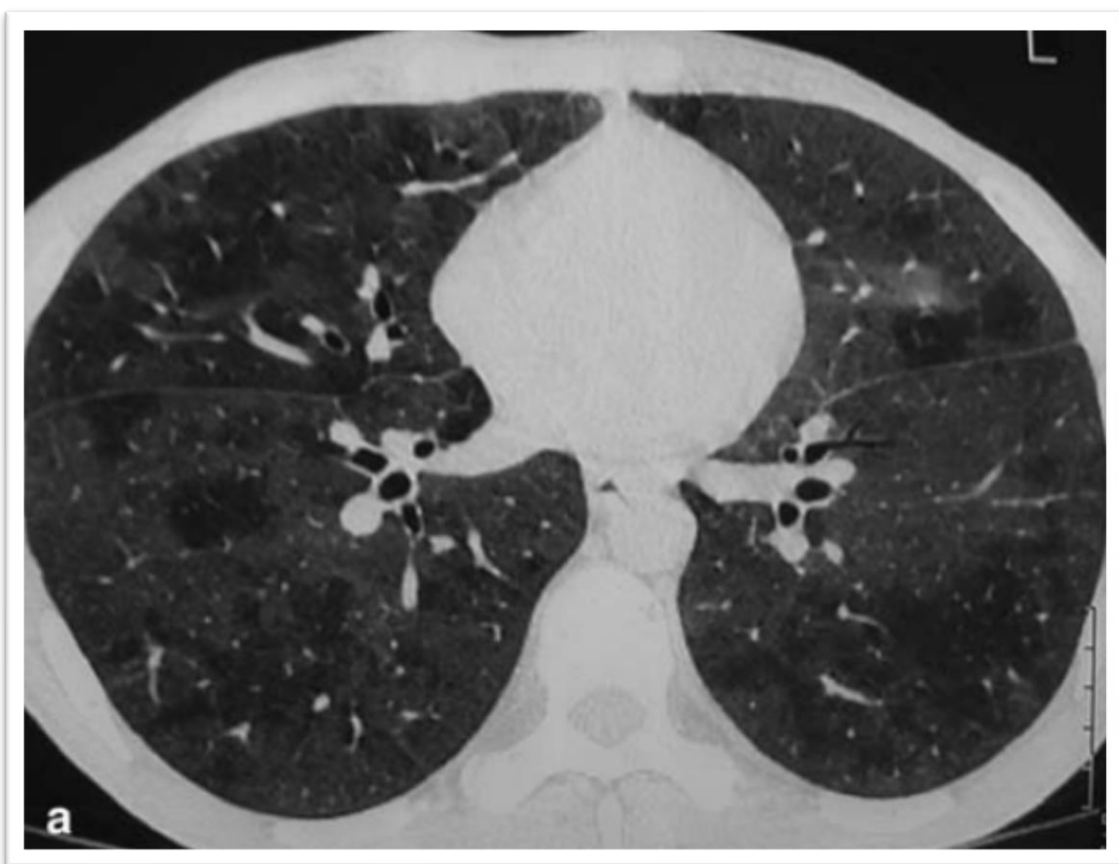


Figure 4 (34) : Scanner thoracique sans injection, coupe axiale, fenêtre parenchymateuse, montrant un aspect typique de PCP du patient VIH avec des opacités dites en verre dépoli diffuses et bilatérales.

Sur le plan biologique, les patients séropositifs développant une PCP ont majoritairement des lymphocytes CD4 circulant inférieurs à 200/mm³.

Le lavage broncho-alvéolaire permet le diagnostic de certitude. La formule cytologique médiane est la suivante (35) : macrophages 45%, lymphocytes 31%, et surtout polynucléaires neutrophiles (PNN) bas < 10%. L'étude de Limper *et al.* (36) sur 19 LBA de patients séropositifs retrouvait elle aussi une formule de LBA avec une faible part de PNN à 2,3% en médiane.

Sur le plan pronostic, la mortalité d'une PCP chez un patient VIH est élevée. L'étude de Walzer *et al.* (14) portant sur 547 épisodes de PCP chez le VIH à Londres entre 1985 et 2006 retrouvait une mortalité globale 9,7% à 16,9% en fonction de la période étudiée. Les facteurs de risque de mortalité en analyse multivariée dans cette étude était l'âge avancé (OR 1,54 ; IC95% : 1,11–2,23 ; p= 0,011), la récurrence (OR 2,27 ; IC95% : 1,14-4,52 ; p=0,019), une hypoxémie sur la gazométrie artérielle (OR 0,70 ; IC95% : 0,60–0,81 ; p=

0,001), la présence de comorbidités (OR 3,93 ; IC95% : 1,77–8,72 ; p= 0,001), la présence de sarcome de Kaposi pulmonaire (OR 6,95 ; IC95% : 2,26–21,37 ; p=0,001).

b) Chez le patient non-VIH

Selon un travail de 2014 (37) recensant les PCP en France, 321 des 544 patients n'étaient pas porteurs du VIH, soit 59% des cas. La mortalité chez ces patients non-VIH apparaît nettement supérieure avec 27% contre 4% de mortalité ($p < 0,00001$) dans ce même travail.

Les patients atteints de PCP non-VIH présentent des différences dans la présentation clinique, radiologique ainsi que dans le profil de LBA.

La clinique de ces patients est plus aiguë que les patients VIH. La médiane de durée de symptômes avant diagnostic était de 4 jours pour des patients cancéreux, contre 14 chez les patients VIH (38).

Les signes scannographiques (38) sont décrits selon trois modèles:

- Le modèle A : opacités en verre dépoli diffus de distribution panlobulaire, démarquée des zones saines par un septum interlobulaire,
- Le modèle B : opacités en verre dépoli diffus de distribution inhomogène,
- Le modèle C : association d'opacités en verre dépoli et de condensations.

Les patients VIH avaient dans cette étude 100% de modèle B. Les patients non-VIH avaient les modèles A, B, et C respectivement dans 5%, 48% et 48% des cas. Il y avait donc des condensations pulmonaires uniquement chez les patients non-VIH.

Le respect de la bande de poumon sain périphérique était plus fréquent chez les patients séropositifs (Figure 3).

En ce qui concerne les données du LBA, les patients non-VIH ont classiquement des charges fongiques inférieures aux patients VIH. L'étude de Limper *et al.* (36) retrouvait en examen direct après coloration de Grocott $27,3 \times 10^3$ kystes/mL chez les VIH contre $1,9 \times 10^3$ kystes/mL chez les non VIH ($p < 0,0001$). La formule du LBA est elle aussi différente

avec une part plus faible de PNN chez les patients VIH avec 2,3% contre 18,5% chez les non-VIH (p=0,001) (36).

c) Formes extra-pulmonaire

Il existe d'exceptionnelles formes extra-pulmonaires d'infection à *P. jirovecii*.

Ce travail de 1997 réalisé par une équipe de San Francisco (Californie, USA) répertoriait 90 cas de pneumocystose extra-pulmonaires survenant chez des patients VIH comme non-VIH (39). Ils surviennent dans la majorité des cas dans un contexte de PCP concomitante ou récente. Les sites touchés sont extrêmement variables et potentiellement multiples comme cette liste non exhaustive en témoigne : atteinte de l'oreille, oculaire, ganglionnaire, thymique et splénique, moelle osseuse, système nerveux central, gastro-intestinale, hépatique, thyroïdienne...

Ces atteintes extra-pulmonaires disséminées sont généralement de moins bon pronostic en dehors des atteintes limitées à l'œil ou l'oreille.

7) Diagnostic microbiologique

a) Culture

Une des caractéristiques de *P. jirovecii* est qu'il n'est pas cultivable en pratique clinique à ce jour. Une équipe de Cologne (Allemagne) (40) a montré en 2014 qu'il pouvait être cultivé grâce à un système complexe nommé CuFi-8 cells et détecté par PCR quantitative. Cette technique n'est pas utilisée en routine.

Son diagnostic biologique passe donc par des examens directs ou indirects.

b) Examen direct

L'examen direct microscopique se fait à partir de prélèvements respiratoires. L'obtention d'expectoration peut être spontanée, idéalement aidée par manœuvres de

kinésithérapie respiratoire. Elle peut aussi être induite par nébulisation de sérum salé iso ou hypertonique, potentiellement compliquée de bronchospasme. Des lavages oropharyngés peuvent aussi être réalisés. La technique la plus sensible est le lavage broncho-alvéolaire. Les colorations les plus utilisées à ce jour sont celles de Grocott-Gomori contenant du nitrate d'argent qui teinte en noir la paroi des kystes (Figure 5 (3)), le bleu de toluidine, la coloration de Giemsa qui peut détecter toutes les formes du pneumocyste, ou l'immunofluorescence qui utilise des anticorps monoclonaux spécifiques d'antigènes de *P. jirovecii* (41). L'Immunofluorescence (Figure 6 (3)) reste un Gold standard pour comparer les différentes méthodes diagnostics même si elle est critiquée (42).

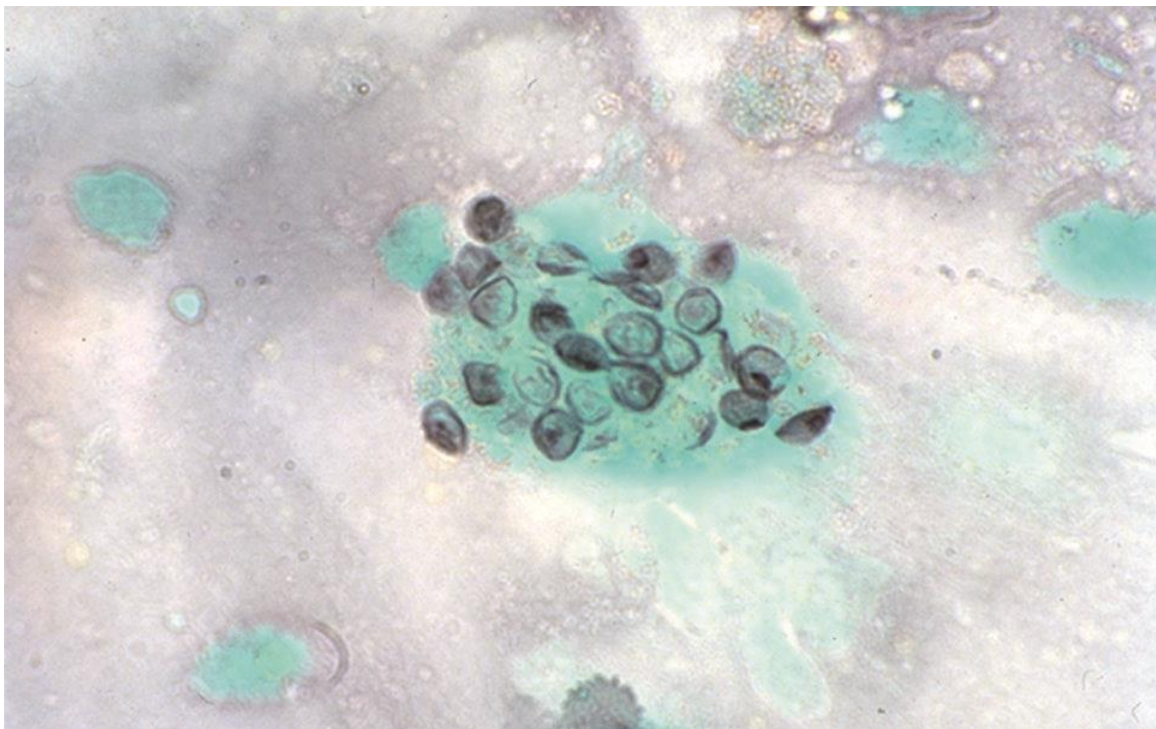


Figure 5 - (3) Kystes de *P. jirovecii* colorés en noir par la coloration de Grocott-Gomori.

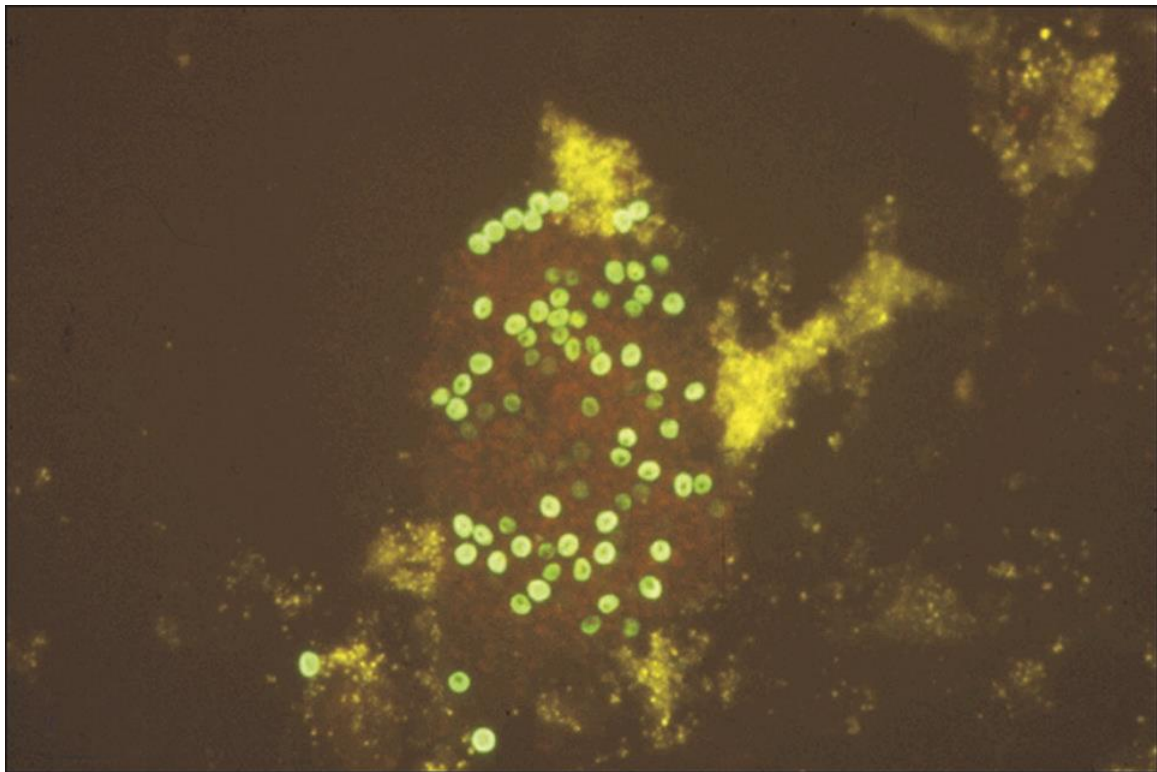


Figure 6 - (3) Kystes *P. jirovecii* colorés en vert par immunofluorescence.

Ces techniques diagnostiques sont dépendantes de l'expérience du biologiste et peuvent manquer de sensibilité notamment dans les PCP moins riches en *P. jirovecii* comme c'est le cas pour les PCP du non-VIH.

c) PCR, "nested-PCR", et PCR quantitative

Les techniques d'amplification ADN par PCR sur prélèvements respiratoires ont permis d'augmenter la sensibilité du test diagnostique. Les cibles sont multiples (41). La méta-analyse de Fan *et al.* (43) analysant 16 études confirme la qualité de cette technique. Elle retrouvait pour la PCR dans le LBA une sensibilité de 98,3%, une spécificité de 91,0%, un rapport de vraisemblance positif à 10,894 et négatif à 0,018.

Les "nested-PCR", qui utilisent plusieurs couples d'amorce pour permettre d'amplifier l'ADN, ont montré leur supériorité aux techniques de PCR classiques. Tia *et al.* (44) ont montré pouvoir détecter *P. jirovecii* dans des dilutions plus importantes qu'avec une PCR classique.

La PCR quantitative (qPCR) est aussi performante. L'étude de Huggett *et al.* (45) recherchant *P. jirovecii* dans 62 LBA de patients VIH ayant une PCP retrouvait une sensibilité de 98% et une spécificité 96%. Elle permet de quantifier *P. jirovecii* et donc potentiellement de différencier colonisation et infection. Faire cette différence à l'aide de cette qPCR implique de définir des seuils quantitatifs. Il demeure des "zones grises", valeurs de qPCR comprenant des patients ayant une PCP et patients simplement colonisés. La valeur prédictive positive de diagnostic de PCP est retrouvée de 98% (IC95% : 89,6-100%) pour une valeur seuil de 1450 pathogènes/mL sans permettre de faire la différence entre infection et colonisation entre 1000 et 1450 pathogènes/mL (46). L'équipe de Dortmund d'Unnewehr publiait en 2016 des données similaires (47) avec 5/24 (20,8%) des patients ayant un résultats de qPCR dit "faiblement positif" et une immunofluorescence négative avaient une PCP clinique. A noter qu'aucun cas de PCP n'était retrouvé en cas de qPCR négative dans le LBA.

Le LBA demeure le prélèvement de choix pour faire un diagnostic direct de PCP. Cette technique est cependant invasive, non réalisable chez tous les malades et plus coûteuse que des prélèvements de type examen d'expectorations induites ou lavages oropharyngés. Le travail de Van Halsema *et al.* (48) recherchait *P. jirovecii* en qPCR. Cette étude retrouvait une sensibilité de 60% (27/45) pour l'examen des expectorations, 47% (9/19) pour le lavage oropharyngé, et 50% (12/24) pour l'examen sanguin. Ces résultats étaient meilleurs en cas d'examen réalisé <48h après le début du traitement avec une sensibilité de 80% (8/10) pour le lavage oropharyngé et 57% (8/14) sur les prélèvements sanguins, et enfin 88% (14/16) en cas de test combiné sanguin/lavage oropharyngé <48h après l'initiation du traitement. A noter l'absence de faux-positif dans cette étude. Un diagnostic par méthode non invasive est donc clairement possible, même s'il perd en sensibilité. Ce travail éclaire aussi sur le fait que la sensibilité des tests diagnostiques directs diminue au fur et à mesure qu'un traitement curatif est introduit, diminuant la charge fongique.

d) (1-3)-β-D-Glucane (BG)

Comme décrit précédemment, la paroi de *P. jirovecii* est faite de polysaccharides dont le BG. Celui-ci peut être recherché dans le sérum ou le LBA pour diagnostiquer une

PCP. Différentes études ont montré une sensibilité allant de 90-100% et une spécificité de 88-96% pour le BG dans le sang en fonction du kit utilisé et de la population (49,50).

Certains auteurs ont essayé de différencier colonisation et infection à l'aide du BG sérique. Tasaka *et al.* (51) ont retrouvé des valeurs significativement supérieures du BG sérique en cas d'infection comparativement aux colonisations, avec même une valeur prédictive positive de 0,925 pour un seuil de 33,5 pg/mL.

D'autres ont essayé de le doser dans le LBA. L'étude de Rose *et al.* (52) montre des résultats décevants avec une trop faible reproductivité du BG dans le LBA. L'étude de Damiani *et al.* (53) suppose un intérêt pour différencier colonisation et infection en utilisant le BG dans le LBA. Il n'y avait pas de différence significative du BG dans le LBA en cas de colonisation et en cas d'absence de *P. jirovecii* ($p=0,21$).

La principale limite du BG est qu'il n'est pas spécifique de *P. jirovecii* mais bien présent dans la paroi d'autres champignons comme *Aspergillus spp*, *Candida spp*, *Fusarium sp* etc. Le BG est aussi parfois faussement positif en cas de bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* (54), avec certaines membranes d'hémodialyse, certaines préparations d'albumine, d'immunoglobulines intraveineuses, de produits sanguins labiles ou avec l'association intraveineuse d'amoxicilline-acide clavulanique. Il existe aussi certaines descriptions de faux-négatifs en lien avec l'utilisation récente d'azithromycine ou pentamidine (55).

Comme il est proposé dans les recommandations 2016 de l'European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), l'intérêt du BG sérique est surtout sa valeur prédictive négative qui est entre 98,5 et 98,9% avec une prévalence de PCP de 20%, et >94% en cas de prévalence de PCP à 50%. Ceci permet d'affirmer avec un grade de recommandation A-II l'absence de PCP en cas de BG négatif dans le sang (56).

e) Autres

Certains prélèvements invasifs ont été évalués comme les biopsies pulmonaires par voie endoscopique ou chirurgicale, mais très peu utilisés car potentiellement pourvoyeurs de complications sévères.

D'autres tests ont été ou sont évalués pour diagnostiquer la PCP de manière non invasive. On peut citer la recherche de la glycoprotéine majeure de surface (Msg) dans le sang, une des protéines les plus abondantes de *P. jirovecii*. Cette technique n'a pas fait la preuve de son utilité diagnostic en routine à ce jour (41).

f) Recommandations

La figure 7 représente l'arbre décisionnel de diagnostic proposé par l'ECIL en 2016 pour les patients d'hématologie (56). Celui-ci décrit une conduite à tenir diagnostic en fonction de la possibilité ou non de réaliser un LBA, des résultats de BG, qPCR et d'immunofluorescence.

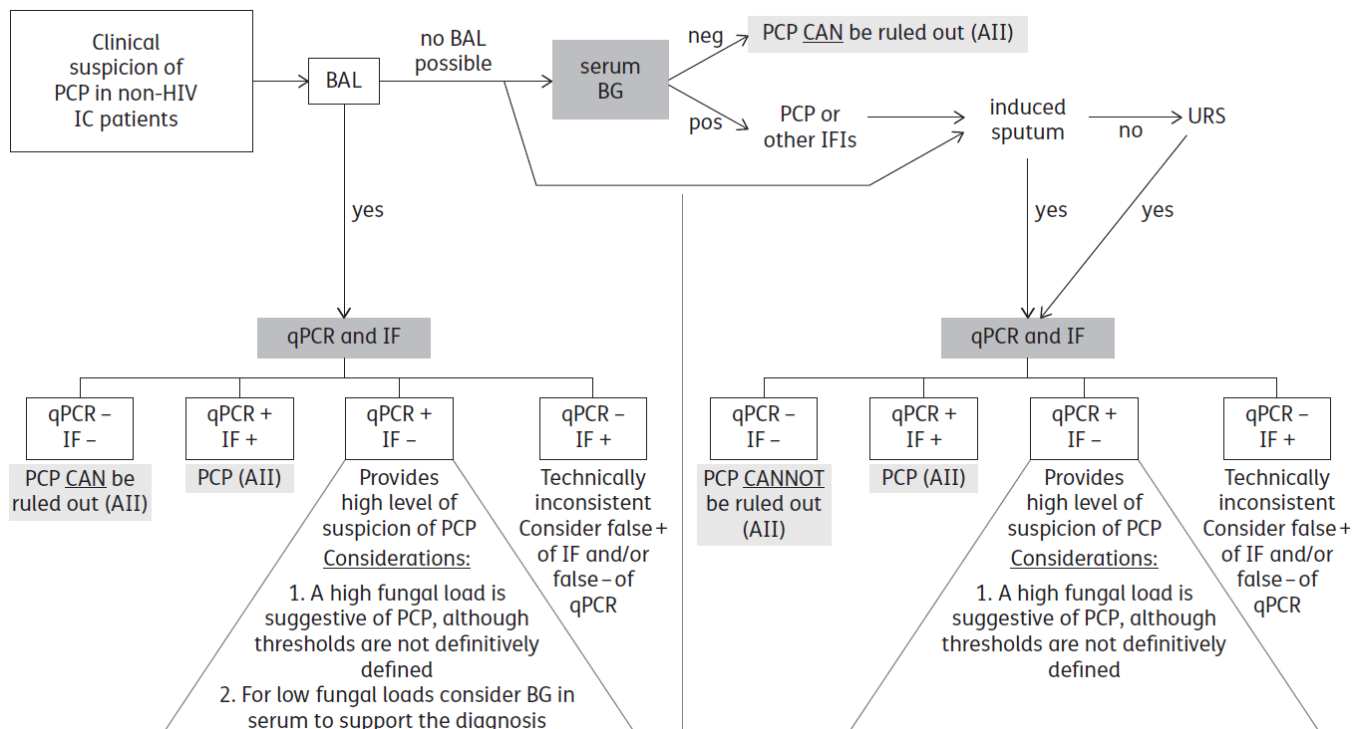


Figure 7 (56) Arbre décisionnel diagnostic biologique de l'ECIL pour la PCP chez le patient d'hématologie. IC: immunodéprimé; BAL: LBA; AII: niveau de recommandation; IF: immunofluorescence; IFI: infection fongique invasive.

8) Co-infections

Les co-infections sont fréquentes en cas de PCP. Roux *et al.* retrouvait une surinfection dans 31% des 544 cas de PCP (37). Celles-ci étaient principalement des co-infections pulmonaires bactériennes, mais aussi virales et fongiques. La co-infection bactérienne pulmonaire était un facteur de risque de développer un choc septique, classiquement absent dans la PCP.

Plus récemment, une équipe de Pékin (57) montrait une co-infection à CMV dans 54,3% de leur cohorte de 70 PCP chez le non-VIH. Il y avait une tendance non-significative d'augmentation de la mortalité chez les patients co-infectés au CMV (44,7% contre 28,2%). Les patients co-infectés étaient plus hypoxiques et avaient plus fréquemment des nodules centro lobulaires. La concentration de CMV en PCR quantitative dans le LBA était un facteur de risque de mortalité avec un seuil de 1×10^5 copies/mL.

9) Chimio prophylaxie

Ce champignon cosmopolite opportuniste entraîne donc une infection seulement chez certains malades immunodéprimés. Le risque infectieux peut donc souvent être évalué. Il a été mis en évidence un intérêt majeur à proposer un traitement préventif à ces patients à risque. En ce qui concerne les patients VIH, l'initiation et la poursuite d'un traitement anti rétroviral fait évidemment partie des moyens de prévention de l'immunodépression sévère et donc de la PCP.

a) Différentes molécules

i) Triméthoprine-sulfamethoxazole

Le triméthoprine-sulfamethoxazole ou co-trimoxazole, association synergique de deux antimicrobiens, est habituellement le médicament de premier choix en termes de prophylaxie de la PCP. La méta-analyse de Loannidis *et al.* (58) qui analysait 35 essais randomisés était en faveur du co-trimoxazole en première intention. Cette étude soulignait la baisse potentielle d'effets secondaires avec le schéma double dose trois fois par semaine plutôt qu'une simple dose quotidienne. Le risque d'arrêt pour intolérance était évalué à 43%. Le schéma double dose quotidienne a été comparé au schéma double dose trois fois

par semaine (59). Il n'était pas retrouvé de différence significative en termes d'efficacité contre la survenue PCP mais avec un risque relatif d'arrêt pour intolérance de 2,14 (IC95%: 1,73-2,66) en défaveur de la double dose quotidienne. L'élimination est principalement urinaire avec nécessité de réduction de dose en cas de clairance de la créatinémie inférieure à 30ml/min.

Un des avantages du co-trimoxazole est qu'il prévient aussi de la toxoplasmose, parasitose opportuniste touchant particulièrement fréquemment les patients VIH. Il prévient aussi d'autres infections bactériennes, et potentiellement même du paludisme comme le suggère cette étude chez des patients VIH en Ouganda (60).

Les effets secondaires limitent parfois son utilisation. Ils semblent plus fréquents chez les patients VIH (61) comme c'est le cas pour beaucoup de molécules. Les complications les plus fréquentes sont les réactions cutanées bénignes ou sévères, gastro-intestinales de type nausées, diarrhée et anorexie (61). Il existe un risque théorique de pancytopénie mégaloblastique en lien avec son action contre l'enzyme dihydrofolate reductase. Certains auteurs y associent donc une supplémentation en folates, critiquée comme limitant l'efficacité du traitement par d'autres. Il existe aussi un risque mineur et rare d'altération de la fonction rénale mais une augmentation fréquente de la créatinémie d'environ 10% sans altération de la filtration glomérulaire, et réversible à son arrêt. Les autres complications sont rares, on peut citer l'hyperkaliémie en diminuant son excrétion tubulaire (61). Il existe des interactions médicamenteuses potentiellement gênantes chez certains patients comme avec la ciclosporine (insuffisance rénale aiguë, diminution de ciclosporinémie), les AVK, la rifampicine etc.

La conséquence de son efficacité anti bactérienne est la possible apparition ou majoration de résistances au co-trimoxazole. En Ouganda, la proportion de diarrhées bactériennes à germes résistants à cet antibiotique chez les patients VIH passait de 76 à 83% après son introduction (60).

ii) Atovaquone

L'atovaquone est un antiparasitaire utilisé fréquemment en association avec le proguanil en tant que traitement de l'accès palustre. Son élimination est principalement digestive. Ses effets secondaires sont principalement digestifs avec dans l'étude d'El Sadr *et al.* (62) environ 10% d'effets secondaires de ce type. Il est aussi potentiel pourvoyeur de

réactions cutanées, céphalées, asthénie, fièvre. Sa posologie habituelle est 1500 mg/jour en une prise associée à un repas riche en graisse pour favoriser son absorption.

iii) Dapsone

La dapsone, autre antibiotique, est une alternative au co-trimoxazole. Il est notamment l'antibiotique utilisé contre *Mycobacterium leprae*, ou bacille de Hansen, microorganisme responsable de la lèpre. Son élimination est principalement urinaire. Il présente une contre-indication relative en cas d'altération de fonction rénale ou hépatique. Ses principaux effets secondaires sont l'hémolyse, des cytopénies nécessitant la surveillance de la NFS, des réactions cutanées et d'hypersensibilité, et la fièvre. Sa posologie est habituellement de 100 mg/j en une à deux prises. Elle ne prévient pas contre la toxoplasmose. Certains auteurs ont ajouté du pyriméthamine pour prévenir aussi la toxoplasmose. La dapsone ne peut être utilisée chez les patients avec un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

L'étude d'El Sadr *et al.* (62) de 1998 a comparé l'atovaquone à la dapsone en 100 mg/j en une prise chez 1057 patients suivis pour une VIH. Il n'y avait pas de différence significative en terme de survenue de PCP (122/536 dans le groupe atovaquone versus 135/521 dans le groupe dapsone, $p=0,20$). L'étude retrouvait cependant plus d'effets secondaires et d'arrêt sur intolérance dans le groupe atovaquone. La dapsone est moins chère avec selon les sources VIDAL une journée de traitement à 14,92 € avec atovaquone et 0,12€ pour dapsone.

iv) Pentamidine

La pentamidine en aérosols est aussi un des classiques traitements préventifs de la PCP. Le traitement consiste en un aérosol d'environ 30 min de 300 mg toutes les 3 à 6 semaines. Ses effets secondaires les plus fréquents sont la toux, la dyspnée et le bronchospasme pouvant être prévenus par des aérosols de bronchodilatateurs. Il existe aussi des effets secondaires digestifs, asthénie, et réactions cutanées possibles. Son prix par dose selon le VIDAL est de 32,52€. Elle ne prévient pas contre la toxoplasmose. Une de ses limites est son observance du fait de son utilisation relativement compliquée et de

ses délais d'utilisation exposant à de longues durées sans chimioprophylaxie en cas d'oubli d'une dose.

L'étude de Chan et *al.* (63) de 1999 comparait les aérosols de pentacarinate 300 mgx1/4semaines et l'atovaquone en 750 et 1500 mg/jour chez 549 patients suivis pour le VIH et intolérants au co-trimoxazole. Il n'y avait pas de différence significative sur la survenue de PCP confirmée ou sa suspicion. Il existait une tendance non significative en faveur de 1500 mg/j plutôt que 750 mg/j pour l'atovaquone avec 18 versus 23% de survenue ou suspicion de PCP.

Plusieurs études ont étudiées ces régimes de prophylaxie, dans la grande majorité dans des populations de patients VIH comme cette méta-analyse de Ioannidis et *al.* de 1996 (58). Il existe dans ce sens plusieurs recommandations des différentes sociétés savantes.

b) Différentes recommandations sur la chimioprophylaxie

Les recommandations américaines des malades VIH du Centers for Disease Control and Prevention, du National Institutes of Health, et de la HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (64) ont été mises à jour en Juillet 2017. Elles recommandent de débiter un traitement antirétroviral chez les patients avec CD4 circulants <14% ou 200/mm³. La chimioprophylaxie de première intention est le co-trimoxazole (recommandation de grade AI). Le schéma recommandé est une double ou simple dose quotidienne. Le schéma alternatif est une double dose trois fois par semaine (recommandation de grade AII). En deuxième intention (grade BI), la dapsons, les aérosols de pentamidine mensuels (uniquement avec le nébuliseur Respigard II®), et l'atovaquone sont recommandés. L'efficacité comparable des trois procédés est soulignée, ainsi que le surcoût de l'atovaquone.

Les recommandations américaines KDIGO (65) du patient transplanté rénal de 2009 mettent elles-aussi le co-trimoxazole en première intention avec un dosage simple ou double journalier ou double dosage trois fois par semaine (grade de recommandation 1B) pour une durée de 3 à 6 mois (grade 1B) après la greffe et 6 semaines pendant et après un traitement pour rejet aigue (grade 2C). Il est précisé que certains experts préconisent une chimioprophylaxie à vie.

Les recommandations de l'ECIL de 2016 (66) concernent les patients d'hématologie. Les patients adultes chez qui une prophylaxie est recommandée sont les patients ayant une allogreffe de cellules souches, un traitement par alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, rituximab et corticoïdes (> 20 mg/j d'équivalent prednisone supérieur à 4 semaines). Il est décrit optionnel chez les patients ayant un lymphome traité par R-CHOP14, avec fludarabine, cladribine, mycophenolate mofetil, ayant de la radiothérapie associée à des corticoïdes à forte dose. Comme les autres sociétés savantes, le co-trimoxazole est recommandé en première intention (grade AII) en conseillant le double-dosage quotidien en cas de prévalence élevée de toxoplasmose (BIII). En deuxième intention sont recommandées avec un grade AII la dapsons à 50 mg x2/jour, atovaquone 1500 mg/j et les aérosols de pentamidine 300 mg/mois. A noter une précaution particulière rappelée ici aussi sur le type de nébuliseur utilisé pour la pentamidine.

10) Traitement curatif

Le co-trimoxazole est le traitement curatif de première intention dans la plupart des cas. Sa durée est habituellement de 14 à 21 jours. La tolérance du traitement curatif par co-trimoxazole est souvent difficile avec dans l'étude de Klein *et al.* (67) 31/91 (34%) des patients sous ce traitement ayant dû changer de molécule du fait d'effets indésirables. L'étude prospective d'Hughes *et al.* (68) comparait, chez 322 patients VIH traités pour PCP non sévère, un groupe traité par co-trimoxazole (320/1600mg) et l'autre par atovaquone 750mg pendant 21 jours. Vingt pourcent des malades sous co-trimoxazole ont dû changer de molécule pour effet secondaire. La mortalité était statistiquement inférieure dans le groupe co-trimoxazole avec 1 décès contre 11 dans le groupe atovaquone ($p=0,003$).

L'étude prospective de Sattler *et al.* publiée en 1988 (69) comparait chez 70 patients VIH un groupe traité par co-trimoxazole et un groupe traité par pentamidine intraveineuse. Les posologies étaient adaptées sur un objectif de dosage sanguin. La survie était significativement supérieure dans le groupe co-trimoxazole avec 86% contre 61% dans le groupe pentamidine ($p=0,03$).

La pentamidine intraveineuse est peu utilisée du fait de nombreux effets secondaires à type d'insuffisance rénale, hypotension orthostatique, cytopénies, troubles du rythme... Sa posologie est à adapter à la fonction rénale.

L'atovaquone est aussi prescrit en traitement curatif des formes non sévères. L'association clindamycine (per os ou iv) et primaquine (per os, antipaludéen) a aussi été étudiée dans les formes modérées et sévères. La primaquine est contre-indiquée en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. L'association est pourvoyeuse de cytopénies.

Il existe aussi l'association dapsone/triméthoprime, qui n'a fait l'objet que de peu d'études.

La plupart de ces études sur le traitement curatif de la PCP ont eu lieu chez des patients VIH hormis quelques séries de cas historiques (22,70,71). Les recommandations actuelles chez le patient VIH (64) préconisent pour les formes modérées à sévères (PaO₂ < 70 mmHg) le co-trimoxazole intraveineux pour 21 jours avec relai per os possible avec un grade de recommandation AI. L'alternative demeure la pentamidine intraveineuse et l'association primaquine et clindamycine avec des grades de recommandation AI. Pour les formes les moins sévères, l'alternative au co-trimoxazole per os est l'association dapsone/triméthoprime, l'association primaquine et clindamycine ainsi que l'atovaquone à 750mg per os deux fois par jour.

Pour l'ECIL (72), le traitement de première intention est aussi le co-trimoxazole au grade AII, et en alternative l'atovaquone au même dosage, l'association primaquine et clindamycine et la pentamidine intraveineuse au grade CII. En cas d'échec du traitement de première intention, l'association primaquine et Clindamycine est préférée (grade BII), puis pentamidine intraveineuse (grade BIII), et en dernier l'association co-trimoxazole et caspofungine. A noter qu'il n'existe que quelques *case report* de cette dernière association avec une echinocandine.

Pour les recommandations de l'American Journal of transplantation de 2013 (73), le co-trimoxazole est en première intention Grade I). La deuxième intention est ici représentée uniquement par la pentamidine intraveineuse (grade II-1).

Celle de KDIGO (65) évoquent seulement que les alternatives au co-trimoxazole devraient être réservées aux formes légères.

11) Corticothérapie adjuvante

a) *Patient VIH*

Plusieurs études ont suggéré dès les années 1980 l'intérêt potentiel de l'ajout de corticoïdes au traitement infectieux de la PCP chez le patient VIH devant le rôle prépondérant de l'inflammation dans les manifestations de la maladie.

Une étude de 1990 (74) a été menée sur 333 PCP survenant chez des patients VIH. Elle comparait le traitement standard de 21 jours composé de co-trimoxazole dans 80% des cas, pentamidine intraveineux dans 18% des cas, et dapsone associée à triméthoprim dans 2% des cas, à l'association traitement standard et corticoïdes. Le schéma utilisé était le suivant : prednisone 40 mgx2/j les 5 premiers jours, puis 40 mg/j les 5 jours suivants, et enfin 20 mg/j du 11 au 21ème jour de traitement. Elle retrouvait une diminution significative du taux de défaillance respiratoire et de décès chez les patients décrits modérés (rapport PaO_2 entre 250 et 300) à sévères (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 75 et 250).

La revue de Cochrane réalisée en 2015 par Ewald (75) sur les patients VIH était elle aussi en faveur de l'utilisation de corticoïdes en cas de $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg en air ambiant avec un risque relatif de décès en faveur des corticoïdes de 0,59 (IC95%: 0,41-0,85) à 3 mois.

b) *Patient non VIH*

Chez le patient non-VIH, les données sont beaucoup plus pauvres et beaucoup moins évidentes. Les patients non-VIH ont très fréquemment une corticothérapie dans leur traitement habituel comme décrit précédemment.

L'étude rétrospective de Pareja *et al.* (76) a étudié 30 cas de PCP avec $\text{PaO}_2 \leq 65$ mmHg chez non-VIH (13 transplantés d'organe solide, 8 patients ayant une chimiothérapie pour néoplasie, 9 patients sous immunosuppresseurs au long cours). Seize patients ont eu une majoration de corticoïdes à ≥ 60 mg/j d'équivalent prednisone et un autre groupe de 14 malades avec une corticothérapie ≤ 30 mg/j ou arrêtée. Les patients avec les plus hautes doses de corticoïdes avaient une durée significativement plus courte de ventilation

mécanique ou d'hospitalisation en réanimation/soins intensifs. Une tendance non significative était objectivée pour la réduction de durée d'hospitalisation, de mortalité hospitalière, et d'intubation.

A l'opposé, une autre étude (77) ne montrait pas de différence en terme de nécessité de ventilation mécanique ni en terme de mortalité chez 31 patients non-VIH avec une PCP et $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg traités par co-trimoxazole et corticothérapie. Une des dernières études sortie en 2018 sur la corticothérapie du non-VIH (78) regroupait 323 cas de PCP entre 2006 et 2016 dont 50% de malades d'hématologie et seulement 6% de patients transplantés d'organe solide. Il n'était pas retrouvé de différence significative en termes de mortalité à J30, durée de séjour, hospitalisation en réanimation ou de nécessité de ventilation mécanique en fonction de la corticothérapie adjuvante. Une des dernières études sortie en 2018 sur la corticothérapie du non-VIH (78) regroupait 323 cas de PCP entre 2006 et 2016 dont 50% de malades d'hématologie et seulement 6% de patients transplantés d'organe solide. Il n'était pas retrouvé de différence significative en termes de mortalité à J30, durée de séjour, hospitalisation en réanimation ou de nécessité de ventilation mécanique en fonction de la corticothérapie adjuvante.

Les recommandations américaines du patient VIH (64) préconisent pour les formes graves définies par $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg en air ambiant l'adjonction de corticoïdes dans les 72h du diagnostic avec un grade AI et un schéma de décroissance comme décrit dans l'étude du NEJM de 1990 (74).

Les recommandations ECIL 2016(72) ne conseillent l'adjonction de corticoïdes au traitement curatif de PCP uniquement au cas par cas avec un grade BII.

Celles de KDIGO font le parallèle avec les patients VIH en conseillant l'utilisation de corticoïdes en cas de cas de PCP sévère définie par les mêmes critères gazométriques.

B- *Pneumocystis jirovecii* et transplantation pulmonaire

1) Transplantation pulmonaire : généralités

La transplantation pulmonaire est une thérapeutique proposée aux patients en insuffisance respiratoire terminale qui répondent à certains critères et ne présentent pas de

contre-indication. En France, c'est l'Agence de Biomédecine qui régule l'activité de prélèvement et de transplantation d'organe.

Les greffons sont majoritairement prélevés chez des sujets en mort encéphalique, catégorie IV de Maastricht révisée en 2013. Les critères d'inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire sont détaillées dans un rapport de l'Agence de Biomédecine mis à jour en 2013 (79). A noter que le prélèvement pulmonaire est permis en France chez le donneur à cœur arrêté de catégorie Maastricht III depuis 2016 (80).

L'ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation, est une des plus grandes sociétés internationales de transplantation cardiaque et pulmonaire et tient un des plus grands registres à notre disposition. La proportion de patients transplantés bi-pulmonaire augmente progressivement avec le temps par rapport aux greffes mono-pulmonaires du fait d'un pronostic supposé meilleur (81).

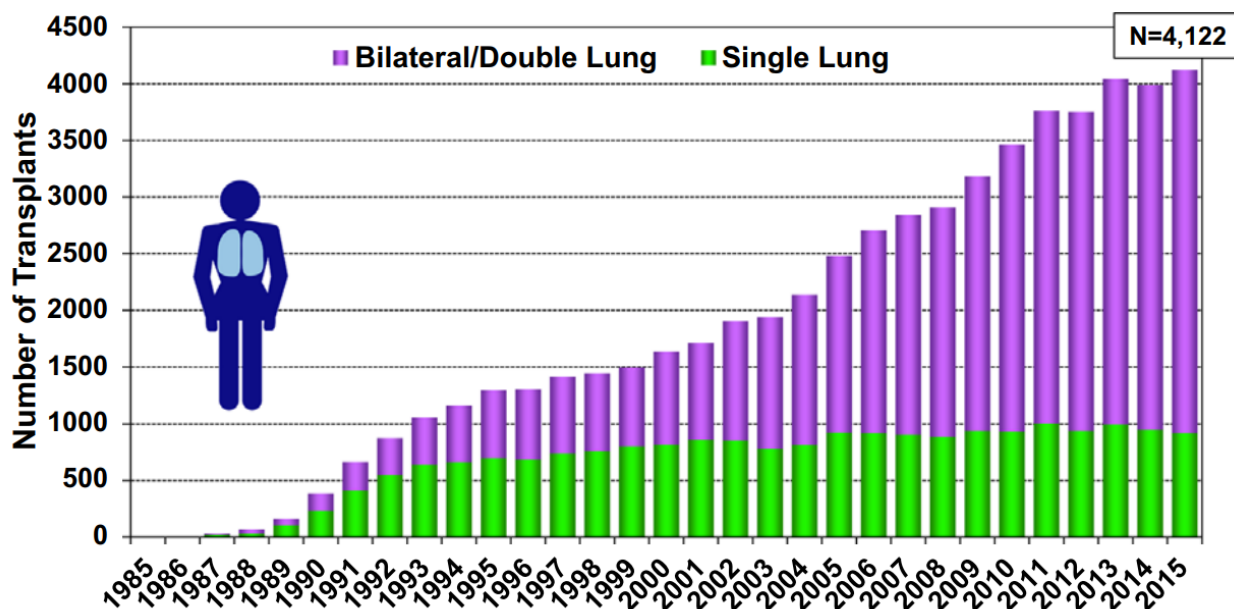


Figure 8 - Registre international de transplantation 1985-2015 - Rapport ISHLT 2017. Nombre de transplantations pulmonaires en fonction du temps et du type de transplantation.

Les indications de transplantation cardio-pulmonaires sont rares, permettant une répartition des greffons au plus grand nombre de patients. Seuls 8 patients ont bénéficié d'une greffe coeur-poumon en 2015 en France (30).

Les principales indications de transplantation pulmonaire dans le monde sont la BPCO et les pneumopathies infiltrantes diffuses. En France (30), en 2015, la première

indication de nouvelle inscription en liste d'attente pour une greffe pulmonaire est l'emphysème-BPCO (28%) suivie par la mucoviscidose (23%) et la fibrose pulmonaire (21%). L'hypertension artérielle pulmonaire est l'indication principale d'inscription en liste d'attente pour une greffe cœur-poumons (62%).

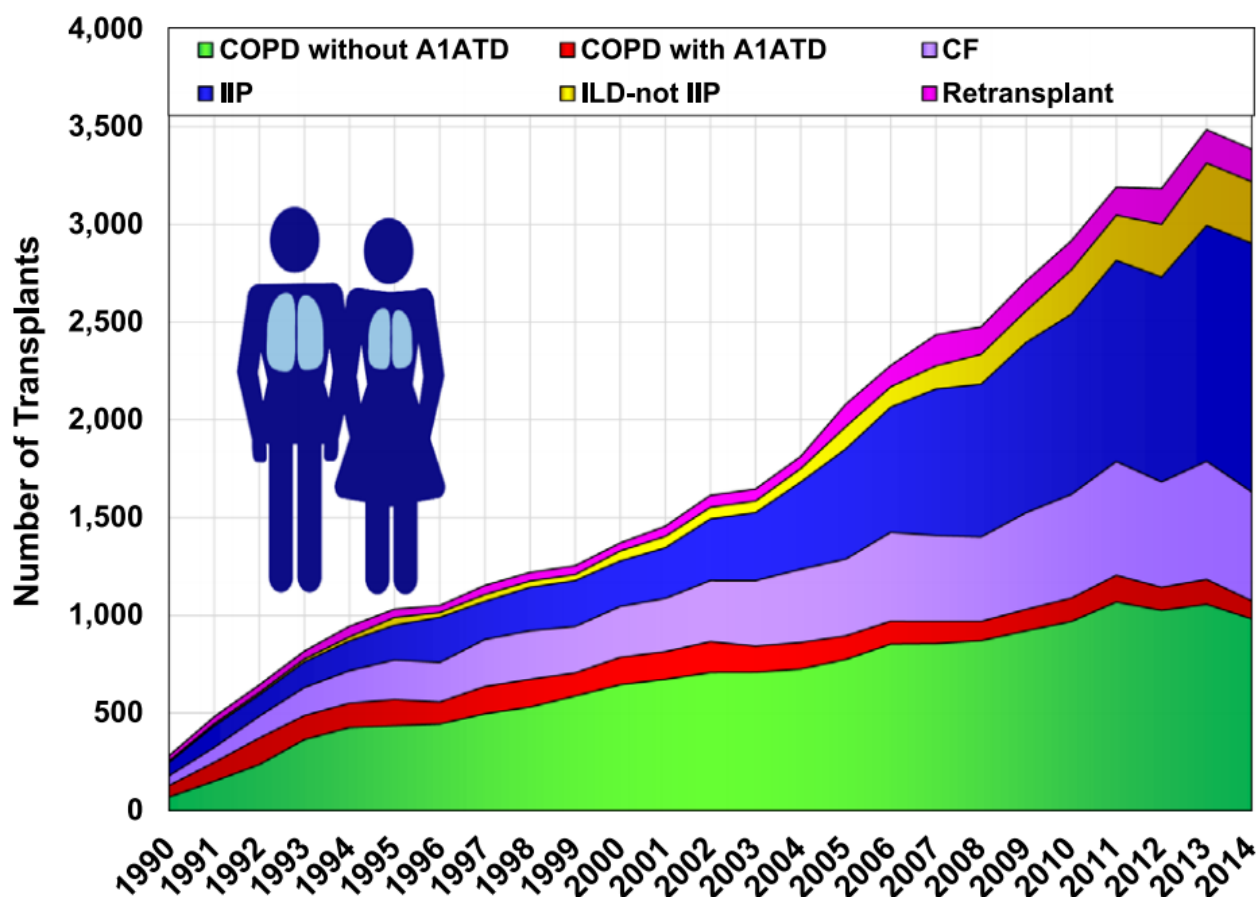


Figure 9 - Indications de transplantations pulmonaires 1990-2014 - Rapport ISHLT 2017. Nombre de transplantations pulmonaires en fonction du temps et de l'indication. COPD : BPCO, CF: mucoviscidose, IIP : fibrose pulmonaire idiopathique, ILD : pneumopathie infiltrante diffuse, A1ATD : déficit en alpha-1-antitrypsine.

En France, l'épidémiologie des transplantés pulmonaires est en mouvement. Le nombre de patients vivants avec greffon pulmonaire ou cœur-pulmonaire est en augmentation avec 2082 patients au 31/12/2015 dont 183 transplantés cœur-pulmonaires et 1899 transplantés pulmonaires. Deux facteurs principaux expliquent cette variation épidémiologique : l'amélioration de la survie après transplantation et le programme national de santé en faveur du don d'organe. Enfin, le nombre de patients transplantés va

probablement croître du fait du programme de prélèvements chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht (30).

Ci-après la figure 10 représentant la survie en France en fonction de l'indication de transplantation.

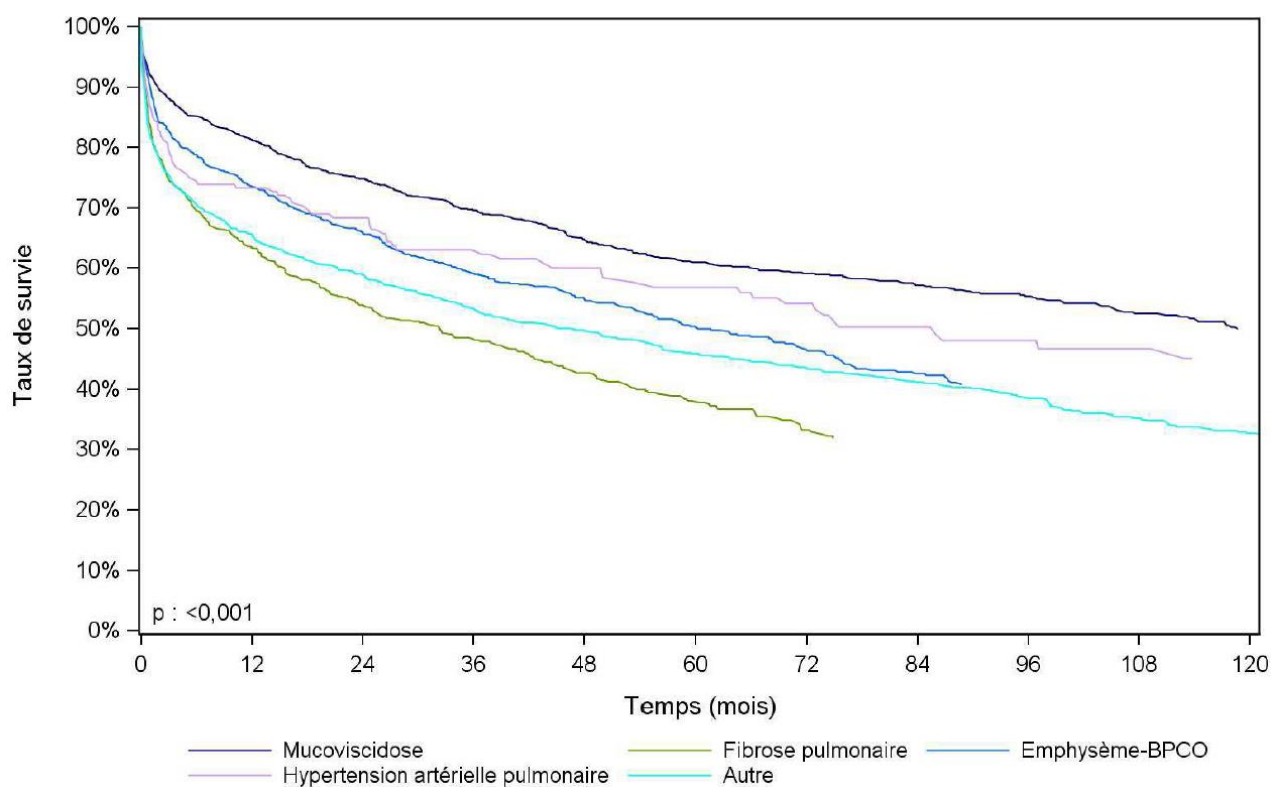


Figure 10 - Courbe de survie du receveur après greffe cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie (première greffe en 1993-juin 2014) - Agence de la Biomédecine 2015.

L'ISHLT retrouvait une mortalité attribuable à une cause infectieuse dans 36,8% des décès chez des greffés entre J31 et la fin de la première année. Cette proportion diminue à distance de la transplantation jusqu'à 16,5% pour les patients décédant plus de 10 ans après leur transplantation (81).

La réduction de mortalité par *P. jirovecii* pourrait participer à réduire cette mortalité précoce importante.

2) *Pneumocystis jirovecii* chez le patient transplanté pulmonaire

Les données spécifiques de cas de PCP chez le patient transplanté pulmonaire sont très faibles.

Les plus grandes séries publiées sont celles de Hauser *et al.* (40 cas) en 2011 (82) et Izadi *et al.* (32 cas) en 2014 (83) qui étudiaient comme méthode diagnostique la PCR dans le lavage broncho-alvéolaire, sans donnée clinique ni pronostique. L'étude d'Halme *et al.* (84) en 1999 répertoriait 28 LBA positifs à *P. jirovecii* chez des patients greffés pulmonaires, mais sans élément clinique permettant de différencier colonisation et infection.

Il n'y a pas de donnée précise sur l'incidence de la PCP chez le transplanté pulmonaire mais il existe quelques éléments pour penser qu'elle est plus élevée que dans les autres types de transplantation comme dans l'étude de Gordon (31) où elle était 10 fois supérieure à l'incidence de PCP sur l'ensemble de la cohorte de transplantés d'organe solide. De plus, trois des onze PCP survenant plus d'un an après la greffe étaient des transplantés pulmonaires.

Il n'existe pas de description spécifique dans la littérature de patient transplanté pulmonaire avec PCP.

Les recommandations publiées en 2013 dans l'*American Journal of Transplantation* (73) préconisent une prophylaxie à vie pour les transplantés pulmonaires, du grêle, avec antécédent de PCP ou d'infection chronique à CMV avec un grade III. Il n'y a pas de différence avec les autres recommandations en termes de prophylaxie. La durée du traitement curatif préconisé est de 14 jours et 21 jours pour les formes graves (grade III). La corticothérapie adjuvante est recommandée si la PaO₂ est <70mmHg avec un protocole différent : 80 à 120 mg de prednisone par jour pour 5-7 jours, puis une décroissance sur 7 à 14 jours. Il n'y a pas de recommandation spécifique du greffé pulmonaire, le reste est évoqué dans la partie I-A-9.

II –Matériel et méthodes (cf. protocole, Annexe XX)

A- Patients

Les critères d'inclusion sont les suivants :

-
- avoir un âge supérieur ou égal à 18 ans,
 - être greffé pulmonaire (monopulmonaire, bipulmonaire, cœur-pulmonaire),
 - avoir eu un épisode de PCP (cf. Définition § II-2) entre les 01/01/2010 et 30/09/2017 dans un des 11 centres transplantateurs français (CHU de Lyon, Bichat, Lyon, Marseille, Bordeaux, Marie Lannelongue, Nantes, HEGP, Foch, Toulouse, Grenoble).
 - avoir formulé une non opposition au projet après avoir eu une information écrite et orale (cf. « Lettre d'information au patient », Annexe A). Cette non-opposition étant notifiée dans le dossier médical. Pour les patients décédés, l'expression du vivant de l'opposition à participer à la recherche est recherchée dans le dossier médical. En son absence, et du fait du caractère rétrospectif, la non opposition est considérée acquise.

Les critères de non inclusions sont :

- d'être mineur, majeur sous tutelle ou personne protégée,
- d'avoir exprimé son opposition au protocole.

Les patients perdus de vue seront jugés décédés à la dernière date de point.

B- Définition de la PCP

Le diagnostic de pneumocystose repose sur:

- l'association :
 - * de symptômes pulmonaires compatibles avec le diagnostic: toux et/ou dyspnée et/ou fièvre et/ou douleur thoracique,
 - * de signes radiologiques compatibles : pneumopathie interstitielle avec opacités en verre dépoli diffus de distribution panlobulaire démarquées des zones saines par un septum interlobulaire, opacités en verre dépoli diffus de distribution inhomogène, association d'opacités en verre dépoli et de condensations, associées ou non à des réticulations et petites lésions kystiques,
- ET avec un diagnostic microbiologique de certitude : examen direct de prélèvement respiratoire positif (examen des crachats, aspiration bronchique, lavage broncho-

alvéolaire) avec présence de kystes de *P. jirovecii* ; ou à défaut : PCR *Pneumocystis* positive (si quantitative : selon le kit local, concentration considérée non faible ; si qualitative : PCR positive et tableau radio-clinique concordant) ; associé ou non à d'autres marqueurs biologiques type (1-3) β -D glucane.

C- Critère de jugement

1) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la mortalité globale à J90.

2) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaire sont :

- la mortalité globale à J28,
- l'incidence de la pneumocystose chez le greffé pulmonaire,
- le délai entre la greffe pulmonaire et le diagnostic de pneumocystose pulmonaire,
- la technique diagnostique utilisée : examen des crachats et/ou LBA, PCR et/ou Grocott, (1-3) β -D glucane dans le sang et/ou le LBA,
- les défaillances d'organe induites par l'épisode de PCP : nécessité d'amines, de ventilation mécanique, d'ECMO (extra corporal membrane oxygenation), de trachéotomie de sevrage, d'épuration extra rénale et critères, présence de SDRA et durée de séjour en réanimation,
- la molécule utilisée en chimioprophylaxie et son protocole de prise,
- la présence ou non d'une corticothérapie au moment du diagnostic et du traitement de l'épisode de PCP (molécule/posologie/durée),
- la mortalité et les défaillances en fonction du traitement utilisé (prophylaxie et traitement curatif),
- les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) à M9 ($\pm$ 3 mois): différence entre dernier volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) et VEMS post-PCP (valeur absolue et pourcentage).

Un recueil des différents scanners thoraciques avant et pendant l'épisode de PCP est réalisé en parallèle de ce travail par l'équipe de radiologie du CHU de Nantes pour analyse sémiologique diagnostic et pronostic.

D- Codage des données

Pour chaque patient, le codage est réalisé par le centre avant son envoi à l'équipe Nantaise (ALAMI Hakim, BLANC François-Xavier, DELBOVE Agathe, FOUREAU Aurore, LIBERGE Renan, AYMERIC Nicolas).

Les données sont codées de la sorte : figure le numéro de centre (xx) puis le numéro de patient (xx), puis les initiales « nom » (N) et « prénom » (p) (ex : 01-28-Np). Ce code est la seule information qui figure sur le cahier d'observation ainsi que sur les imageries thoraciques et qui permet de rattacher à posteriori ces données au patient.

E- Recueil des données

Les patients éligibles sont recensés de manière rétrospective par consultation des registres des différents centres. La non-opposition sera recueillie directement par oral après envoi de la note d'information (cf. annexe A). Les CRF sont remplis par chaque centre. Les données sont transmises à l'équipe Nantaise par courrier postal après codage.

F- Ethique

Le protocole de l'étude a été soumis et validé en amont par le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) et soumis au CEPRO (Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle, organisme de la Société Française de Pneumologie).

G- Analyse statistique

Les valeurs continues sont exprimées en moyenne et écart type en cas de distribution normale, et en médiane et interquartiles en cas de distribution non normale. Les variables nominales sont exprimées en pourcentage.

Pour l'analyse univariée des variables continues, nous utiliserons le test U de Mann-Whitney en cas de distribution non normale, l'ANOVA en cas de distribution normale (test de la normalité par le test de Kolmogorov-Smirnov). Pour évaluer la distribution des variables nominales, nous utilisons le test du χ^2 (test de Pearson).

L'analyse multivariée par régression logistique pour déterminer les facteurs de risque de mortalité sera utilisée. Les facteurs à entrer dans le modèle multivarié seront sélectionnés dans l'analyse univariée si $p < 0,2$ et en cas de plausibilité clinique ou biologique. Un odds ratio pour les différentes variables avec intervalle de confiance à 95% seront déterminés.

Nous considérons $p < 0,05$ comme la valeur seuil de significativité statistique.

III- Résultats

A- Diagramme de flux

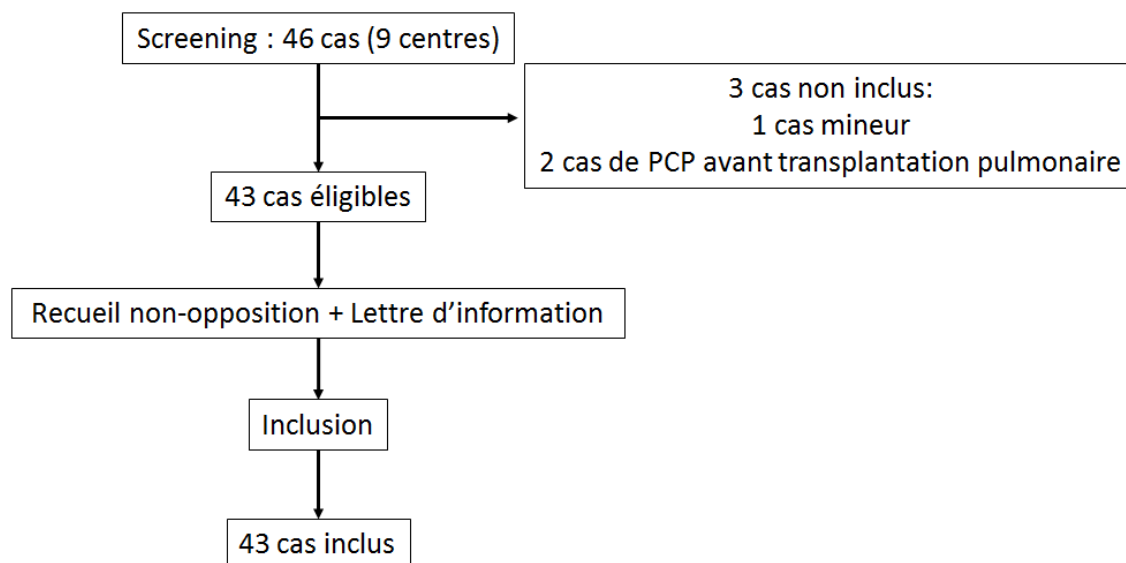


Figure 11 – Diagramme de flux de l'étude.

Entre les 01/01/2010 et le 30/09/2017, 46 cas de PCP ont été retrouvés parmi 44 patients transplantés pulmonaires en France. En effet, 2 des patients ont présenté deux épisodes de PCP. Trois cas n'ont pas été inclus dans l'étude : un patient était mineur, les deux autres avaient un diagnostic de PCP antérieur à la date de transplantation pulmonaire (ou per transplantation sur le LBA systématique). Le nombre d'épisodes de PCP selon les centres est le suivant : 14 cas à Strasbourg, 13 cas à Nantes, 5 à Lyon, 4 à Toulouse, 3 à Grenoble, 2 à l'HEGP, 1 à Bichat et 1 à Marie-Lannelongue. Les CHU de Marseille et l'hôpital Suresnes-Foch ont été exclus a posteriori pour des problèmes logistiques (recueil de données impossible dans les temps impartis de l'étude).

B- Données générales (Table 1)

1) Caractéristiques globales

Caractéristiques patient	Total (n=43)
Age (années)	52 +/-15
Masculin, n (%)	17 (40)
IMC (kg/m ²)	21,1 +/- 3,8
Type, n (%)	
Monopulmonaire	9 (21)
Bipulmonaire	33 (77)
Coeur-poumons	1 (2)
CLAD	1 (2)
Clairance moyenne (ml/min/1,73 ² +/-DS) (n=41)	45 (+/- 23)
Diagnostic biologique sur examen d'expectorations, n (%)	1 (2)
Diagnostic biologique sur LBA, n (%)	37 (88)
LBA: examen direct positif, n (%) (n = 36)	20 (55)
LBA: PCR positive, n(%) (n=26)	25 (96)
Traitement curatif: 1ère ligne, n (%)	
Co-trimoxazole	32 (74)
Atovaquone	10 (23)
Pentacarinat en association	1 (2)
Durée du traitement curatif, jours (n=36)	20 +/- 4
Prophylaxie secondaire, n (%) (n=36)	36 (97)
Cotrimoxazole	18 (50)
Atovquone	11 (31)
Pentacarinat	7 (19)
Baisse moyenne du VEMS , % (n=33)	2 +/- 10
Mortalité J28	6 (14)
Mortalité J90	9 (20,9)

Table 1 : Caractéristiques générales des patients.

Parmi les 43 cas étudiés, la moyenne d'âge était de 52 ans avec 17 patients masculins. L'IMC moyen était de 21,1 kg/m². Trente-trois patients soit 77% étaient transplantés bipulmonaire, seul un patient était transplanté cœur-poumons. Les pathologies principalement représentées dans cette cohorte était l'emphysème / BPCO avec 37% (16 patients, dont 3 avec un déficit en alpha-1-antitrypsine associé) et la fibrose avec 33% (14 patients). Les autres pathologies sont représentées Figure 12. Dans le groupe « autre indications » (7 patients), un patient était suivi pour une sclérodémie systémique associant HTP et fibrose pulmonaire, 2 cas de lymphangioléiomyomatose, 1

cas de re-transplantation sur rejet chronique, 1 cas de GVH pulmonaire compliquant une leucémie aiguë myéloïde, 1 cas de dilatation des bronches sans mucoviscidose, et enfin 1 cas de bronchiolite non étiquetée.

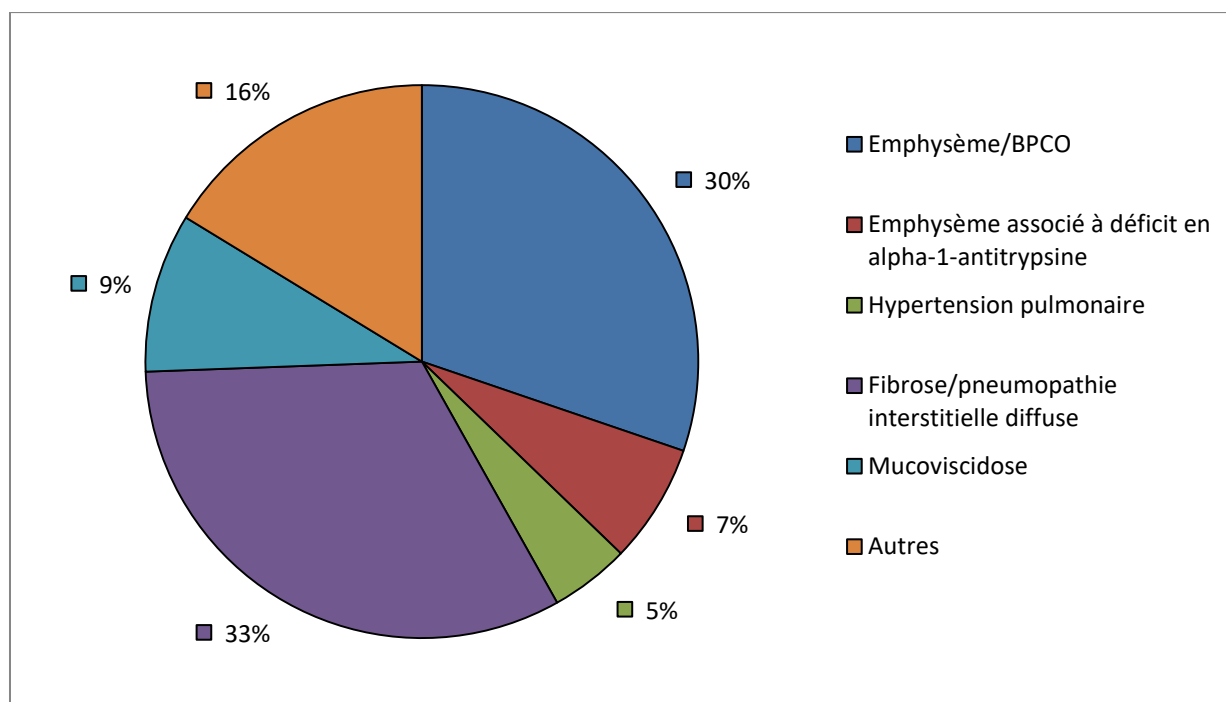


Figure 12 - Indication de transplantation pulmonaire.

Sur la période d'étude, 1772 patients ont été greffés dans l'ensemble des centres inclus. En plus, 828 patients étaient greffés avant 2010 et toujours vivant pendant la période d'étude soit au total 2600 patients exposés pendant la durée de l'étude. Avec 43 cas de pneumocystose, le taux d'incidence annuel estimé était de 2.5 / 1000 patients greffés.

Le délai entre transplantation pulmonaire et l'épisode de PCP était en moyenne de 3,4 ans avec une médiane à 2 ans. Le délai minimum était de 7 jours et le délai maximum de 20,5 ans. Ce dernier patient n'avait pas reçu de bolus de corticoïdes dans les 3 mois précédents, n'avait pas de prophylaxie, était traité par ciclosporine, azathioprine, et 20 mg d'équivalent cortisol.

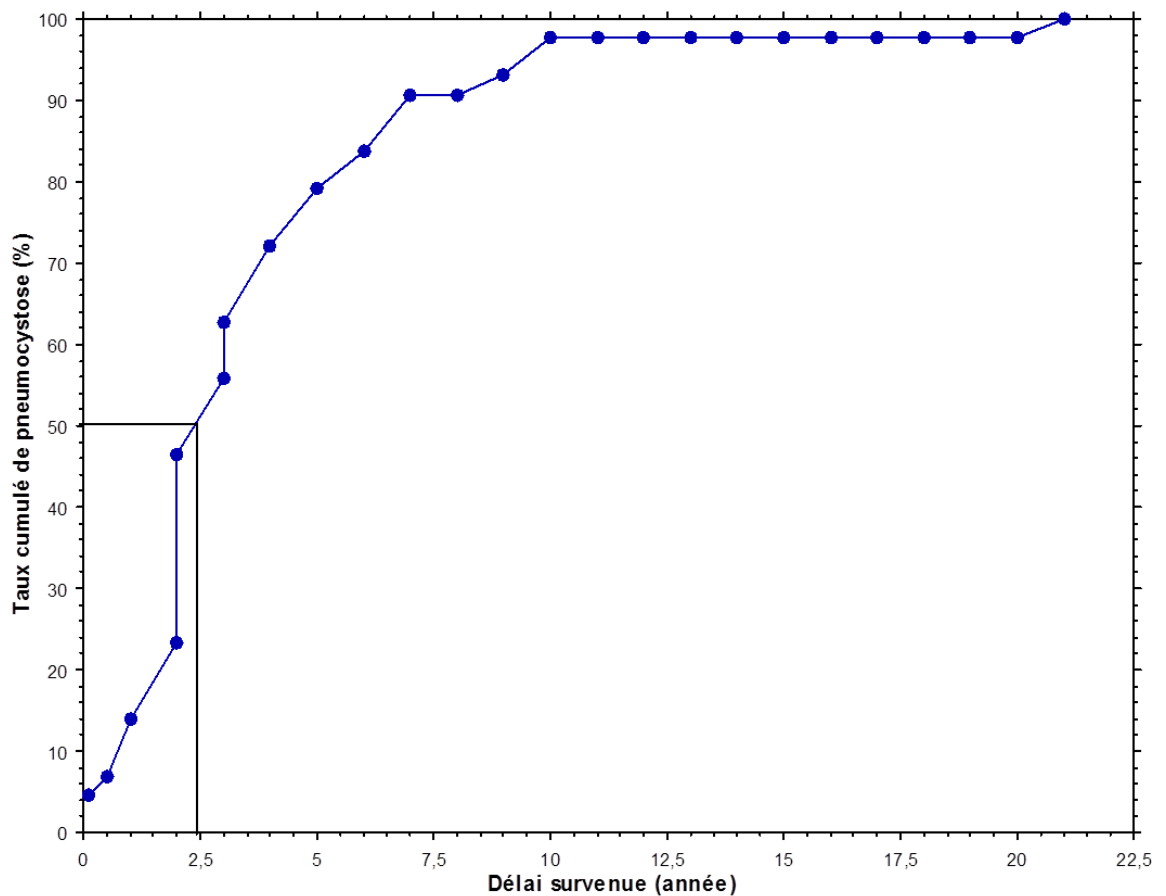


Figure 13 - Taux cumulé de pneumocystose en fonction du temps.

2) Comorbidités

La clairance de créatinine était en moyenne de 45 mL/min/1,73 m² +/- 23 soit une insuffisance rénale chronique stade 3B. Le VEMS au diagnostic de PCP était en moyenne de 2,1 +/- 0,6L soit 77% de la théorique. Seul un malade avait un rejet chronique de son greffon pulmonaire.

Un patient était aussi greffé rénal, et un malade avait eu une allogreffe de cellules souches sur sa leucémie aiguë myéloïde.

Un patient avait un rejet chronique.

3) Immunosuppression

Tous les patients inclus étaient sous corticoïdes. Le traitement immunosuppresseur était pour 81% du tacrolimus, pour 14% de la ciclosporine, pour 30% de l'everolimus, et pour 37% du mycophénolate mofétil. Un patient était sous purinethol. Un patient a fait un épisode de PCP à J7 de sa transplantation et donc du début de sa cure de thymoglobuline. Seuls deux patients avaient eu une cure de bolus de corticoïde pour rejet aigu dans les 3 mois précédant la PCP. A noter que 4 patients recevaient des bolus de corticoïdes pour suspicion en rejet aigu en même temps que le diagnostic de PCP. Ces 4 malades étaient tous vivants à J90.

C- Caractéristiques de la pneumocystose

1) Prophylaxie primaire et secondaire

Vingt-neuf patients (70%) n'avaient aucune prophylaxie anti-pneumocystose. Pour les patients sous prophylaxie, 25% des patients étaient sous aérosols mensuels de pentacarinat, 75% sous atovaquone. Aucune pneumocystose n'est survenue sous co-trimoxazole préventif. Les deux malades ayant récidivé leur PCP étaient sous atovaquone avant le deuxième épisode.

Après l'épisode de PCP, tous les patients avaient une prophylaxie secondaire dont 50% avaient du co-trimoxazole. Trois changements de prophylaxie secondaire ont été nécessaires dont 2 liés au co-trimoxazole.

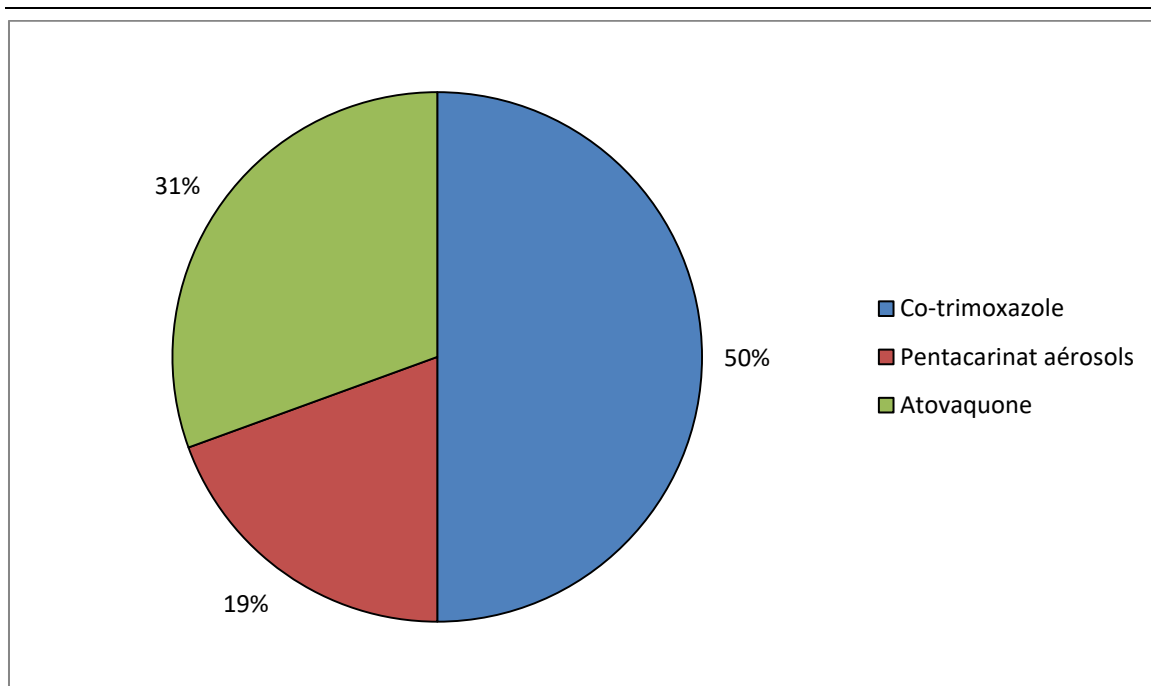


Figure 14 - Prophylaxie secondaire parmi les patients survivants.

2) Diagnostic biologique de PCP

Le LBA a permis le diagnostic mycologique de PCP dans 88% des cas dont 55% à l'examen direct. Un diagnostic a été fait sur examen d'expectoration. Deux patients ont eu un diagnostic de PCP sur biopsies transbronchiques par voie endoscopique, un malade sur biopsie pulmonaire chirurgicale, et un sur PCR sur aspiration trachéo-bronchique. Un résultat de PCR n'était disponible que chez 26 des patients, certains centres ne faisant pas la PCR si l'examen direct est positif.

Aucun diagnostic indirect par (1-3)- β -D-Glucane n'a été réalisé, ni dans le sang ni dans le LBA.

A noter un malade sans diagnostic biologique, considéré PCP et inclu quand même devant la globalité du tableau avec apparition récente de toux sèche, dyspnée, verre dépoli diffus bilatéral au scanner thoracique dans un contexte d'arrêt de prophylaxie par co-trimoxazole depuis plusieurs mois. Le prélèvement respiratoire était en trop petit volume pour éliminer le *Pneumocystis* par PCR.

3) Co-infections

Les investigateurs de chaque centre ont considéré vingt-sept cas soit 66% de co-infections concomitantes de l'épisode de PCP. Parmi celles-ci, 32% étaient bactériennes dont 15% lié à *Pseudomonas aeruginosa*, 22% mycologiques dont 10% d'*Aspergillus spp.* Il y avait 9 cas soit 22% de réplication sanguine à CMV, et 7 cas soit 17% de réplication sanguine à EBV. Il y avait 10 cas soit 24% d'autres infections virales associées. Toutes les co-infections étaient respiratoires hormis les réplifications sanguines à EBV et CMV. Il existe deux exceptions avec un cas de septicémie compliquant une infection de site implantable, et une sigmoïdite diverticulaire.

4) Traitement curatif anti-PCP

a) Traitement anti infectieux

Trente-deux des patients (74%) étaient traités par co-trimoxazole en première ligne, 23% par atovaquone. Un malade était traité par l'association d'aérosols quotidiens de pentacarinat et d'atovaquone. Dans 11 cas soit 25,6% des cas, un changement de molécule a été nécessaire au cours du traitement dont 9 liés au co-trimoxazole. Parmi ces 11 patients, 2 était décédés à J90 soit 18,2%.

La durée moyenne du traitement curatif était de 20 jours.

b) Corticothérapie adjuvante

Vingt-quatre d'entre eux soit 57,1% avaient eu une majoration de la posologie en corticoïdes pendant le traitement de la PCP et 14,2% une diminution de posologie ou un arrêt.

5) Défaillances d'organes

Vingt-et-un (49%) patients ont nécessité une hospitalisation en soins intensifs / réanimation. On note 19% de défaillances respiratoires ayant nécessité une intubation orotrachéale pour ventilation mécanique, 19% de suppléances hémodynamiques par amines vasopressives, 1 patient ayant nécessité une pose d'ECMO et 9% d'épuration extra-rénale.

6) Imagerie thoracique

L'analyse par scanner a pu être réalisée chez 10 malades. La figure 15 ci-dessous résume la sémiologie radiologique.

	n=10
Topographie des lésions	
Inclassable	8
Unilatérale	1
Verre dépoli	7
En mosaïque	3
Homogène	2
Patchy	4
Crazy paving	2
Condensations	5
Bilatérales	9
Respect zone saine corticale	2
Kystes	2
Nodules/micronodules	4
Modèle	
A	3
B	2
C	1
Inclassable	4

Figure 15 - Signes scanographiques pulmonaires de PCP

Deux des 10 malades avec analyse scanographique de l'épisode de PCP avaient un respect de la bande saine pulmonaire corticale. Sept malades avaient du verre dépoli et 5 avaient des condensations. Il y avait 2 cas de kystes pulmonaires. Le modèle selon Tasaka (38) était inclassable dans 4 cas, et de type A dans 3 cas sur 10.

D- Evolution

1) Mortalité globale

A J28 du diagnostic de PCP, 6 patients étaient décédés soit 14%. Pour le critère de jugement principal, 9 patients étaient décédés à J90 soit 20,9%.

A noter qu'un malade ayant récidivé est décédé de son 2^{ème} épisode de PCP avant J28.

2) VEMS

Parmi les survivants, le VEMS mesuré à 6 mois de l'épisode de PCP +/- 2 mois avait en moyenne baissé de 2,02%.

E- Analyse univariée et multivariée

	Total (n = 43)	Vivant à J90 (n = 34)	Décédé à J90 (n = 9)	Univarié p	Multivarié p
Age (années)	52 +/-15	57 +/- 15	45 +/- 33	0,282	
IMC (kg/m²)	21,1 +/- 3,7	20,2 +/- 26,5	20,8 +/- 2,2	0,785	
Dernier VEMS avant épisode de PCP (%) (n=39)	77 +/-22	83 +/- 26	58 +/- 12,5	0,014	0,322
Corticothérapie au diagnostic de PCP (équivalent cortisol), mg	42 +/- 33	40 +/- 20	38 +/- 10,5	0,823	
Bolus de corticoïdes dans les 3 mois précédent la PCP	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0,584	
Immunosuppresseurs au diagnostic de PCP, n (%)					
Ciclosporine	6 (14)	6 (9)	0 (0)	0,194	
Tacrolimus	35 (81)	28 (82)	7 (78)	0,725	
Mycophénolate sodique	6 (14)	6 (18)	0 (0)	0,199	
Mycophénolate mofétil	16 (37)	15 (44)	1 (2)	0,098	0,995
Everolimus	13 (30)	7 (21)	6 (67)	0,027	0,434
Azathioprine	7 (16)	5 (15)	2 (22)	0,482	
Prophylaxie anti-pneumocystis, n (%) (n=41)					
Aucune	29 (70)	24 (71)	5 (56)	0,575	
Atovaquone	3 (7)	2 (5)	1 (11))	0,530	
Aérosols de pentacarinate	9 (22)	7 (21)	2 (22)	0,787	
Délai moyen entre greffe et PCP (années)	3,4 +/-3,6	2,7 +/- 3,6	1,6 +/- 0,3	0,083	0,4
Corticothérapie adjuvante pendant l'épisode de PCP (n=41)					
J1-7 (dose maximale en équivalent cortisol), mg (n=41)	317 +/- 658	120 +/- 270	160 +/- 220	0,610	
J8-14 (dose maximale en équivalent cortisol), mg (n=38)	249 +/- 719	120 +/- 120	240 +/- 200	0,331	
J15-21 (dose maximale en équivalent cortisol), mg (n=37)	72 +/- 12	80 +/- 110	40 +/- 52	0,981	
J21-J28 (dose maximale en équivalent cortisol), mg (n=37)	57 +/- 9	40 +/- 50	40 +/- 22	0,903	
Modification corticothérapie / état basal				0,420	
Diminution	6 (14)	6 (9)	0 (0)		
Dose identiques	12 (28)	9 (26)	3 (33)		
Majoration	24 (56)	19 (56)	5 (56)		
Traitement curatif: 1ère ligne, n (%)				0,434	
Co-trimoxazole	32 (74)	27 (79)	5 (56)		
Atovaquone	9 (23)	6 (18)	3 (33)		
Pentacarinate en association	1 (2)	1 (3)	0 (0)		
Durée du traitement curatif (jours) (n=38)	20 +/- 4	21 +/- 0	21 +/- 0	0,668	
"Coinfection" pendant l'épisode de PCP, n (%) (n=41)	27 (66)	20 (59)	7 (78)	0,150	0,345
Bactérienne	13 (32)	9 (26)	4 (48)	0,215	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (15)	4 (12)	2 (22)	0,355	
Mycologique broncho-pulmonaire	9 (22)	5 (15)	4 (48)	0,033	
<i>Aspergillus sp.</i> bronchopulmonaire	4 (10)	2 (5)	2 (22)	0,105	0,186
Réplication à EBV	7 (17)	5 (15)	2 (22)	0,507	
Réplication à CMV	9 (22)	6 (18)	3 (33)	0,236	
Autre coinfection virale	10 (24)	7 (21)	3 (33)	0,336	
Défaillance(s), n (%)					
Hospitalisation en soins intensifs/réanimation	21 (49)	16 (47)	6 (67)	0,295	
VNI	9 (21)	7 (21)	2 (22)	0,784	
Intubation oro-trachéale	8 (19)	4 (12)	5 (56)	0,004	ns
ECMO	1 (2)	0 (0)	1 (11)	0,037	0,997
Amines	8 (19)	4 (12)	5 (56)	0,004	ns
Épuration extra-rénale	4 (9)	3 (9)	1 (11)	0,757	

Table 2 : Analyse univariée et multivariée et suite des caractéristiques des patients.
CLAD: Chronic lung allograft dysfunction, dysfonction chronique du greffon pulmonaire.

En analyse univariée, le VEMS bas, le traitement par everolimus, avoir des prélèvements respiratoires positifs à d'autres champignons, l'intubation orotrachéale, l'ECMO et les amines étaient associés significativement à une majoration de mortalité.

Avoir une prophylaxie n'était pas significativement associé à la mortalité à J90 en analyse uni ou multivariée.

En analyse multivariée, il n'a pas été retrouvé de facteur significativement associé avec la mortalité à J90.

IV- Discussion

A- Intérêt de l'étude

1) Données d'incidence

La prévalence et l'incidence de la PCP chez le patient transplanté pulmonaire ne sont pas connues à ce jour. Cette étude rétrospective visait à recenser et étudier tous les cas de PCP survenant chez des patients transplantés pulmonaires entre les 01/01/2010 et les 30/09/2017 dans les onze centres français réalisant des transplantations pulmonaires. Seules les données de 9 centres ont finalement pu être recueillies, avec un taux d'incidence annuel évalué à 2.5 cas pour mille patients greffés.

L'estimation de l'incidence de la PCP parmi ces malades en France a pu être biaisée par ces données manquantes, de même que le caractère rétrospectif de l'étude. Les différences d'incidence entre les centres peuvent laisser supposer un biais de recrutement, notamment en comparaison au nombre de transplantations annuelles respectif. De plus, les épisodes de PCP chez le transplanté pulmonaire hospitalisé hors centre de référence n'ont pas été inclus.

Bien que cette incidence soit mal connue, elle est supposée relativement élevée. Les recommandations de l'American Journal of Transplantation de 2013 (73) recommandent en effet une prophylaxie anti-PCP à vie chez ces malades. Notre étude a mis en évidence que ces recommandations n'étaient à ce jour pas respectées avec 72% des patients développant une PCP sans prophylaxie.

2) Données générales

Les données d'épidémiologie du transplanté pulmonaire semblent en accord avec l'évolution actuelle des transplantations pulmonaires avec de moins en moins de transplantation pour mucoviscidose et de plus en plus de malades greffés pour fibrose pulmonaire et/ou emphysème. L'âge moyen du transplanté pulmonaire de 51 ans dans l'étude, assez élevé, est compatible avec cette évolution. Une autre hypothèse est la tendance actuelle à majorer la limite supérieure d'âge de transplantation thoracique. L'unique cas de transplantation cardio-pulmonaire au profit des transplantations bi-

pulmonaires est en rapport avec l'évolution des pratiques en France et la volonté de proposer des greffons au plus grand nombre.

3) Données sur la pneumocystose

L'analyse de la prophylaxie chez ces patients retrouve un élément intéressant : aucune PCP n'est survenue sous co-trimoxazole préventif. Ce traitement est en effet reconnu traitement de référence dans les recommandations internationales, principalement grâce aux études portant sur le patient VIH. Le co-trimoxazole serait aussi la molécule la plus efficace en prévention de PCP chez le transplanté pulmonaire. Cette molécule présente effets indésirables (cytopénie, allergies...) déjà connues chez le patient VIH. Ces difficultés de tolérance pourraient expliquer l'absence de prophylaxie systématique chez 70% des patients dans la cohorte. Les deux autres molécules utilisées en prophylaxie dans cette cohorte, d'efficacité moindre et avec une prise plus contraignante, étaient les aérosols mensuels de pentacarinate et l'atovaquone. L'absorption digestive de l'atovaquone nécessite des repas riches en graisse et pourrait participer au défaut d'efficacité comparé au co-trimoxazole. De même, il est conseillé de réaliser les aérosols mensuels de pentacarinate de 300 mg à l'aide du nébuliseur Respirgard II © pour une meilleure efficacité. Ces données spécifiques d'utilisation n'étaient pas étudiées dans ce travail. La fréquence mensuelle du traitement peut favoriser les périodes sans prophylaxie avec un défaut de couverture d'un mois en cas d'oubli d'une dose. La molécule utilisée en prophylaxie n'était pas associée à un changement de mortalité.

La tolérance imparfaite du co-trimoxazole est principalement mise en évidence en phase curative avec dans notre étude avec 26% de nécessité de changement de molécule sur intolérance dont 21% avec le co-trimoxazole. Le motif exact du changement de molécule n'était pas demandé dans les CRF. Une altération de la fonction rénale peut être supposée devant une clairance moyenne estimée à 45 mL/min/1,73m².

Le délai de survenue de PCP est mal connu en transplantation thoracique mais supposé prolongé. Plus l'on s'éloigne de la date de transplantation pulmonaire, plus le risque théorique de rejet pulmonaire diminue. Le niveau d'immunosuppression est habituellement diminué en parallèle via notamment la diminution des objectifs de

concentration sanguine des inhibiteurs de calcineurine ou de posologie de corticoïdes. On pourrait s'attendre à une baisse voire une suppression du risque de pneumocystose au cours du temps. Certaines études réalisées en transplantation d'organe solide tout confondu ont retrouvé une médiane de survenue de 39 mois (31), avec délai minimal de 16 mois et maximum de 16 ans. Notre étude retrouve des données intéressantes à ce sujet : la pneumocystose est survenue dans un délai allant de 7 jours à plus de 20 ans confirmant l'intérêt d'une prophylaxie à vie pour ces malades. On peut se poser la question du rôle d'une éventuelle d'une colonisation antérieure à la transplantation pour la survenue de PCP aussi précoce que J7. Ces données n'ont pas été étudiées dans ce travail. Dans ce contexte, un début précoce de la prophylaxie semble souhaitable pour tous les greffés pulmonaires. En ce qui concerne la survenue de PCP aussi tardive que 20 ans après transplantation, un rôle favorisant de la restauration immunitaire peut être supposé comme décrit dans le travail de Wu et al (20). En effet, la baisse progressive de l'importance de l'immunodépression des transplantés au fur et à mesure qu'ils s'éloignent de leur transplantation, par le biais de la baisse de posologie des corticoïdes et la baisse des objectifs de tacrolémie et ciclosporinémie, pourrait expliquer la survenue de certains cas de PCP de nombreuses années après la greffe.

Il n'a pas été retrouvé de facteur favorisant net d'un **immunosuppresseur** par rapport à un autre. Le rôle de bolus de corticoïdes dans les 3 mois précédant l'épisode de pneumocystose n'est pas retrouvé comme facteur de risque : seulement 2 patients soit 5% ayant reçu des bolus dans les 3 mois précédant la PCP. L'immunosuppression par everolimus était dans notre étude significativement liée à la mortalité globale à J90 en univarié. Cette association n'était pas retrouvée en analyse multivariée. Plusieurs séries de cas décrivent des pneumocystoses sous everolimus seul (85,86) mais il est difficile d'affirmer son rôle plus important que les autres immunosuppresseurs au vu des faibles effectifs et de l'absence de significativité en analyse multivariée. Les autres immunosuppresseurs n'étaient pas spécifiquement associés à la mortalité.

Le diagnostic mycologique était essentiellement fait par méthode directe. Tous les patients ont donc eu un diagnostic de PCP par méthode directe, majoritairement (88%) par fibroscopie bronchique et LBA. Les méthodes de diagnostic direct moins invasives comme les examens des expectorations n'ont été utilisées que dans un cas. Un biais évident à

cette utilisation plus facile du LBA est la probable plus grande accessibilité de la fibroscopie pour ces patients suivis par des pneumologues. Les recommandations diagnostics actuelles de l'ECIL (56) de 2016, même si celles-ci s'adressent plus spécifiquement aux patients d'hématologie, proposent le dosage de (1-3)- β -D-Glucane (BG) en cas de LBA non réalisable, puis l'examen d'expectorations induites en cas de BG positif. Tous les centres ne sont pas à ce jour munis de PCR quantitative, outil pourtant particulièrement intéressant pour différencier colonisation et infection. Aucun des malades de la cohorte n'ont eu de diagnostic indirect de PCP via (BG). Le BG ayant pour principale limite son manque de spécificité, son principal intérêt réside en sa valeur prédictive négative élevée (56). Il pourrait aider à différencier infection et colonisation (51).

La place de la **corticothérapie adjuvante** reste débattue. Ce travail rétrospectif n'a pas permis de montrer de différence de survie en fonction du schéma de corticothérapie choisi pendant l'épisode de PCP. Ce résultat peut être lié au défaut de puissance de l'étude du fait d'un relatif faible nombre de patients inclus. Les stratégies adoptées étaient différentes en fonction des centres mais aussi en fonction des patients dans chaque centre, représentant bien l'absence de conduite à tenir consensuelle chez le non-VIH. En effet, 57% des patients voyaient leur posologie de corticoïdes augmenter pendant l'épisode de PCP. La posologie était diminuée ou les corticoïdes arrêtés chez 14% des patients. La question de la corticothérapie adjuvante chez le transplanté d'organe pulmonaire est difficile. En effet, tous les patients de l'étude avaient encore une corticothérapie lors du diagnostic de pneumocystose, même à distance de la transplantation. Des réponses sur le rôle de la corticothérapie adjuvante sont toujours attendues, vraisemblablement par des études prospectives de meilleure puissance. Seule une étude en cours est répertoriée sur ClinicalTrials.gov : l'essai français randomisé contre placebo « PIC » menée par Virginie Lemiale (Paris). Celui-ci, toujours en cours d'inclusion, étudie les PCP graves du non-VIH en comparant corticothérapie adjuvante à un placebo. La mortalité à J90 est le critère de jugement principal.

Les co-infections sont fréquentes en cas de PCP. Roux *et al.* retrouvaient une surinfection dans 31% des 544 cas de PCP (37). Celles-ci étaient principalement des co-infections pulmonaires bactériennes, mais aussi virales et fongiques. La co-infection bactérienne pulmonaire était un facteur de risque de développer un choc septique,

classiquement absent dans la PCP. Plus récemment, une équipe de Pékin (57) montrait une co-infection à CMV dans 54,3% de leur cohorte de 70 PCP chez le non-VIH. Il y avait une tendance non-significative d'augmentation de la mortalité chez les patients co-infectés au CMV (44,7% contre 28,2%). Les patients co-infectés étaient plus hypoxiques et avaient plus fréquemment des nodules centro lobulaires. La concentration de CMV en PCR quantitative dans le LBA était un facteur de risque de mortalité avec un seuil de 1×10^5 copies/mL. Dans notre étude, 66% des patients présentaient une co-infection. Celle-ci n'était pas associée à un surrisque de mortalité, possiblement lié à un défaut de puissance. Plus d'1/5^{ème} des patients présentant une PCP dans ce travail avaient une réplique à CMV, soulignant le possible rôle favorisant de ce virus (pas de différence statistiquement significative). L'effectif était trop réduit pour étudier l'impact éventuel de la concentration de CMV. Le fait d'avoir une co-infection fongique respiratoire était associé à une surmortalité en analyse univariée. Il n'y avait pas d'infection à *Mucor spp.* Les co-infections à *Aspergillus fumigatus* n'étaient pas associées à une surmortalité. Une attention particulière sur la recherche de co-infections devrait être portée par le clinicien lors d'un épisode de PCP.

La mortalité globale à J90, critère de jugement principal de l'étude était estimée à 20,9%. Il n'a pas été retrouvé de facteur significativement associé en analyse multivariée, probablement lié au défaut de puissance. En analyse univariée, les défaillances d'organes représentées par la nécessité d'intubation, d'amines ou d'ECMO étaient logiquement associées à la mortalité. Le fait d'avoir une fonction respiratoire plus altérée (VEMS plus bas) était lui aussi associé à une surmortalité (analyse univariée). La littérature récente (depuis les années 2000) sur les défaillances et la mortalité chez le non VIH est rare mais en accord avec nos données. L'étude française de Roux *et al.* (37) retrouvait une mortalité globale hospitalière de 27% parmi 321 patients non-VIH, et seulement de 4% parmi les 223 patients VIH. Parmi ces patients, seuls 30,8% des patients étaient transplantés d'organe solide, dont seulement 3 transplantés pulmonaires. Il y avait un recours aux soins intensifs / réanimation dans 50% des cas chez le non-VIH, contre 49% dans notre travail. Leur travail montrait un taux d'intubation de 30% contre 20% dans notre travail. L'utilisation de l'oxygénothérapie à haut débit nasal, de plus en plus utilisée en réanimation, n'a pas été étudiée. Au vu de la mortalité et de la survenue même tardive des pneumocystoses, une prophylaxie à vie, si possible par co-trimoxazole, est à recommander.

A notre connaissance, ce travail est le seul à étudier **la variation du VEMS** après une PCP chez le patient transplanté pulmonaire. Le VEMS est habituellement suivi régulièrement chez les patients transplantés pulmonaires pour dépister les épisodes de rejet aigu, potentiellement asymptomatiques. Dans notre cohorte, le VEMS des survivants à 6 +/- 2 mois d'un épisode de PCP n'a baissé en moyenne que de 2%. Cette donnée plaide en défaveur de séquelles fonctionnelles respiratoires de la PCP. Ces données doivent bien sûr être confirmées par d'autres travaux, avec notamment l'étude d'autres paramètres fonctionnels respiratoires que le VEMS.

Il a été décidé de ne pas étudier **les signes cliniques** dans ce travail. Il a été considéré que ces signes cliniques ne sont pas spécifiques au transplanté pulmonaire par rapport à un autre patient non-VIH et ces signes faisaient partie des critères diagnostiques d'inclusion de la PCP.

Le recueil des **scanners thoraciques** ne permet pas de dégager des spécificités de la PCP chez le transplanté pulmonaire devant des difficultés d'accès à ces TDM ne permettant l'analyse que de 10 cas. A noter que tous les patients avec épisode de PCP n'ont pas eu de scanner diagnostique. Il ressort cependant une donnée intéressante, il existe un seul cas sur 10 avec des lésions pulmonaires radiologiques unilatérales chez ce patient transplanté mono-pulmonaire. Une analyse sur un plus grand nombre de scanner est attendue.

B- Forces et limites

Cette cohorte demeure à notre connaissance la plus grande cohorte concernant la PCP chez des patients transplantés pulmonaires jamais étudiée. La grande majorité, soit 9 des 11 centres français ont participé à l'inclusion et au recueil de données. Elle permet d'évaluer des données épidémiologiques non connues jusqu'alors en transplantation pulmonaire. Ce travail permet de faire un état des lieux sur la pneumocystose du transplanté pulmonaire en France. La recherche de baisse de fonction respiratoire à distance d'une infection par *P. jirovecii* est un travail original à notre connaissance.

La principale limite de ce travail est son caractère rétrospectif. Les grandes variations de nombre de patients par centres et le faible cas de pneumocystose dans certains grands centres transplantateurs fait poser la question de l'exhaustivité du screening. Ce travail est dépendant de la recherche des patients via le codage des séjours de chaque centre via le département d'information médicale. L'effectif est de faible taille, mais cette étude s'intéresse à une maladie rare survenant chez un sous-groupe rare de patients. Le caractère rétrospectif est associé à des pertes d'information avec données manquantes.

III- Conclusion de thèse

La transplantation pulmonaire est un traitement de dernier recours qui s'adresse aux patients insuffisants respiratoires terminaux. Le lourd traitement immunosuppresseur, prescrit à vie, expose ces patients aux infections opportunistes. *Pneumocystis jirovecii*, champignon ubiquitaire est un germe à transmission inter humaine possible, pourvoyeur colonisation mais aussi de pneumopathies infectieuses. L'inflammation pulmonaire entraînée par le germe est à l'origine de lésions sévères voire mortelles. La pneumocystose a initialement été décrite chez le patient VIH, et reste encore mal connue chez le non-VIH, plus particulièrement chez le greffé pulmonaire. Pour le prévenir, la prise d'une chimioprophylaxie est recommandée.

Cette étude rétrospective a mis en évidence 43 épisodes de PCP entre les 01/01/2010 et 30/09/2017 chez des patients transplantés pulmonaires sur 9 des 11 centres français. On constatait 70% de patients sans prophylaxie anti-pneumocystose. Aucun épisode de PCP n'est survenu sous co-trimoxazole. Le diagnostic mycologique était réalisé sur LBA dans 86% des cas. Le délai de survenue de PCP en fonction de la date de transplantation variait de 7 jours à plus de 20 ans avec une médiane à 2 ans. Les co-infections étaient fréquentes, 63% des patients avaient une co-infection bactérienne, virale ou fongique. Il n'a pas été mis en évidence de rôle protecteur ou non de la corticothérapie adjuvante (majoration des doses chez 58,5% des patients).

Cette étude est à notre connaissance la plus grande étude réalisée chez les patients transplantés pulmonaires et permet entre autres de souligner l'importance de la prophylaxie et sa durée dans le temps, du nombre de co-infections lors d'une pneumocystose pulmonaire, et la mortalité induite majeure. Près d'un patient sur deux était hospitalisé en unité de soins intensifs/réanimation. La mortalité globale était respectivement de 14% à J28 et 20,9% à J90. Aucun facteur n'a été retrouvé significativement lié à la mortalité en analyse multivariée. Il n'y avait pas de baisse significative de VEMS à M+6 de l'épisode de PCP.

Des travaux prospectifs sont souhaitables pour confirmer ces données, ainsi que pour déterminer le rôle encore inconnu de la corticothérapie adjuvante chez le non-VIH.

IV- Bibliographie

1. Carinii A. Formas de eschizogonia do Trypanozoma lewisi. Comm Soc Med Sao Paolo. 1910;204.
2. Delanoë P, Delanoë M. Sur les rapporte des kystos de carinii le Trypanosoma lewisi. Compt Rend Acad Sci. 1912;658.
3. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Pneumocystose. In UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone; 2014.
4. Wintenberger C, Maubon D, Charpentier E, Rendu J, Pavese P, Augier C, et al. Grouped Cases of Pulmonary Pneumocystosis After Solid Organ Transplantation: Advantages of Coordination by an Infectious Diseases Unit for Overall Management and Epidemiological Monitoring. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016 Nov 28;1–7.
5. Nevez G, Raccurt C, Jounieaux V, Dei-Cas E, Mazars E. Pneumocystosis versus pulmonary Pneumocystis carinii colonization in HIV-negative and HIV-positive patients. AIDS Lond Engl. 1999 Mar 11;13(4):535–6.
6. 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 Nov 1;39(11):3877–82.
7. Morris A, Sciurba FC, Lebedeva IP, Githaiga A, Elliott WM, Hogg JC, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and Pneumocystis colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Aug 15;170(4):408–13.
8. Makinson A, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Ribet C, Raffi F, Pialoux G, et al. HIV is associated with airway obstruction: a matched controlled study. AIDS Lond Engl. 2018 Jan 14;32(2):227–32.
9. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. Chest. 2006 Nov;130(5):1326–33.
10. Morris A, Alexander T, Radhi S, Lucht L, Sciurba FC, Kolls JK, et al. Airway obstruction is increased in pneumocystis-colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients. J Clin Microbiol. 2009 Nov;47(11):3773–6.
11. Gottlieb M. Pneumocystis Pneumonia --- Los Angeles. Morbidity and Mortality Weekly Report. 1981 Jun 5;
12. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. AIDS Lond Engl. 2010 Jun 19;24(10):1549–59.
13. Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of Pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. N Engl J Med. 1990 Jan 18;322(3):161–5.
14. Walzer PD, Evans HER, 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 2008 Feb 15;46(4):625–33.

-
15. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc. 1996 Jan;71(1):5–13.
 16. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995 Mar;151(3 Pt 1):795–9.
 17. Keenan N, Dhillon WS, Williams GR, Todd JF. Unexpected shortness of breath in a patient with Cushing's syndrome. Lancet Lond Engl. 2006 Feb 4;367(9508):446.
 18. Messiaen PE, Cuyx S, Dejagere T, van der Hilst JC. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: A systematic review. Transpl Infect Dis. 2017 Apr;19(2):e12651.
 19. Galli M, Antinori S, Atzeni F, Meroni L, Riva A, Scirè C, et al. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2017 Dec;35(6):1018–28.
 20. Wu AKL, Cheng VCC, Tang BSF, Hung IFN, Lee RA, Hui DS, et al. The unmasking of Pneumocystis jirovecii pneumonia during reversal of immunosuppression: case reports and literature review. BMC Infect Dis. 2004 Dec 9;4(1):57.
 21. Torres HA, Chemaly RF, Storey R, Aguilera EA, Nogueras GM, Safdar A, et al. Influence of type of cancer and hematopoietic stem cell transplantation on clinical presentation of Pneumocystis jirovecii pneumonia in cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Jun;25(6):382–8.
 22. Hughes WT, Feldman S, Aur RJ, Verzosa MS, Hustu HO, Simone JV. Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of Pneumocystis carinii pneumonitis. Cancer. 1975 Dec;36(6):2004–9.
 23. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, Kondo H. Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1996 Jul;23(7):1186–8.
 24. Henson JW, Jalaj JK, Walker RW, Stover DE, Fels AO. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with primary brain tumors. Arch Neurol. 1991 Apr;48(4):406–9.
 25. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. Medicine (Baltimore). 2003 Nov;82(6):373–84.
 26. Freeman AF, Davis J, Anderson VL, Barson W, Darnell DN, Puck JM, et al. Pneumocystis jirovecii infection in patients with hyper-immunoglobulin E syndrome. Pediatrics. 2006 Oct;118(4):e1271–1275.
 27. Smart JM, Kemp AS, Armstrong DS. Pneumocystis carinii pneumonia in an infant with transient hypogammaglobulinaemia of infancy. Arch Dis Child. 2002 Nov;87(5):449–50.
 28. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2002 Apr 15;34(8):1098–107.
 29. Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. Greffe rénale. 2015;

-
30. Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. Greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire. 2015;
 31. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, Arroliga AC, Avery RK, Truesdell-LaRosa L, et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999 Feb;28(2):240–6.
 32. Fei MW, Sant CA, Kim EJ, Swartzman A, Davis JL, Jarlsberg LG, et al. Severity and outcomes of *Pneumocystis* pneumonia in patients newly diagnosed with HIV infection: an observational cohort study. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(9):672–8.
 33. Alkhuja S, Badhey K, Miller A. Simultaneous bilateral pneumothorax in an HIV-infected patient. *Chest*. 1997 Nov 5;112(5):1417–8.
 34. Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, Andreu J, Crespo M, Ribera E, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non- *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol*. 2003 May;13(5):1179–84.
 35. Benfield TL, Prentø P, Junge J, Vestbo J, Lundgren JD. Alveolar damage in AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1997 May;111(5):1193–9.
 36. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Nov;140(5):1204–9.
 37. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*. 2014 Sep;20(9):1490–7.
 38. Tasaka S, Tokuda H, Sakai F, Fujii T, Tateda K, Johkoh T, et al. Comparison of clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia between malignancy cases and acquired immunodeficiency syndrome cases: a multicenter study. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2010;49(4):273–81.
 39. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jul;10(3):401–18.
 40. Schildgen V, Mai S, Khalfaoui S, Lusebrink J, Pieper M, Tillmann RL, et al. *Pneumocystis jirovecii* Can Be Productively Cultured in Differentiated CuFi-8 Airway Cells. *mBio*. 2014 May 13;5(3):e01186-14-e01186-14.
 41. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent Advances in the Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia. *Med Mycol J*. 2016;57(4):E111–6.
 42. Moodley B, Tempia S, Frea JA. Comparison of quantitative real-time PCR and direct immunofluorescence for the detection of *Pneumocystis jirovecii*. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180589.
 43. Fan L-C, Lu H-W, Cheng K-B, Li H-P, Xu J-F. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2013;8(9):e73099.
 44. Tia T, Putaporntip C, Kosuwir R, Kongpolprom N, Kawkitinarong K, Jongwutiwes S. A highly sensitive novel PCR assay for detection of *Pneumocystis jirovecii* DNA in bronchoalveolar lavage specimens from immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):598–603.

-
45. Huggett JF, Taylor MS, Kocjan G, Evans HE, Morris-Jones S, Gant V, et al. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection of *Pneumocystis jirovecii* DNA in bronchoalveolar lavage fluid of HIV-infected patients. *Thorax*. 2008 Feb;63(2):154–9.
 46. Mühlethaler K, Bögli-Stuber K, Wasmer S, von Garnier C, Dumont P, Rauch A, et al. Quantitative PCR to diagnose *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV patients. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):971–8.
 47. Unnewehr M, Friederichs H, Bartsch P, Schaaf B. High Diagnostic Value of a New Real-Time *Pneumocystis* PCR from Bronchoalveolar Lavage in a Real-Life Clinical Setting. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2016;92(3):144–9.
 48. van Halsema C, Johnson L, Baxter J, Douthwaite S, Clowes Y, Guiver M, et al. Short Communication: Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia by Detection of DNA in Blood and Oropharyngeal Wash, Compared with Sputum. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016 May;32(5):463–6.
 49. Desmet S, Van Wijngaerden E, Maertens J, Verhaegen J, Verbeken E, De Munter P, et al. Serum (1-3)-beta-D-glucan as a tool for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection or hematological malignancy. *J Clin Microbiol*. 2009 Dec;47(12):3871–4.
 50. Cuétara MS, Alhambra A, Chaves F, Moragues MD, Pontón J, del Palacio A. Use of a serum (1→3)-beta-D-glucan assay for diagnosis and follow-up of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Nov 15;47(10):1364–6.
 51. Tasaka S, Kobayashi S, Yagi K, Asami T, Namkoong H, Yamasawa W, et al. Serum (1 → 3) β-D-glucan assay for discrimination between *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2014 Nov;20(11):678–81.
 52. Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG, Fedorko DP, VanRaden MJ, Gea-Banacloche JC, et al. The utility of bronchoalveolar lavage beta-D-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections. *J Infect*. 2014 Sep;69(3):278–83.
 53. Damiani C, Le Gal S, Goin N, Di Pizio P, Da Costa C, Virmaux M, et al. Usefulness of (1,3) β-D-glucan detection in bronchoalveolar lavage samples in *Pneumocystis pneumonia* and *Pneumocystis pulmonary colonization*. *J Mycol Med*. 2015 Mar;25(1):36–43.
 54. Mennink-Kersten MASH, Ruegebrink D, Verweij PE. *Pseudomonas aeruginosa* as a cause of 1,3-beta-D-glucan assay reactivity. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Jun 15;46(12):1930–1.
 55. Marty FM, Koo S. Role of (1→3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol*. 2009;47 Suppl 1:S233-240.
 56. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJG, Helweg-Larsen J, Matos O, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep;71(9):2386–96.
 57. Yu Q, Jia P, Su L, Zhao H, Que C. Outcomes and prognostic factors of non-HIV patients with pneumocystis jirovecii pneumonia and pulmonary CMV co-infection: A Retrospective Cohort Study. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2017 Dec [cited 2017 Oct 24];17(1). Available from: <http://bmcinfectedis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2492-8>
 58. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med*. 1996 Jan 22;156(2):177–88.

-
59. El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, Walker J, Abrams D, John SL, et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999 Oct;29(4):775–83.
 60. Mermin J, Lule J, Ekwaru JP, Malamba S, Downing R, Ransom R, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis on morbidity, mortality, CD4-cell count, and viral load in HIV infection in rural Uganda. *Lancet Lond Engl*. 2004 Oct 16;364(9443):1428–34.
 61. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24;163(4):402–10.
 62. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, Cheung TW, Balfour HH, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1998 Dec 24;339(26):1889–95.
 63. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, Dohn M, McIvor RA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis*. 1999 Aug;180(2):369–76.
 64. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 10/27/2017.
 65. Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Mar 27;89(6):644–5.
 66. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep;71(9):2397–404.
 67. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, Forszpaniak C, Sherer CB, Quentzel H, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. *AIDS Lond Engl*. 1992 Mar;6(3):301–5.
 68. Hughes W, Leoung G, Kramer F, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med*. 1993 May 27;328(21):1521–7.
 69. Sattler FR, Cowan R, Nielsen DM, Ruskin J. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with pentamidine for treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective, noncrossover study. *Ann Intern Med*. 1988 Aug 15;109(4):280–7.
 70. Winston DJ, Lau WK, Gale RP, Young LS. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med*. 1980 Jun;92(6):762–9.
 71. Lau WK, Young LS. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 1976 Sep 23;295(13):716–8.

-
72. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep;71(9):2405–13.
 73. Martin SI, Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis pneumonia* in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013 Mar;13 Suppl 4:272–9.
 74. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1990 Nov 22;323(21):1451–7.
 75. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC, Briel M. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 2;(4):CD006150.
 76. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest.* 1998 May;113(5):1215–24.
 77. Delclaux C, Zahar JR, Amraoui G, Leleu G, Lebargy F, Brochard L, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1999 Sep;29(3):670–2.
 78. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, Daniels CE, Tosh PK, Dierkhising RA, et al. Early Corticosteroids for *Pneumocystis Pneumonia* in Adults Without HIV Are Not Associated With Better Outcome. *Chest.* 2018 Apr 26;
 79. Agence de la Biomédecine. Procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée. 2013;
 80. Agence de la biomédecine. Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes sur des donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht dans un établissement de santé. 2016;
 81. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2017 Oct;36(10):1047–59.
 82. Hauser PM, Bille J, Lass-Flörl C, Geltner C, Feldmesser M, Levi M, et al. Multicenter, prospective clinical evaluation of respiratory samples from subjects at risk for *Pneumocystis jirovecii* infection by use of a commercial real-time PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2011 May;49(5):1872–8.
 83. Izadi M, Jonaidi Jafari N, Sadraei J, Mahmoodzadeh Poornaki A, Rezavand B, Zarrinfar H, et al. The Prevalence of *Pneumocystis jirovecii* in Bronchoalveolar Lavage Specimens of Lung Transplant Recipients Examined by the Nested PCR. *Jundishapur J Microbiol.* 2014 Dec;7(12):e13518.
 84. Halme M, Lautenschlager I, Mattila S, Tukiainen P. Breakthrough *Pneumocystis carinii* infections in lung and heart-lung transplant patients with chemoprophylaxis. *Transplant Proc.* 1999 Mar;31(1–2):197.

-
85. Loron M-C, Grange S, Guerrot D, Di Fiore F, Freguin C, Hanoy M, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Everolimus-Treated Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 10;33(8):e45–7.
 86. Saito Y, Nagayama M, Miura Y, Ogushi S, Suzuki Y, Noro R, et al. A Case of *Pneumocystis* Pneumonia Associated with Everolimus Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 May;43(5):559–62.
 87. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J*. 2014 Dec;44(12b):1350–63.
 88. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep;71(9):2405–13.
 89. Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Mar 27;89(6):644–5.
 90. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016 Oct;35(10):1158–69.
 91. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med*. 1984 May;100(5):663–71.
 92. Tasaka S, Tokuda H, Sakai F, Fujii T, Tateda K, Johkoh T, et al. Comparison of clinical and radiological features of *pneumocystis* pneumonia between malignancy cases and acquired immunodeficiency syndrome cases: a multicenter study. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2010;49(4):273–81.
 93. Karageorgopoulos DE, Qu J-M, Korbila IP, Zhu Y-G, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jan;19(1):39–49.
 94. Hardak E, Brook O, Yigla M. Radiological features of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in immunocompromised patients with and without AIDS. *Lung*. 2010 Apr;188(2):159–63.
 95. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, Vincent F, Bollée G, Roux P, et al. *Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH*. /data/revues/16240693/v19i4/S1624069310000836/ [Internet]. 2010 Jun 14 [cited 2017 Nov 12]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/256246>
 96. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Nov;140(5):1204–9.
 97. Mu X-D, Jia P, Gao L, Su L, Zhang C, Wang R-G, et al. Relationship between Radiological Stages and Prognoses of *Pneumocystis* Pneumonia in Non-AIDS Immunocompromised Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2016 05;129(17):2020–5.
 98. Richards PJ, Riddell L, Reznick RH, Armstrong P, Pinching AJ, Parkin JM. High resolution computed tomography in HIV patients with suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia and a normal chest radiograph. *Clin Radiol*. 1996 Oct;51(10):689–93.

-
99. Gruden JF, Huang L, Turner J, Webb WR, Merrifield C, Stansell JD, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Oct;169(4):967–75.
 100. Gabardi S, Millen P, Hurwitz S, Martin S, Roberts K, Chandraker A. Atovaquone versus trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis following renal transplantation. *Clin Transplant*. 2012 Jun;26(3):E184-190.
 101. Meyers B, Borrego F, Papanicolaou G. *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis with atovaquone in trimethoprim-sulfamethoxazole-intolerant orthotopic liver transplant patients: a preliminary study. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2001 Aug;7(8):750–1.
 102. Rodriguez M, Sifri CD, Fishman JA. Failure of low-dose atovaquone prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Apr 15;38(8):e76-78.
 103. Macesic N, Urbancic K, Ierino F, Grayson ML. Is Aerosolized Pentamidine for *Pneumocystis* Pneumonia Prophylaxis in Renal Transplant Recipients Not as Safe as We Might Think? *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Apr;60(4):2502–4.

V- Annexes

A- Lettre d'information au patient

Note d'information pour la participation à la recherche

« Pneumocystose et transplantation pulmonaire : épidémiologie et impact de la chimioprophylaxie et de la corticothérapie adjuvante dans une cohorte rétrospective multicentrique »

Titre abrégé : « Pneumocystose et transplantation pulmonaire »

Médecin investigateur

Nom : Dr DELBOVE Agathe

Service : Réanimation médicale - Pneumologie, Soins Intensifs

Adresse : Hôpital Nord Laënnec - CHU de Nantes ;

Boulevard Jacques Monod 44093 Nantes cedex 1

Téléphone : 0240165333

Responsable de la recherche

Nom : CHU de Nantes

Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES

Principaux contacts : Secrétariat de Pneumologie du CHU de Nantes

Téléphone : 02 53 48 28 35

Ce document est remis au patient

Un exemplaire est conservé dans le dossier médical

Madame, Monsieur,

Le service de pneumologie du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Nantes effectue une recherche sur les pneumocystoses pulmonaires (infection liée au champignon *Pneumocystis jirovecii*) survenues entre le 01/01/2010 et 30/09/2017 chez les patients ayant bénéficié d'une greffe pulmonaire (monopulmonaire, bipulmonaire, et coeur-pulmonaire). Cette étude a pour but de mieux connaître cette infection spécifiquement chez les greffés pulmonaires, notamment ses facteurs de risque, l'impact des éventuels traitements préventifs, l'efficacité des différents traitements curatifs utilisés, la gravité et les défaillances d'organes liées à cette infection, la mortalité, et l'impact sur le pronostic fonctionnel respiratoire à distance. Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge. **Il s'agit d'une étude rétrospective. Dans ce cadre, aucun nouveau prélèvement ni examen ne vous sera demandé.**

Cette recherche est réalisée en collaboration avec différents CHU transplantateurs en France (Bordeaux, Grenoble, Lyon, Marseille, Nantes, Paris, Strasbourg, Toulouse)

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus permettront peut-être d'apporter des informations pertinentes pour votre santé à l'avenir. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la greffe pulmonaire et l'infection pulmonaire par *Pneumocystis jirovecii*. Les résultats devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre l'essor éventuel de nouvelles méthodes de diagnostic et de nouveaux traitements.

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées pour demeurer anonymes. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives. Ces données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications. A aucun moment votre nom ne figurera dans ces documents.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document. Cette étude est conforme à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978.

Vos coordonnées ou données nominatives seront transmises au CHU de Nantes. Vous pourrez être contacté(e) par ce centre qui détruira vos données nominatives en fin d'étude.

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS et au CEPRO (Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle, organisme de la Société Française de Pneumologie).

Un entretien téléphonique vous sera proposé. A cette occasion, vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

Merci de conserver cette notice d'information
--

B- CRF

CRF :

« Pneumocystose et transplantation pulmonaire : épidémiologie et impact de la chimioprophylaxie et de la corticothérapie adjuvante dans une cohorte rétrospective multicentrique »

Chaque patient se doit d'être informé de l'étude anonyme, oralement ainsi que via la lettre d'information fournie. La « non-opposition » doit être notifiée dans le dossier médical.

Une fiche CRF (Case Report Form) est à compléter par l'investigateur pour chaque cas de pneumocystose survenant entre les 01/01/2010 et 30/09/2017 chez un patient transplanté pulmonaire.

Une fois remplie, le CRF est à transmettre par courrier au Dr DELBOVE, investigateur coordonnateur au CHU de Nantes :

Dr Agathe DELBOVE

Pneumologie, l'institut du thorax

CHU Nantes

Hôpital Nord Laennec

Boulevard Jacques Monod

44800 Saint-Herblain

Les **critères d'inclusion** sont les suivants :

- patients majeurs,
- greffés pulmonaires (mono pulmonaire, bi pulmonaire, cœur-pulmonaire)
- ayant eu un ou plusieurs épisode(s) de pneumocystose pulmonaire avec confirmation microbiologique entre les 01/01/2010 et 30/09/2017 en France Métropolitaine,
- ayant formulé leur non-opposition au recueil anonymes des données.

Les **critères de non-inclusion** sont :

- patients mineurs, majeurs sous tutelle et personnes protégées,
- patient ayant exprimé son opposition.

Le **diagnostic de pneumocystose** repose sur :

- l'association :

* de symptômes pulmonaires compatibles avec le diagnostic : toux et/ou dyspnée et/ou fièvre et/ou douleur thoracique,

* de signes radiologiques compatibles : pneumopathie interstitielle avec opacités en verre dépoli diffus de distribution panlobulaire démarquées des zones saines par un septum interlobulaire, opacités en verre dépoli diffus de distribution inhomogène, association d'opacités en verre dépoli et de condensations, associées ou non à des réticulations et petites lésions kystiques,

- avec un diagnostic microbiologique de certitude :

* examen direct de prélèvement respiratoire positif (examen des crachats, aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire) avec présence de kystes de *P. jirovecii*,

* ou à défaut : PCR *Pneumocystis* positive (si quantitative : selon le kit local, concentration considérée non faible ; si qualitative : PCR positive et tableau radio-clinique concordant) ; associé ou non à d'autres marqueurs biologique type (1-3) β -D glucane.

Méthode de codage : numéro du centre (01 à 11) - numéro du patient dans le centre (ordre chronologique) - première lettre du nom en **majuscule** et première lettre du prénom en **minuscule**

Ex : pour Mr René DUPONT, 4^{ème} cas de Bordeaux : 01-04-Dr

Numéros des centres :

- 01 : Bordeaux
- 02 : Grenoble
- 03 : Le Plessis-Robinson Marie-Lannelongue
- 04 : Lyon
- 05 : Marseille
- 06 : Nantes
- 07 : Paris-Bichat
- 08 : Paris-HEGP
- 09 : Strasbourg
- 10 : Suresnes Foch
- 11 : Toulouse

Un travail complémentaire sur les données d'imagerie thoracique du patient transplanté pulmonaire sera réalisé en parallèle, vous serez contacté ultérieurement dans ce sens.

L'équipe de l'Institut du Thorax du CHU de Nantes vous remercie chaleureusement pour votre aide capitale et reste bien évidemment disponible pour répondre à vos interrogations.

Hakim ALAMI (Interne)

Dr DELBOVE

Pr F-X BLANC

Aymeric NICOLAS (Interne)

Dr LIBERGE

I- Pneumocystose chez le patient greffé pulmonaire: AVANT la pneumocystose:

1-Numéro patient :

2-Centre/CHU :

3-Date de naissance (jj/mm/aaaa):

4-Sexe : Homme ☐ Femme ☐

5-Poids (kg) au diagnostic de pneumocystose :

6-Taille (cm) :

7-Date de transplantation pulmonaire (jj/mm/aaaa):

8-Indication de la transplantation : Mucoviscidose ☐ Emphysème ☐

Hypertension pulmonaire ☐ Pneumopathie infiltrante diffuse/Fibrose ☐

Si autre :

9-Type de transplantation : Monopulmonaire ☐ Bipulmonaire ☐

Coeur-poumons ☐

10-Autre(s) greffe(s) associée(s) : Aucune ☐ Rénale ☐ Hépatique ☐ Pancréatique ☐

Autogreffe ☐ Allogreffe moelle ☐

Si autre, précisez :

11-Ventilation sur trachéotomie avant la pneumocystose : Oui ☐ Non ☐

12-Clairance de la créatinine dans les 3 mois précédant la pneumocystose (Cockcroft & Gault, CKD-EPI ou MDRD):

13-Dernier VEMS avant l'épisode de pneumocystose :L ;% de la théorique.

14-Dysfonction chronique du greffon avant pneumocystose : Oui ☐ Non ☐

15-Corticothérapie dans le mois précédant la pneumocystose (précisez la dose en mg/j et la molécule):

16-Bolus de corticoïdes pour suspicion de rejet dans les 3 mois précédant le diagnostic de pneumocystose : Oui ☐ Non ☐

17-Immunosuppresseurs avant le diagnostic de pneumocystose:

ciclosporine ☐ tacrolimus ☐ mycophénolate mofetil ☐

everolimus ☐ sirolimus ☐ azathioprine ☐

Si autre, précisez :

18- Chimio prophylaxie avant l'épisode de pneumocystose:

Si autre, précisez :

II- Pneumocystose chez le patient greffé pulmonaire: PENDANT l'épisode de pneumocystose :

1-Date de diagnostic de pneumocystose (jj/mm/aaaa):

2-Corticothérapie pendant l'épisode de pneumocystose 1ère semaine (préciser posologie en mg/j et la molécule):

3-Corticothérapie pendant l'épisode de pneumocystose 2ème semaine (préciser posologie en mg/j et la molécule):

4-Corticothérapie pendant l'épisode de pneumocystose 3ème semaine (préciser posologie en mg/j et la molécule) :

5-Corticothérapie pendant l'épisode de pneumocystose après la 3ème semaine (préciser posologie en mg/j et la molécule) :

6-Diagnostic microbiologique (ne pas cocher si examen non réalisé):

Examen des crachats négatif ☐ Examen des crachats positif ☐

LBA examen direct positif ☐ LBA examen direct négatif ☐

LBA PCR négative ☐ LBA PCR positive ☐

Si PCR quantitative dans le LBA positive, et si interprétation standardisée disponible :

"Faiblement positive" ☐ "Zone grise" ☐ "Fortement positive" ☐

Précisez, si disponible, le résultat en chiffre, ainsi que l'unité :

(1-3) bêta D Glucane dans le sang positif ☐

(1-3) bêta D Glucane dans le sang négatif ☐

(1-3) bêta D Glucane dans le LBA négatif ☐

(1-3) bêta D Glucane dans le LBA positif ☐

Valeur du (1-3) bêta D glucane, si réalisé (**précisez l'unité et si valeur plasmatique ou du LBA**) :

7-Traitement curatif de l'épisode de pneumocystose : bactrim ☐ atovaquone ☐

clindamycine + primaquine ☐ pentamidine IV ☐

Si autre, précisez :

8-Durée du traitement anti-infectieux curateur (jours) :

9-Co-infection(s) pendant l'épisode de pneumocystose : Oui ☐ Non ☐

Si oui, précisez le nom précis du germe (bactérie/virus...) :

Le site d'infection :

Le type de prélèvement diagnostique (LBA, PCR sang, ECBC...):

10-Défaillance(s) pendant l'épisode de pneumocystoses :

Aucune ☐ Ventilation non-invasive ☐

Ventilation invasive (sur sonde d'intubation ou trachéotomie) ☐

Amines ☐ Epuration extra-rénale ☐

ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) ☐

11-Hospitalisation en secteur de soins continus, intensifs ou de réanimation:

Non ☐

Oui ☐

III- Pneumocystose chez le greffé pulmonaire: APRES l'épisode de pneumocystose :

1- Prophylaxie secondaire après l'épisode de pneumocystose :

bactrim x1/jour ☐ bactrim Forte x3/semaine ☐

Aérosols de pentamidine ☐ atovaquone ☐

Si aérosols de pentamidine, précisez la fréquence:

Si autre molécule utilisée, précisez :

2-Mortalité globale le jour du recueil de données: Vivant ☐ Décédé ☐

Si décédé, précisez la date (jj/mm/aaaa):

3- VEMS à M+6 de l'épisode de pneumocystose (+/- 2 mois, précisez en litre et en pourcentage de la théorique, ou précisez si non disponible) :

C- Liste des investigateurs

NOM ET PRENOM	Spécialité & Fonction	Nom de l'établissement	Nom et adresse du service de rattachement
DELBOVE Agathe	PHC Pneumologie	CHU Nantes	Service de Pneumologie L'Institut du Thorax Hôpital Nord Laënnec CHU Nantes 1, place Alexis Ricordeau 44 093 Nantes Cedex 1
BLANC François-Xavier	PUPH Pneumologie	CHU Nantes	Service de Pneumologie L'Institut du Thorax Hôpital Nord Laënnec CHU Nantes 1, place Alexis Ricordeau 44 093 Nantes Cedex 1
ALAMI Hakim	Interne Pneumologie	CHU Nantes	Service de Pneumologie L'Institut du Thorax Hôpital Nord Laënnec CHU Nantes 1, place Alexis Ricordeau 44 093 Nantes Cedex 1
FOUREAU Aurore	Coordinatrice d'essais cliniques	CHU Nantes	Service de Pneumologie L'Institut du Thorax Hôpital Nord Laënnec CHU Nantes 1, place Alexis Ricordeau 44 093 Nantes Cedex 1
NICOLAS Aymeric	Interne Radiologie	CHU Nantes	Service de Radiologie Hôpital Nord Laënnec CHU Nantes 1, place Alexis Ricordeau 44 093 Nantes Cedex 1
LIBERGE Renan	PH Radiologie	CHU Nantes	Service de Radiologie Hôpital Nord Laënnec CHU Nantes 1, place Alexis Ricordeau 44 093 Nantes Cedex 1
BRUGIERE Olivier	PH Pneumologie	CHU Bichat	46 rue Henri Huchard 75018 Paris
LE PAVEC Jérôme	PH Pneumologie	Centre Marie Lannelongue	133 Avenue de la Résistance 92350 Le Plessis-Robinson
ROUX Antoine	PH Pneumologie	CHU Foch	40 Rue Worth 92151 Suresnes
MURRIS Marlène	PH Pneumologie	CHU Toulouse	Hôpital Larrey, 24 chemin de Pouvoirville, TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9
DEGOT Tristant	PH pneumologie	CHU Strasbourg	Nouvel Hôpital civil 1 place de l'hôpital BP 426, 67091 Strasbourg cedex
PHILIT François	PH Pneumologie	CHU Lyon	Hôpital Louis Pradel 59 Boulevard PINEL 69677 Bron cedex
CLAUSTRE Johanna	PH Pneumologie	CHU Grenoble	Hôpital Michallon Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche
GOMEZ Carine	PH Pneumologie	CHU Marseille	Hôpital Nord, Pavillon Mistral Chemin des Bourrely 13915 Marseille cedex 20
BOUSSAUD Véronique	PH Pneumologie	HEGP	20-40 rue Leblanc, 75908 PARIS Cedex 15
DROMER Claire	PH Pneumologie	Bordeaux	Centre François Magendie -Hôpital Haut-Lévêque - Groupe hospitalier Sud Avenue de Magellan 33604 PESSAC CEDEX

D- Avis du Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé

AVIS
Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole Code et versioning	Protocole "Pneumocystose et transplantation pulmonaire" RC17_0515 «Pneumocystose et transplantation pulmonaire : épidémiologie et impact de la chimioprophylaxie et de la corticothérapie adjuvante dans une cohorte rétrospective multicentrique
--	--

Investigateur principal	Dr Agathe DELBOVE pneumologue
Lieu de l'étude	Multicentrique dont CHU Nantes
Type de l'étude	☒ Etude épidémiologique, ☒ Etude multicentrique nationale (CHU Lyon, Bichat, Marseille, Bordeaux, Marie Lannelongue, Nantes, HEGP, Foch, Toulouse, Grenoble, Strasbourg), ☒ Etude non-contrôlée, ☒ Etude rétrospective.
Type patients/participants	Patients greffés cœur/poumon ayant eu undg de pneumocystose
Nombre de patients/participants prévus	50
Objectif principal	évaluer la mortalité globale à J90 après une pneumocystose chez le patient greffé pulmonaire.
Objectif secondaire	-mortalité à J30 - incidence de la pneumocystose chez le greffé pulmonaire - délai de survenue par rapport à la greffe - signes cliniques - techniques diagnostiques utilisées - défaillances d'organe - impact des différentes chimioprophylaxies (incidence, gravité, mortalité) - impact de l'éventuelle corticothérapie adjuvante (évolution, défaillances, mortalité) - efficacité du traitement curatif - pronostic fonctionnel respiratoire. - analyse pronostique de l'atteinte radiologique à la phase aiguë avec la mortalité et la fonction respiratoire (évaluer par le VEMS) - analyse des caractéristiques radiologiques de la PCP chez le greffé pulmonaire : recueil exhaustif des données sémiologiques, élaboration de patterns et corrélation avec les données bibliographiques).

Documents communiqués

Justification de l'étude	Oui
Méthodologie	Oui
Lettre d'information	Oui
Lettre de consentement	Info/consentement

Remarque générale

Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

Confidentialité

Confidentialité	Oui
Anonymat	Oui
CNIL	Non

Commentaires :

Information et consentement

Consentement :

Recueil nécessaire	Oui
Type consentement préférable	Oral (non opposition)
Traçabilité dans le dossier	Oui

Commentaires :

Lettre information précisant:

Titre de l'étude	Oui
But de l'étude	Oui
Déroulement de l'étude	Oui
Prise en charge courante inchangée	Oui
Possibilité de refus de transmission des résultats	Oui
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	Oui
Traçabilité dans le dossier	Oui

Commentaires :

Conclusion

Avis favorable	Oui
Révision nécessaire selon commentaires	
Avis défavorable	

Membres présents lors de la séance du GnedS du

Unité Recherche-GnedS

Date :

3.4.18



Protocole "Pneumocystose et transplantation pulmonaire"

Réf. :

RC : 17_0515

N° ID-RCB

**« Pneumocystose et transplantation pulmonaire :
épidémiologie et impact de la chimioprophylaxie et de la
corticothérapie adjuvante dans une cohorte rétrospective
multicentrique »**

Investigateur Coordonnateur ou personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

Dr Agathe DELBOVE
Pneumologie, l'institut du thorax
CHU Nantes
Hôpital Nord Laennec
Boulevard Jacques Monod
44800 Saint-Herblain
Mail : agathe.delbove@chu-nantes.fr
Tel : 02 53 48 22 40

Etablissement responsable de la recherche :

CHU de Nantes



Direction des Affaires Médicales
et de la Recherche
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tel: 02 53 48 28 35
Fax: 02 53 48 28 36
rderecherche@chu-nantes.fr

Table des Matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	75
Table des Matières	74
INTRODUCTION	76
1. Justification de l'étude	77
1.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
1.2. DONNEES DIAGNOSTIQUES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
1.3. CORTICOTHERAPIE ADJUVANTE.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
1.4. CHIMIOPROPHYLAXIE	78
1.5. PRONOSTIC ET SURVIE.....	79
1.6. CONCLUSION.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
2. Objectifs et criteres de jugement	81
2.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
3. Population étudiée	Erreur ! Signet non défini.
3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
3.2. CRITERES D'INCLUSION	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
3.3. CRITERES DE NON-INCLUSION.....	83
4. DESIGN ET Déroulement de l'étude	Erreur ! Signet non défini.
4.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
4.2. TECHNIQUES D'ETUDES ET D'ANALYSES	83
4.3. CALENDRIER DE L'ETUDE.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
5. Data Management et statistiques	85
5.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE	85
5.2. STATISTIQUES	87
6. Sécurité / Effet indésirable.....	88
7. Aspects administratifs et réglementaires.....	88
7.1. JUSTIFICATION DU POSITIONNEMENT EN RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE.....	88
7.2. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	88
7.3. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL.....	88
7.4. MONITORING DE L'ESSAI ET CONTROLE QUALITE	88
7.1. INSPECTION / AUDIT	88
7.2. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE	89
7.3. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....	89
7.4. DEVENIR DES ECHANTILLONS BIOLOGIQUES.....	89
8. Considérations éthiques	89
8.1. INFORMATION DU PATIENT	89
8.2. RECUEIL DU CONSENTEMENT DU PATIENT	89
8.3. INFORMATION DU PROCHE DU PATIENT NE POUVANT EXPRIMER SA VOLONTE	90
8.4. DISPOSITIONS EN CAS DE DECOUVERTE FORTUITE D'INFORMATIONS INTERESSANT LA SANTE DU PATIENT	90
8.5. COMITE D'ETHIQUE.....	90
Liste des annexes.....	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 1 : Listing des intervenants principaux	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 2 : RESUME DU PROTOCOLE	Erreur ! Signet non défini.
Annexe 3 : Références bibliographiques.....	Erreur ! Signet non défini.
ANNEXE 4 : note d'information aux patients.....	Erreur ! Signet non défini.
ANNEXE 5: CRF	Erreur ! Signet non défini.
ANNEXE 6 : données scanographiques	Erreur ! Signet non défini.

LISTE DES ABREVIATIONS

ARC	Attaché de Recherche Clinique (moniteur)
ATU	Autorisation temporaire d'Utilisation
CIL	Correspondant Informatique et Libertés
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
ECIL	European Conference on Infections on Leukaemia
ECMO	Extra Corporal Membrane Oxygenation
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
GGO	Ground Glass Opacity
HRCT	High Resolution Computed Tomography
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
PaO ₂	Pression partielle artérielle en dioxygène
PCP	Pneumocystis Carinii Pneumoniae
PCR	Polymerase Chain Reaction
RNI	Recherche Non Interventionnelle
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
TEC	Technicien d'Etude Clinique
VEMS	Volume Expiré Maximal en 1 Seconde
VIH	Virus d'Immunodépression Humaine

INTRODUCTION

La pneumocystose pulmonaire est une infection fongique opportuniste potentiellement létale touchant les patients immunodéprimés. Les patients greffés d'organe solide, et plus particulièrement les greffés pulmonaires (1), sont à risque, malgré la chimioprophylaxie fréquemment utilisée. Il existe cependant peu de données spécifiques chez le patient greffé pulmonaire. La place de la corticothérapie adjuvante dans le traitement d'une pneumocystose chez un patient non VIH reste débattue (87–89).

L'objectif principal est d'obtenir la mortalité des patients greffés pulmonaires infectés par *Pneumocystis jirovecii*. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'incidence, les signes radiologiques, les méthodes diagnostiques utilisées, les défaillances induites par la pneumocystose, l'impact des différentes chimioprophylaxies, d'une corticothérapie adjuvante, et l'impact pronostique de l'infection sur la fonction respiratoire.

Cette étude rétrospective multicentrique française recueillera les données de chaque centre sur une cinquantaine de pneumocystoses pulmonaires chez des patients greffés pulmonaires survenant entre les 01/01/2010 et 30/09/2017. Cette étude rétrospective permettra d'orienter de futures études prospectives sur ce sujet.

I- JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La pneumocystose pulmonaire est une infection fongique opportuniste potentiellement létale touchant les patients immunodéprimés. Les patients greffés d'organe solide, et plus particulièrement les transplantés pulmonaires (1) consistent en une population particulièrement à risque.

A- Données épidémiologiques

L'épidémiologie des transplantés pulmonaires est en mouvement. Le nombre de patients vivants avec greffon pulmonaire ou cœur-pulmonaire en France est en augmentation avec 2082 patients au 31/12/2015 (183 transplantés cœur-pulmonaires et 1899 transplantés pulmonaires). Deux facteurs principaux expliquent cette variation épidémiologique : l'amélioration de la survie après transplantation et le programme national de santé en faveur du don d'organe. Enfin, le nombre de patients transplanté pourrait aussi croître du fait du programme de prélèvements chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht (5).

Le risque infectieux global est majeur chez cette population d'immunodéprimés. Parmi les causes de décès connues chez ces patient, l'infection (tous agents microbiologiques confondus) représente 23,9% (90).

Le risque de pneumocystose est classiquement décrit plus élevé dans les 6 mois suivant la transplantation d'organe solide mais semble persister au long cours comme le suggère Gordon et al. dans leur étude de 1999 (1). En effet, 36% des pneumocystoses apparaissaient au-delà d'une année après la transplantation.

Il existe malgré tout peu de données spécifiques chez le patient greffé pulmonaire. L'incidence de l'infection n'est pas connue chez ces malades. Il n'existe pas de grande cohorte de pneumocystose du transplanté pulmonaire à ce jour. Seules 3 études ont publié des cohortes de pneumocystose chez le greffé pulmonaire de plus de 20 patients. Les données cliniques et pronostiques sont peu décrites.

B- Données diagnostiques

Les signes cliniques de la pneumocystose pulmonaire sont aspécifiques. La description typique habituelle est celle du patient VIH. L'étude de Kovacs et al. (91) publiée en 1984 retrouvait chez les patients hospitalisés pour PCP et séropositifs une fièvre dans 81% des cas, une toux dans 81% des cas, productive dans 23% des cas, frissons dans 26% des cas, dyspnée dans 68% des cas, douleur thoracique dans 23% des cas, évoluant depuis une durée médiane de 28 jours. Le patient non-viH présente habituellement une forme plus aiguë que les patients VIH. La médiane de durée de symptômes avant diagnostic était de 4 jours pour des patients cancéreux, contre 14 (p=0,007) chez les patients VIH(92). Il n'y a pas de description clinique spécifique chez le patient transplanté pulmonaire.

Sur le plan biologique, quelques données diagnostiques spécifiques du patient greffé pulmonaire existent. Les plus grandes séries de Hauser et al. (40 cas) en 2011 (9) et Izadi et al. (32 cas) en 2014 (10) étudiaient comme méthode diagnostique la polymérase chain reaction (PCR) dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA), sans donnée clinique ni pronostique. L'étude d'Halme et al. (11) en 1999 répertoriait 28 LBA

positifs à *Pneumocystis jirovecii* chez des patients greffés pulmonaires, mais sans élément clinique permettant de différencier colonisation et infection.

Chez d'autres catégories d'immunodéprimés, de nouveaux tests ont été étudiés pour aider au diagnostic de pneumocystose. Le (1-3) β -D glucane, polysaccharide présent dans la paroi de *Pneumocystis jirovecii* peut actuellement être dosé. Son dosage dans le sérum aurait une sensibilité de 94,8% et une spécificité de 86,3% selon la méta-analyse de Karageorgopoulos et al. de 2013 avec cependant des seuils variables en fonction des études et des kits (93). Son intérêt est surtout sa bonne valeur prédictive négative comprise entre 98.5% et 98.9% en cas de prévalence de 20%, comme recommandé par l'ECIL en 2016. (13) Plus récemment, son dosage dans le LBA pourrait être une aide au diagnostic, notamment pour différencier infection et colonisation (14). Son rôle pour le diagnostic de pneumocystose dans la population spécifique de transplantés pulmonaires ainsi que son utilisation en France reste inconnus.

La présentation radiologique de la pneumocystose pulmonaire est bien connue dans la population VIH mais nettement moins étudiée pour les autres causes d'immunosuppression. Quelques études ont montré des différences significatives dans l'atteinte scanographique entre population VIH et non-VIH (92,94) En outre, la PCP chez le non-VIH a un pronostic défavorable, avec un taux de mortalité plus élevé (95). Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées et il est mentionné une réaction inflammatoire neutrophilique plus marquée dans la population non VIH (96). Cette hypothèse permettrait aussi d'expliquer une plus grande prévalence de condensations chez le non VIH. Une étude chinoise récente (97) a d'ailleurs montré le caractère pronostique d'une stadification scanographique, avec une évolution péjorative en cas de présence de condensations. Cependant les séries du non VIH comportant très peu de patients transplantés pulmonaires, les données radiologiques de la PCP dans cette population sont donc quasi-inexistantes.

Plusieurs études ont montré le faible apport diagnostique de la radiographie pulmonaire et soulignent l'importance de l'étude scanographique à la phase aiguë (98,99).

Dès lors il semble utile de nous centrer sur l'analyse scanographique afin de faire un recueil précis de la sémiologie, et en y intégrant une analyse pronostique sur la mortalité et la fonction pulmonaire.

C- Corticothérapie adjuvante

La place de la corticothérapie adjuvante dans le traitement d'une pneumocystose chez un patient non VIH reste débattue, sans recommandation internationale spécifique chez le greffé pulmonaire. En effet, les recommandations internationales KDIGO de 2010 chez le greffé rénal (89) en faveur d'une corticothérapie adjuvante sont en opposition aux nouvelles recommandations ECIL (88) de 2016 chez les patients d'hématologie. De plus, ces recommandations s'appuient uniquement sur des études de faibles puissances.

D- Chimoprophylaxie

La chimioprophylaxie est largement répandue mais sa durée n'est pas codifiée.

En transplantation rénale, les recommandations KDIGO 2009 (89) préconisent une chimioprophylaxie quotidienne par Bactrim® 3 à 6 mois après greffe, et 6 semaines après traitement pour rejet aigu. Elles suggèrent comme « potentielles alternatives » la dapsons, les aérosols de pentamidine, l'atovaquone ou l'association clindamycine et pyriméthamine sans précision.

En transplantation pulmonaire, les recommandations de 2013 de l'American Journal of Transplantation suggèrent sans l'affirmer une prophylaxie à vie avec un faible niveau de preuve (Grade III) (21), avec le Bactrim® en première intention. La dapsons, l'atovaquone ou l'association clindamycine et pyriméthamine en 2^{ème} intention, et les aérosols de pentamidine uniquement en 3^{ème} intention. L'avantage du Bactrim®, en plus d'être le plus efficace à ce jour, est de prévenir d'autres infections bactériennes ainsi que la toxoplasmose. Il présente malheureusement des fréquentes allergies et effets secondaires en particulier une toxicité médullaire et rénale limitant parfois sa poursuite.

La Dapsons est fréquemment utilisée outre-mer mais beaucoup moins en France, et demeure en seconde intention dans les recommandations.

Les principales études sur l'Atovaquone comparaient son efficacité chez le patient VIH avec la Dapsons (22) ou les aérosols de pentamidine (23).

Chez le non-VIH, il existe moins de données sur l'Atovaquone, en particulier chez le transplanté pulmonaire. L'étude rétrospective de Gabardi et al. de 2012 ne retrouvait aucune pneumocystose à 1 an chez 25 patients transplantés rénaux avec une prophylaxie par Atovaquone à 1500 mg/jour (100). L'étude de Meyers et al. en 2001 ne retrouvait elle non plus aucune pneumocystose sous Atovaquone 750 mg/j chez 28 patients transplantés hépatiques sans préciser l'ancienneté de la transplantation (101). Des cas d'échecs soulignent un intérêt potentiel à monter la posologie à 1500 mg/j pour augmenter son efficacité (102).

Les aérosols de pentamidine sont considérés moins efficaces que le cotrimoxazole avec notamment les données de cette méta analyse de 1996 regroupant 35 études et 6583 patients infectés par le VIH (27). L'effet secondaire principal est le bronchospasme limitant sa tolérance surtout chez les patients aux fonctions respiratoires altérées (103), comme peuvent l'être les patients transplantés pulmonaires.

E- Pronostic et survie

Le pronostic de cette infection est mal connu chez le non-VIH. Dans l'étude de Song Mi Moon et al., la mortalité était de 23% à J90 sur 23 pneumocystoses avec PaO₂ en air ambiant <70 mmHg survenues chez des patients transplantés d'organe solide mais ne comportant aucun transplanté pulmonaire. La mortalité était de 42%

dans l'étude de Delclaux et al. avec 31 pneumocystoses chez des patients non-VIH non transplanté d'organe solide avec PaO₂ <70 mmhg en air ambiant. Dans l'étude de Bollée et al., il y avait 19,6% de décès sur une cohorte de 56 pneumocystoses chez des patients non-transplantés d'organe solide et ayant tous une néoplasie solide ou hématologique avec PaO₂ médiane en air ambiant à 58 mmhg. Il n'y a pas de donnée disponible dans la littérature sur le possible impact péjoratif au long cours sur la fonction respiratoire.

Une étude chinoise récente a montré le caractère pronostique d'une stadification scanographique à la phase aiguë sur la mortalité, dans la population non VIH mais absence de patient transplanté pulmonaire (97). L'analyse n'a pas non plus porté sur la fonction respiratoire.

F- Conclusion

L'objectif est donc de rassembler et étudier la plus grande cohorte de pneumocystose chez le transplanté pulmonaire afin d'avoir des données épidémiologiques et radiologiques plus précises et plus récentes, d'évaluer entre autre l'impact de la chimioprophylaxie en fonction de la molécule choisie, la corticothérapie adjuvante, et les défaillances d'organe et la mortalité induite par cette infection.

Cette étude rétrospective pourra être le point de départ de travaux prospectifs de plus grande puissance.

II- OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

A- Objectif et critère d'évaluation principal

a. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer la mortalité globale après une pneumocystose chez le patient greffé pulmonaire.

b. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est la mortalité à J90.

B- Objectifs et critères d'évaluation secondaires

a. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- mortalité à J28
- incidence de la pneumocystose chez le greffé pulmonaire
- délai de survenue par rapport à la greffe
- techniques diagnostiques utilisées
- défaillances d'organe
- impact des différentes chimioprophylaxies (incidence, gravité, mortalité)
- impact de l'éventuelle corticothérapie adjuvante (évolution, défaillances, mortalité)
- efficacité du traitement curatif
- pronostic fonctionnel respiratoire.
- analyse pronostique de l'atteinte radiologique à la phase aiguë avec la mortalité et la fonction respiratoire (évaluer par le VEMS)
- analyse des caractéristiques radiologiques de la PCP chez le greffé pulmonaire : recueil exhaustif des données sémiologiques, élaboration de patterns et corrélation avec les données bibliographiques).

b. Critères d'évaluations secondaires

Les critères d'évaluation secondaire sont :

- incidence de la pneumocystose chez le greffé pulmonaire
- délai entre la greffe pulmonaire et le diagnostic de pneumocystose pulmonaire
- technique diagnostique utilisée : examen des crachats et/ou LBA, PCR et/ou Grocott, (1-3) β -D glucane dans le sang et/ou le LBA
- défaillances d'organe : nécessité d'amine, de ventilation mécanique, d'ECMO (extra corporal membrane oxygénation), critères de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë), trachéotomie de sevrage, épuration extra rénale et durée de séjour en réanimation
- molécule utilisée en chimioprophylaxie, protocole de prise

- corticothérapie au moment du diagnostic et du traitement (molécule/posologie/durée)
- mortalité et défaillances en fonction du traitement utilisé (prophylaxie et traitement curatif)
- explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) à M9 ($\pm$ 3 mois) : différence entre dernier volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) et VEMS post-pneumocystose (valeur absolue et pourcentage)
- imagerie : scanner à la phase aiguë, comparé avec un scanner de référence (avant l'affection).
 - Recueil exhaustif des données sémiologiques : cf. ci-dessous
 - Analyse de stadification
 -

III- POPULATION ETUDIEE

A- Description de la population

La population étudiée concerne des patients majeurs, greffés pulmonaires (monopulmonaire, bipulmonaire, cœur-pulmonaire) en France, ayant eu une infection pulmonaire par *Pneumocystis jirovecii* entre 01/01/2010 et 30/09/2017, dans les CHU de Lyon, Bichat, Marseille, Bordeaux, Marie Lannelongue, Nantes, HEGP, Foch, Toulouse, Grenoble.

B- Critères d'inclusion

Les patients étaient inclus si :

- âgés de plus de 18 ans,
- greffés pulmonaires (monopulmonaire, bipulmonaire, cœur-pulmonaire)
- ayant eu un épisode de pneumocystose pulmonaire avec confirmation microbiologique entre les 01/01/2010 et 30/09/2017 en France Métropolitaine
- ayant formulé leur non opposition au projet.

Le diagnostic de pneumocystose reposait sur :

- l'association de symptômes pulmonaires compatibles avec le diagnostic : toux et/ou dyspnée et/ou fièvre et/ou douleur thoracique, des signes radiologiques compatibles : pneumopathie interstitielle

- un diagnostic microbiologique de certitude :

* examen direct de prélèvement respiratoire positif (examen des crachats, aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire) avec présence de kyste,

* ou à défaut : PCR *Pneumocystis* positive (si quantitative : selon le kit local, concentration considérée non faible ; si qualitative : PCR positive et tableau radio-clinique concordant) ; associé ou non à d'autres marqueurs biologique ((1-3) β -D glucane).

C- Critères de non inclusion

Les critères de non inclusions sont :

- patients mineurs, majeurs sous tutelle et personnes protégées
- patient ayant exprimé son opposition.

IV- DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

A- Méthodologie générale de la recherche

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- ❖ Etude épidémiologique,
- ❖ Etude multicentrique nationale (CHU Lyon, Bichat, Lyon, Marseille, Bordeaux, Marie Lannelongue, Nantes, HEGP, Foch, Toulouse, Grenoble),
- ❖ Etude non-contrôlée,
- ❖ Etude rétrospective.

B- Techniques d'études et d'analyses

a. Description détaillée des paramètres d'évaluation

S'agissant d'une étude rétrospective, seule les données cliniques existantes seront recueillies :

- Numéro de patient
- Nom du centre
- Genre
- Poids en kilogramme, taille en centimètre
- Date de transplantation
- Indication de transplantation : BPCO-emphysème, mucoviscidose, HTAP, fibrose pulmonaire, autre
- Type de transplantation : monopulmonaire, bipulmonaire, cœur-poumons
- Autre(s) greffe(s) associée(s) : rénale, hépatique, pancréatique, cellules souches, autre
- Ventilation sur trachéotomie antérieure à l'épisode de pneumocystose
- Fonction rénale dans les 3 mois précédant la pneumocystose : clairance de la créatinine selon Cockcroft ou MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
- Dernier VEMS avant pneumocystose (en litre et pourcentage de la théorique)
- Présence ou non de dysfonction chronique du greffon
- Corticothérapie dans le mois précédant la pneumocystose (posologie et molécule)
- Bolus de corticoïde pour dysfonction du greffon dans les 3 mois
- Immunosuppresseurs utilisés avant pneumocystose
- Chimio prophylaxie anti-*Pneumocystis jirovecii* utilisée
- Date de diagnostic de pneumocystose

- Corticothérapie pendant l'épisode de pneumocystose pendant la première, deuxième, troisième semaine et par la suite (molécule, posologie)
- Comment a été réalisé le diagnostic microbiologique de pneumocystose (examen des crachats, lavage bronchoalvéolaire, (1-3) bêta D glucane)
- Molécule utilisée pour traitement curatif de la pneumocystose et sa durée
- Co-infection pendant l'épisode de pneumocystose
- Défaillance(s) d'organe(s) pendant l'épisode de pneumocystose : ventilation invasive, amines, épuration extra-rénale, circulation extracorporelle, hospitalisation en secteur de soins intensifs/réanimation
- Chimio prophylaxie après la pneumocystose
- Mortalité, date de décès
- VEMS à 6 mois (+/-2 mois) de la pneumocystose (litre et pourcentage)
- Données scanographiques corrélées à un scanner de référence
 - Verre dépoli : présence, topographie, étendue, répartition
 - Condensations : présence, topographie, étendue, répartition.
 - Stadification :
 - Stade 1 : verre dépoli exclusif
 - Stade 2 : Verre dépoli et condensations patchy
 - Stade 3 : Condensation extensives.
 - Kystes
 - Atteinte bronchique
 - Atteinte micronodulaire
 - Atteinte de l'interstitium
 - Aspect de « crazy paving »
 - Cavitation
 - Atteinte fibrosante
 - Pleurésie
 - Barotraumatisme : pneumothorax, pneumomédiastin, emphysème sous-cutané
 - Signes associés : adénopathies, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire.

b. Description des techniques et analyses

Non applicable

c. Rattachement à une biocollection

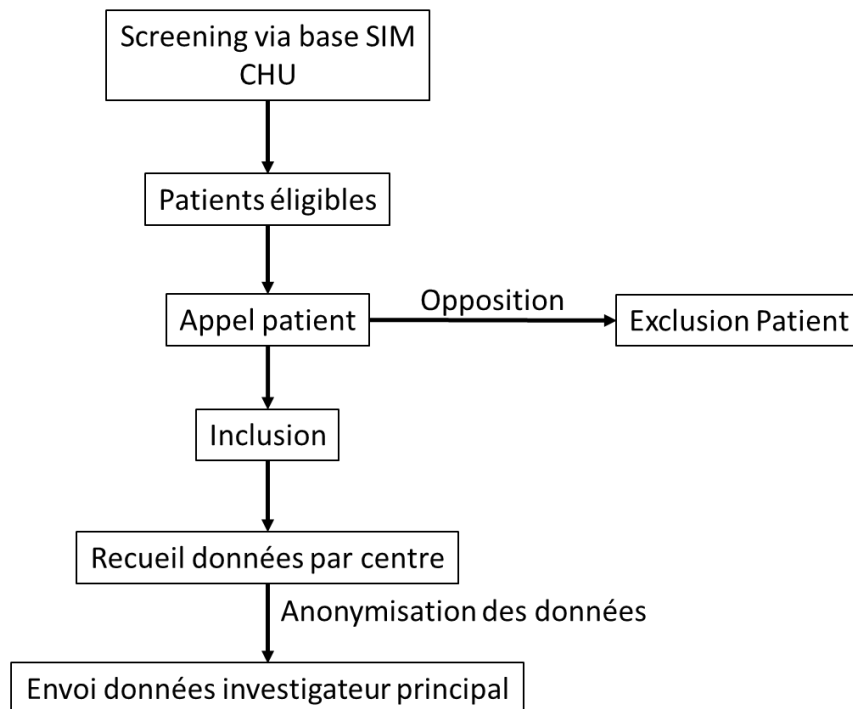
Non applicable

C- Calendrier de l'étude

L'étude sera organisée de la sorte :

- Screening dans chaque centre des patients éligibles
- Envoi des lettres d'information puis Recueil de la non opposition des patients
- Inclusion des patients
- Remplissage du CRF papier par le centre

- Codage des questionnaires
- Envoi sécurisé et anonyme à l'investigateur principal par courrier



D- Règles d'arrêt de la participation d'une personne

a. Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Les patients sont informés oralement et par écrit de la possibilité de retirer leur consentement à tout moment de l'étude, et que leur données ne seront alors pas utilisées.

b. Procédures d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Le retrait de consentement du patient n'aura aucune conséquence que la non-utilisation de ses données, du fait du caractère rétrospectif de l'étude.

V- DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

A- Recueil et traitement des données de l'étude

a. Recueil et mode de circulation des données

Les patients éligibles seront recensés par consultation des registres des différents centres de transplantation français (CHU Lyon, Bichat, Marseille, Bordeaux, Marie Lannelongue, Nantes, HEGP, Foch, Toulouse, Grenoble). La non-opposition sera recueillie directement par téléphone après envoi de la note d'information, puis les questionnaires seront remplis par chaque centre. Les données seront extraites du

dossier médical, codées par chaque centre, puis envoyées au coordonnateur de l'étude.

1. Codage des données

En acceptant de participer à ce protocole, l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

La transmission des données d'une personne à des fins de recherche ne sera dès lors possible que sous réserve de l'apposition d'un système de codage ; la présentation des résultats de la recherche doit exclure toute identification directe ou indirecte.

Aucune donnée nominative ne sera recueillie dans le cadre de cette recherche.

Les données seront codées de la sorte : figureront le numéro de centre (xx) puis le numéro de patient (xx), puis les initiales « nom » (N) et « prénom » (p) (ex : 01-28-Np).

Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation (CRF/ eCRF) ainsi que sur les imageries thoraciques et qui permettra de rattacher à posteriori le CRF/ eCRF au patient. L'investigateur est également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendu d'examens d'imagerie, de biologie...) qui seraient joints au CRF.

Les imageries thoraciques seront codées par les centres avant l'envoi, puis interprétées localement.

Une table de correspondance sera mise en place, sous la responsabilité de l'investigateur, qui permettra de faire le lien entre le code patient et les données nominatives de ce dernier. Elle sera conservée au sein du service par l'investigateur qui aura seul accès à ce document.

2. Description de l'utilisation (exclusive ou non) de données extraites de systèmes d'information existants ou de bases d'études déjà réalisées

Non applicable.

3. Origine et nature des données nominatives recueillies et justification du recours à celle-ci

Non applicable

4. Destinataires des données

Mr ALAMI Hakim (Interne)

Dr DELBOVE Agathe (Investigateur)
Mr NICOLAS Aymeric (Interne)
Dr LIBERGE Renan (Investigateur)
Mme FOUREAU Aurore (Chef de projet)

5. Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La structure de la base de données sera approuvée par le responsable de la recherche.

Durée de conservation et transfert des données

Les données de l'étude seront conservées 5 ans, selon la législation en vigueur.

b. Déclaration de conformité à une méthodologie homologuée de référence

Cette étude est conforme à la méthodologie MR003.

B- Statistiques

a. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

Les analyses statistiques réalisées seront, en fonction de l'effectif, des comparaisons de moyennes, des comparaisons de pourcentage, une courbe de survie (Kaplan Meier).

b. Justification statistique du nombre d'inclusions

Le nombre de sujet à inclure n'est pas justifié par des données statistiques, mais épidémiologiques, du fait de la rareté de la maladie, du faible nombre d'études disponibles, et de son caractère rétrospectif. Si l'objectif de 50 patients inclus est atteint, cette cohorte sera la plus grande publiée à ce jour.

c. Degré de signification statistique prévu

Non applicable

d. Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Non applicable.

- e. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Les patients perdus de vue seront jugés décédés à la dernière date de point.

Les analyses prendront en compte pour chaque variable le nombre de données disponibles par rapport aux patients inclus.

VI- SECURITE / EFFETS INDESIRABLES

Dans le cadre de la présente étude non interventionnelle rétrospective, le protocole ne comporte aucune modification de la prise en charge habituelle des patients, aussi les évènements ou effets indésirables éventuellement observés seront sans lien avec l'étude.

VII- ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES

A- Justification du positionnement en Recherche non interventionnelle

Cette étude est épidémiologique rétrospective, non interventionnelle.

B- Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, le promoteur pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

C- Données informatisées et soumission à la CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

Pour une étude multicentrique : le protocole entre dans le champ de la Méthodologie de référence MR003 à laquelle se conforme la CHU de Nantes

D- Monitoring de l'essai et contrôle qualité

Non applicable

E- Inspection / Audit

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu. Le promoteur et/ou les centres participants doivent pouvoir donner l'accès aux données aux inspecteurs ou auditeurs.

F- Amendements au protocole

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

La note d'information devra faire l'objet de modification si nécessaire.

G- Règles relatives à la publication

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, responsable de la recherche de l'étude, qui sera nécessairement cité.

H- Devenir des échantillons biologiques

Non applicable

I- Archivage des données sources

L'investigateur doit conserver toutes les informations relatives à l'étude pour au moins 5 ans après la fin de l'étude.

VIII- CONSIDERATIONS ETHIQUES

A- Information du patient

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole (note d'information en annexe). Il remettra au patient un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment.

L'investigateur notera dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et a donné son accord oral pour participer à la recherche ; il datera cette information.

B- Recueil du consentement du patient

Une lettre d'information et de non opposition au recueil des données rétrospectives sera envoyée, avec recherche d'opposition dans le dossier médical et par téléphone, à consigner dans le dossier.

C- Information du proche du patient ne pouvant exprimer sa volonté

Pour les patients décédés, l'expression du vivant de l'opposition à participer à la recherche sera recherchée dans le dossier médical. En effet, au vu du suivi lié à la transplantation et des études prospectives régulièrement proposées, l'opposition à la recherche du patient est une information normalement tracée. En son absence, et du fait du caractère rétrospectif, la non opposition sera considérée acquise.

D- Dispositions en cas de découverte fortuite d'informations intéressant la santé du patient

Non applicable

E- Comité D'ETHIQUE

Le protocole a été soumis au GNEDS Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé.

IX- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, Arroliga AC, Avery RK, Truesdell-LaRosa L, et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1999 Feb;28(2):240–6.
2. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. Intern Med J. 2014 Dec;44(12b):1350–63.
3. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. J Antimicrob Chemother. 2016 Sep;71(9):2405–13.
4. Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. Transplantation. 2010 Mar 27;89(6):644–5.
5. Agence de la biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. Greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire. 2015;
6. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2016 Oct;35(10):1158–69.
7. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med. 1984 May;100(5):663–71.

8. Tasaka S, Tokuda H, Sakai F, Fujii T, Tateda K, Johkoh T, et al. Comparison of clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia between malignancy cases and acquired immunodeficiency syndrome cases: a multicenter study. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2010;49(4):273–81.
9. Hauser PM, Bille J, Lass-Flörl C, Geltner C, Feldmesser M, Levi M, et al. Multicenter, prospective clinical evaluation of respiratory samples from subjects at risk for *Pneumocystis jirovecii* infection by use of a commercial real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2011 May;49(5):1872–8.
10. Izadi M, Jonaidi Jafari N, Sadraei J, Mahmoodzadeh Poornaki A, Rezavand B, Zarrinfar H, et al. The Prevalence of *Pneumocystis jirovecii* in Bronchoalveolar Lavage Specimens of Lung Transplant Recipients Examined by the Nested PCR. *Jundishapur J Microbiol*. 2014 Dec;7(12):e13518.
11. Halme M, Lautenschlager I, Mattila S, Tukiainen P. Breakthrough *Pneumocystis carinii* infections in lung and heart-lung transplant patients with chemoprophylaxis. *Transplant Proc*. 1999 Mar;31(1–2):197.
12. Karageorgopoulos DE, Qu J-M, Korbila IP, Zhu Y-G, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jan;19(1):39–49.
13. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJG, Helweg-Larsen J, Matos O, et al. ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep;71(9):2386–96.
14. Damiani C, Le Gal S, Goin N, Di Pizio P, Da Costa C, Virmaux M, et al. Usefulness of (1,3) β -D-glucan detection in bronchoalveolar lavage samples in *Pneumocystis* pneumonia and *Pneumocystis* pulmonary colonization. *J Mycol Med*. 2015 Mar;25(1):36–43.
15. Hardak E, Brook O, Yigla M. Radiological features of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in immunocompromised patients with and without AIDS. *Lung*. 2010 Apr;188(2):159–63.
16. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, Vincent F, Bollée G, Roux P, et al. *Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH*. /data/revues/16240693/v19i4/S1624069310000836/ [Internet]. 2010 Jun 14 [cited 2017 Nov 12]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/256246>
17. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Nov;140(5):1204–9.
18. Mu X-D, Jia P, Gao L, Su L, Zhang C, Wang R-G, et al. Relationship between Radiological Stages and Prognoses of *Pneumocystis* Pneumonia in Non-AIDS Immunocompromised Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2016 05;129(17):2020–5.
19. Richards PJ, Riddell L, Reznick RH, Armstrong P, Pinching AJ, Parkin JM. High resolution computed tomography in HIV patients with suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia and a normal chest radiograph. *Clin Radiol*. 1996 Oct;51(10):689–93.
20. Gruden JF, Huang L, Turner J, Webb WR, Merrifield C, Stansell JD, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Oct;169(4):967–75.
21. Martin SI, Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis* pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013 Mar;13 Suppl 4:272–9.
22. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, Luskin-Hawk R, Cheung TW, Balfour HH, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1998 Dec 24;339(26):1889–95.

23. Chan C, Montaner J, Lefebvre EA, Morey G, Dohn M, McIvor RA, et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *J Infect Dis*. 1999 Aug;180(2):369–76.
24. Gabardi S, Millen P, Hurwitz S, Martin S, Roberts K, Chandraker A. Atovaquone versus trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis following renal transplantation. *Clin Transplant*. 2012 Jun;26(3):E184-190.
25. Meyers B, Borrego F, Papanicolaou G. *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis with atovaquone in trimethoprim-sulfamethoxazole-intolerant orthotopic liver transplant patients: a preliminary study. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2001 Aug;7(8):750–1.
26. Rodriguez M, Sifri CD, Fishman JA. Failure of low-dose atovaquone prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* infection in transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Apr 15;38(8):e76-78.
27. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med*. 1996 Jan 22;156(2):177–88.
28. Macesic N, Urbancic K, Ierino F, Grayson ML. Is Aerosolized Pentamidine for *Pneumocystis* Pneumonia Prophylaxis in Renal Transplant Recipients Not as Safe as We Might Think? *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Apr;60(4):2502–4.

VI- Remerciements

A ma directrice de thèse, le Dr Agathe Delbove, qui par son dynamisme, son expérience et sa grande disponibilité a permis de mener à bien cette étude et la rédaction de cette thèse. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans ses qualités humaines et professionnelles uniques.

A mon chef de service et président du jury le Pr Xavier Blanc, qui par sa proximité avec ses internes et son rôle dans leur vie professionnelle de tous les jours permet, je le crois, de satisfaire les attentes professionnelles de chacun de ceux qui ont fait confiance à la pneumologie Nantaise pour leur formation.

Aux collaborateurs et investigateurs de chaque centre nous ayant permis de construire cette étude et la mener à bien avec un minimum de données manquantes. Une publication, je l'espère, mettra en valeur le travail fourni par chacun. Je remercie donc personnellement chaque personne ayant participé :

- A Nantes : Mme FOUREAU, Dr LIBERGE, Mr NICOLAS, Dr MORIO,
- A Paris, hôpital Bichat : Pr BRUGIERE,
- A Paris HEGP : Dr BOUSSAUD
- A Paris, hôpital Marie-Lannelongue : Dr LE PAVEC,
- A Paris, hôpital Foch : Pr ROUX
- A Bordeaux : Dr DROMER, Mme HULOT
- A Toulouse : Dr MURRIS, Mme MILESI
- A Strasbourg : Dr DEGOT,
- A Lyon : Pr MORNEX, Mme BARNEL, Mme DUBOIS, Mr IMAMDAD,
- A Grenoble : Dr CLAUSTRE.

A l'équipe de pneumologie, de transplantation thoracique, d'imagerie thoracique, de chirurgie thoracique, d'anatomopathologie, et réanimation Nantaise et Yonnaise qui m'ont permis de me former au mieux et de me faire aimer mon travail. Je n'oublie pas non plus ceux qui sont partis du CHU comme les Dr CHOLLET et CORNE, toujours regrettés.

Sur un plan plus personnel, je remercie évidemment en premier mes parents sans qui rien n'aurait été possible, même pas mon existence. Je remercie aussi mon frère et ma sœur qui m'ont aussi aidé et supporté tout au long de mes études. Je remercie mes amis et amis de la famille, trop nombreux pour être cités, et qui se reconnaîtront facilement. Toutes ces personnes ont contribué à ma construction personnelle et professionnelle. Je les remercie pour ça.

VII- Validation du jury

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Titre Prénom NOM

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Titre Prénom NOM

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : ALAMI

PRENOM : Hakim

**Titre de Thèse : Pneumocystose et transplantation pulmonaire :
épidémiologie et impact de la chimio prophylaxie et de la
corticothérapie adjuvante dans une cohorte rétrospective
multicentrique**

RESUME (10 lignes)

La pneumocystose pulmonaire (PCP) est une infection opportuniste ubiquitaire fongique liée à *Pneumocystis jirovecii* potentiellement létale. Elle touche les immunodéprimés, notamment les transplantés pulmonaire chez qui cette maladie est mal connue. Notre travail étudie de manière rétrospective 43 cas de PCP survenant entre les 01/01/2010 et 30/09/2017 dans 9 centres français. Aucune PCP n'est parvenue sous co-trimoxazole. Le diagnostic a été fait pour 86% par LBA, et dans un seul cas par un examen non invasif. La moitié des patients ont nécessité une hospitalisation en réanimation, la mortalité globale à J90 était de 21%, sans facteur favorisant retrouvé en analyse multivariée. Les co-infections étaient présentes dans 63% des cas. Le schéma de corticothérapie adjuvante n'était pas associé à une surmortalité.

MOTS-CLES

Chimio prophylaxie, Corticothérapie adjuvante, Immunodépression, *Pneumocystis jirovecii*, Pneumocystose pulmonaire, Pneumopathie infectieuse, Transplantation pulmonaire