

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2020

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MEDICALE

par

Aymeric NICOLAS

Né le 28/03/1989 à Brest

Présentée et soutenue le 28 mai 2020

**EVALUATION DE FACTEURS PRONOSTIQUES RADIOLOGIQUES A
LA PHASE AIGUË D'UNE PNEUMOCYSTOSE PULMONAIRE**

Président : Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Renan LIBERGE

Membres du jury : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Monsieur le Docteur Benjamin GABORIT

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Docteur Renan LIBERGE, pour la confiance qu'il m'a accordée en me proposant ce travail, pour ses multiples conseils et le temps précieux qu'il a consacré à sa réalisation, la relecture et les corrections apportées à cet ouvrage. Je le remercie également pour son accompagnement au cours de mon internat, qui m'a permis de découvrir et apprécier autant l'imagerie thoracique.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers le Professeur Eric FRAMPAS, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance. Je le remercie pour son écoute et son soutien pendant mon cursus, et pour l'opportunité qu'il m'offre de poursuivre une activité au sein de son service.

Je remercie le Docteur Benjamin GABORIT, pour m'avoir permis de réaliser ce travail, pour son dynamisme et sa rigueur, ainsi que pour le temps accordé à la réalisation et la relecture de cette étude. Je le remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de soutenance.

Mes remerciements vont également au Professeur François-Xavier BLANC, pour m'avoir accueilli dans son service et enseigné la facette clinique de la pneumologie, complément indispensable à la pratique de l'imagerie thoracique. Je le remercie d'avoir accepté de participer au jury de soutenance.

Merci au Professeur David BOUTOILLE, pour avoir accordé de l'intérêt à ce travail en acceptant de faire partie du jury de soutenance.

Merci à Romain LECUYER, pour le temps qu'il a consacré à la constitution de la base de données clinico-biologique de la cohorte des pneumocystoses nantaises, précieuse et indispensable pour la réalisation de cette étude.

Je remercie le Docteur Benoit TESSOULIN pour son expertise, sa rigueur (et sa patience!) à la réalisation des analyses statistiques, qui ont fortement contribué à la qualité de cette étude.

Merci à Romain pour ses multiples conseils et son soutien logistique à l'élaboration de cette thèse.

Merci à Stéphanie et Quentin pour le temps accordé à la relecture, qui a beaucoup contribué à l'amélioration de ce travail.

Merci à l'ensemble de l'équipe de radiologie du CHU Nantes, avec qui j'ai pris plaisir à travailler durant ces 6 dernières années.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	9
PARTIE 1 : PNEUMOCYSTOSE PULMONAIRE : GENERALITES, DIAGNOSTIC, FACTEURS PRONOSTIQUES ET TRAITEMENT	10
Généralités	11
1. Agent pathogène : Pneumocystis jirovecii	11
1.1. Historique	11
1.2. Taxonomie	12
1.3. Structure et cycle	12
2. Epidémiologie	18
2.1. Epidémiologie descriptive	18
2.2. Théories de contamination	19
2.3. Théories de transmission	20
2.4. Colonisation	21
2.5. Populations concernées et facteurs de risque	22
3. Pathogénie	25
3.1. Physiopathologie	25
3.2. Réponse immunitaire de l'hôte	29
3.3. Différences physiopathologiques entre population VIH et non VIH	37
Evaluation diagnostique	38
1. Présentation clinique	38
2. Présentation radiologique	39
2.1. Evaluation par radiographie thoracique	39
2.2. Evaluation tomodensitométrique	42
2.3. Diagnostic différentiel	67
3. Evaluations microbiologiques et biochimiques	80
3.1. Analyses microbiologiques	80
3.2. Analyses biochimiques	85
3.3. Interprétation des résultats biologiques	86
4. Evaluation cyto-pathologique du liquide de LBA	88
4.1. Principes de l'examen cytopathologique	88
4.2. Les alvéolites	88
4.3. Apport diagnostique dans la pneumocystose pulmonaire	90

Evaluation pronostique	92
1. Evaluation clinico-biologique	92
1.1. Population VIH	92
1.2. Population non VIH	93
2. Evaluation radiologique	94
2.1. Population VIH	94
2.2. Population non VIH	94
3. Evaluation anatomo-pathologique	96
Traitement	98
1. Patient VIH	98
2. Patient non VIH	98
 PARTIE 2 : ETUDE DE FACTEURS PRONOSTIQUES RADIOLOGIQUES A LA PHASE AIGUË D'UNE PNEUMOCYTOSE PULMONAIRE	 101
Problématique	102
Matériel et méthodes	103
1. Etude et population	103
2. Données recueillies	104
3. Définitions	106
4. Statistiques	111
Résultats	112
1. Caractéristiques de la population	112
2. Résultats pronostiques	115
3. Influence des facteurs radiologiques pronostiques sur les paramètres clinico-biologiques et anatomo-pathologiques	118
Discussion	119
1. Facteurs pronostiques	119
2. Présentation tomодensitométrique	123
Limites	126
 CONCLUSION	 127
ANNEXES	128
BIBLIOGRAPHIE	137

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : Antigène
ARN : Acide ribonucléique
ART : antirétroviraux
BG : β -D-glucane
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
Cd : Condensation
CDt : Cellule dendritique
CIK : Corps intra-kystique
CMV : Cytomégalovirus
DAD : Dommage alvéolaire diffus
Dectine-1R : Récepteur Dectine-1
DHFR : Dihydrofolate reductase
DHPR : Dihydroptéroate reductase
DHPS : Dihydroptéroate synthetase
FiO₂ : Fraction inhalée de dioxygène
GpA : Glycoprotéine A
GVH : Réaction du greffon contre l'hôte
HIA : Hémorragie intra-alvéolaire
HR : Hazard Ratio
IL : Interleukine
IF : Immunofluorescence
IFI : Infection fongique invasive
IFN : Interféron
IPS : Idiopathic pneumonia syndrome
IRIS : Syndrome inflammatoire de reconstitution immune
IV : Intra-veineuse
LDCT : Low-dose computed tomography
LDH : Lactate deshydrogenase
M1 : Macrophage de type 1

M2 : Macrophage de type 2
MA : Macrophage alvéolaire
MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1
MIP : Major intensity projection
MIP-1 : Macrophage inflammatory protein-1
Minip : Minor intensity projection
MR : Mannose receptor
MSG : Major Surface Glycoprotein
NK : Natural Killer
NFS : Numération formule sanguine
OAP : Œdème aigu pulmonaire
OR : Odds Ratio
PaO2 : Pression artérielle en dioxygène
PBV : Péribronchovasculaire
PEP : Pression expiratoire positive
Pj : Pneumocystis jirovecii
PCP: Pneumocystose pulmonaire.
PcInt1 : Récepteur Intergrin-like
PDCI : Produit de contraste iodé
PERDS : Peri-engrafment respiratory distress syndrome
PFLA : Pneumopathie franche lobaire aiguë
PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique
PHS : Pneumopathie d'hypersensibilité
PNN : Polynucléaire neutrophiles
PO : Pneumopathie organisée
PTX : pneumothorax
PCR : Polymerase chain reaction
qPCR : Quantitative polymerase chain reaction
RIL : Réticulations intralobulaires
RNI : Reactive nitrogen intermediate
RT : Radiographie de thorax
SAM : S-adénosylméthionine
SD : Standard deviation (Ecart-type)

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise
SIL : Septa interlobulaires
Sp : Speciales
SP-x : Surfactant protein-x
SOFA : Sequential organ failure assessment
TDM : Tomodensitométrie
Th : T helper
Tc : T cytotoxique
TMP-SMX : Triméthoprim-sulfaméthoxazole
TNF : Tumor necrosis factor
TOS : transplantation d'organes solides
TRALI : Transfusion-Related Acute Lung Injury
UH : Unité Hounsfield
ULDCT : Ultra Low-dose computed tomography
URS : Upper respiratory samples
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive
VD : Verre dépoli

INTRODUCTION

La pneumocystose pulmonaire (PCP) est une infection opportuniste grave, causée par l'agent fongique *Pneumocystis jirovecii*. Malgré les progrès considérables réalisés depuis la découverte du pathogène au début du XX^{ème} siècle, elle reste actuellement un problème de santé publique. Elle constitue toujours l'infection opportuniste la plus fréquente au cours de l'immunodépression induite par le VIH. En outre, le développement et l'utilisation large de divers traitements immunosuppresseurs a considérablement augmenté le nombre de PCP non liées au VIH dont la sévérité et la mortalité sont par ailleurs plus élevées. Le diagnostic et la mise sous traitement précoces sont deux facteurs essentiels pour la survie. Aussi, le dépistage des patients à risque d'aggravation fait l'objet de nombreuses études et permet de mieux appréhender les formes graves, par la mise en place de mesures de surveillance adaptées et d'éventuelles thérapies adjuvantes.

Dans un premier temps, nous ferons un état des lieux des connaissances actuelles sur le pathogène *Pneumocystis jirovecii* en étudiant successivement la microbiologie, l'épidémiologie, la pathogénie, les divers moyens d'évaluation diagnostique et pronostique puis les modalités thérapeutiques.

Dans un second temps, nous exposerons les résultats de notre étude rétrospective menée au CHU de Nantes dont l'objectif était d'analyser les facteurs pronostiques radiologiques à la phase aiguë d'une pneumocystose pulmonaire.

PARTIE 1

Pneumocystose pulmonaire

Généralités, diagnostic, facteurs
pronostiques et traitement

1. Agent pathogène : *Pneumocystis jirovecii*

1.1. Historique

L'agent pathogène, actuellement appelé *Pneumocystis jirovecii* (Pj), a été découvert pour la première fois par Carlos Chagas en 1909¹, au Brésil, sur des poumons de cochons d'Inde artificiellement infectés par *Trypanosoma cruzi*. Le pathogène fut pris initialement pour une nouvelle forme kystique du trypanosome. En 1910, Antonio Carini² fit la même observation dans des poumons de rats naturellement infectés par *Trypanosoma lewisi*, et a conclu, grâce aux analyses du couple Delanoë³ de l'Institut Pasteur de Paris, qu'il s'agissait d'une espèce différente, nommée alors *Pneumocystis carinii*. Le pathogène a ensuite été décrit chez l'humain, observé sur des coupes histologiques de poumons d'enfants, en 1942 par deux chercheurs néerlandais, Van der Meer et Brug⁴, puis en 1951 par le docteur Josef Vanek, à Prague. En 1952, Otto Jirovec et al.⁵ ont rapporté *P. carinii* comme cause de pneumonie interstitielle du nouveau-né.

A cette époque, les cas de pneumocystose pulmonaire (PCP) étaient anecdotiques, retrouvés chez des adultes ou enfant dénutris, puis dans les années 70, chez les porteurs d'hémopathies malignes. C'est avec l'épidémie de VIH, dans les années 1980 que l'incidence de la PCP a augmenté de façon spectaculaire et est devenue une infection opportuniste largement reconnue, apparaissant comme une manifestation initiale du SIDA chez 46% des patients infectés⁶. L'introduction d'une prophylaxie contre la PCP en 1989 et de puissantes thérapies antirétrovirales en 1996 ont entraîné une baisse importante de l'incidence de la PCP chez les personnes infectées par le VIH⁷. A contrario, l'incidence de la PCP chez les patients atteints de déficiences immunitaires non liées au VIH a augmenté, notamment avec l'émergence des thérapies immunosuppressives utilisées dans le traitement des tumeurs malignes, des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires systémiques et dans la prévention du rejet suite aux transplantations d'organes solides (TOS)⁸.

1.2. Taxonomie

Les organismes du genre *Pneumocystis* ont initialement été considérés comme formant une entité taxonomique unique (appelée *Pneumocystis carinii*). Des recherches ultérieures ont démontré que le genre *Pneumocystis* était en fait un groupe complexe de nombreuses espèces. En se basant sur des critères morphologiques, sur la réponse au traitement antiprotozoaire qu'est la pentamidine, et la résistance aux traitements anti-fongiques, on pensait initialement que *Pneumocystis carinii* était un protozoaire⁸. En 1988, Edman et Stringer^{9,10} ont indépendamment montré que les séquences d'ARN ribosomal de *Pneumocystis Carinii* étaient liées à celles des champignons et sans rapport avec l'ARN des parasites. Les dernières analyses phylogénétiques placent *Pneumocystis* dans le règne Fungi, division Ascomycota et dans une classe, ordre, et famille uniques (pneumocystidomycetes, pneumocystidales et pneumocystidaceae, respectivement)¹¹.

Frenkel est le premier en 1976, à noter des différences phénotypiques entre les pneumocystes de différents mammifères.

Puis, l'analyse ADN a fourni une preuve supplémentaire de la divergence génétique entre les organismes, d'où une nouvelle appellation à la fin des années 80 de *pneumocystis sp* (speciales)^{12,13}.

C'est en 2001, lors du International Workshop on Opportunistic Protists, qu'il est décidé de nommer *Pneumocystis Jirovecii*, la forme spécifiquement humaine de *pneumocystis sp*¹⁴.

1.3. Structure et cycle

1.3.1. Cycle biologique du pneumocyste

Les analyses du cycle de vie du pneumocyste reposent principalement sur les observations aux microscopes optique et électronique des formes retrouvées dans des poumons infectés par Pj. Car contrairement aux autres champignons, la culture in vitro du pneumocyste reste un défi technique même aujourd'hui, ce qui limite les études sur ce pathogène⁸.

Le pneumocyste a un tropisme extracellulaire, quasi-exclusivement intra-alvéolaire et la totalité du cycle s'y produit^{15,16}.

La morphologie du pneumocyste se modifie pendant son cycle biologique, caractérisé par l'alternance entre une phase asexuée et une phase sexuée (Figure 1).

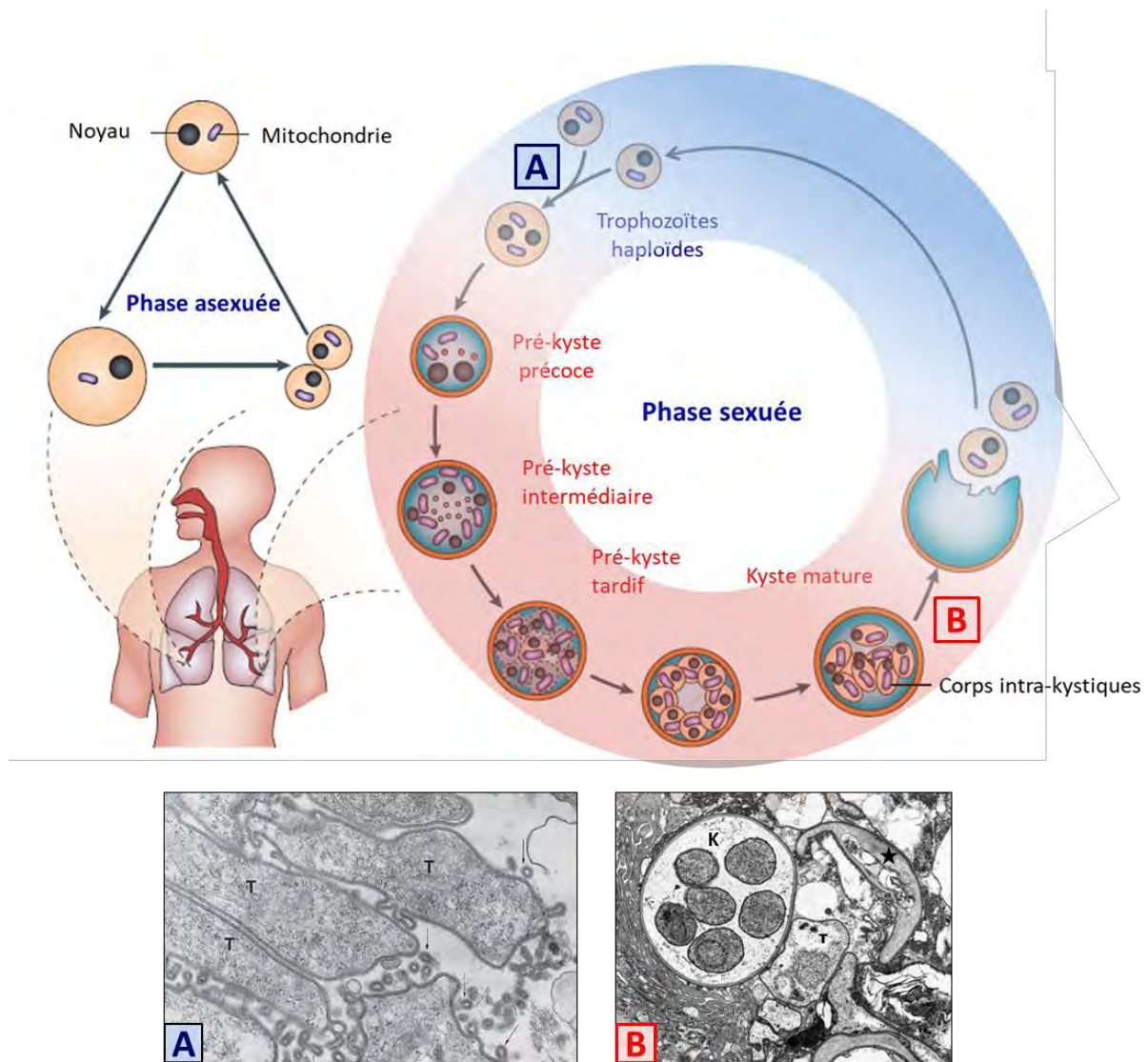


Figure 1. Proposition de cycle du pneumocyste Modifié à partir du schéma de Thomas et Limper¹⁷

Le pneumocyste se présente sous 3 formes essentiellement, une forme trophique (ou trophozoïte), les stades pré-kystiques et une forme kystique mature. Il existe probablement 2 modes de reproduction asexué et sexué. Le mode asexué permet au trophozoïte de se diviser par fission binaire. Le mode sexué nécessite la conjugaison de 2 trophozoïtes qui donne naissance au pré-kyste. Ce-dernier évolue selon 3 stades, précoce, intermédiaire et tardif, permettant la formation d'un kyste mature contenant jusqu'à 8 corps intra-kystiques (futurs trophozoïtes). La phase finale correspond à la rupture du kyste et le relargage des trophozoïtes.

[A] Microscopie électronique montrant un accolement de trophozoïtes (T) au sein de l'alvéole, via leurs digitations (flèches) en vue d'une reproduction sexuée. Issue de la revue de Souza et al.¹⁵

[B] Microscopie électronique illustrant la fin du cycle sexué et la formation d'un kyste mature (K) contenant ici 6 corps intra-kystiques. Une fois la maturation achevée, le kyste s'évide libérant des trophozoïtes (T) et prend alors une forme de banane (étoile). Issue de la revue de Limper et al.¹⁸

Trois formes de Pj ont été rapportées au cours de son cycle de vie^{8,15-17,19}:

- **le trophozoïte ou forme trophique** : Elle a une taille de 1 à 4 μm et représente la majorité des organismes identifiés dans les poumons d'individus atteints de PCP avec un rapport de 10/1 par rapport aux autres formes. Les trophozoïtes sont pléomorphes et s'associent entre eux pour former des clusters. Leur cytoplasme contient peu d'organites, et

leur noyau est unique avec un nucléole bien différencié. La membrane plasmique est recouverte d'une paroi externe plus fine que celle des kystes. En surface, il existe des prolongements cytoplasmiques tubulaires, appelés filopodes, qui augmentent la surface d'échange et facilitent la fixation du champignon aux cellules épithéliales alvéolaires (pneumocytes de type I) via des ponts de fibronectine²⁰ (Figure 2).

Les trophozoïtes sont principalement haploïdes. Ils se divisent par fission après duplication de leur noyau au cours de la phase asexuée.

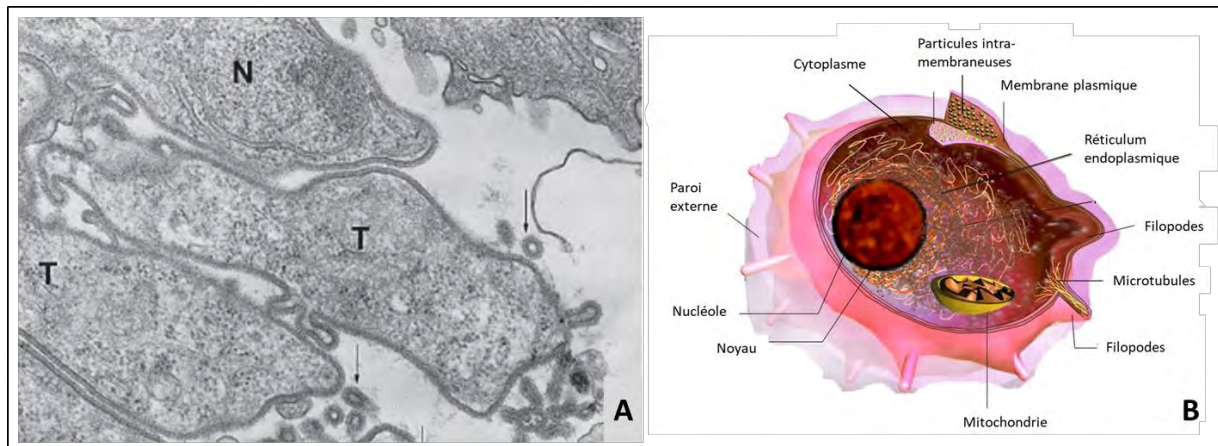


Figure 2. Illustration de la forme trophique

[A] Microscopie électronique *Echelle 200 nm* : plusieurs trophozoïtes (T), regroupés en amas présentant de multiples digitations pariétales (Flèches). Leur noyau est volumineux (N). Les autres organites sont mal définis du fait de la petite taille du trophozoïte.

[B] Schéma d'une forme trophique, illustrant le cytoplasme contenant principalement le noyau, la mitochondrie et le réticulum endoplasmique. La membrane plasmique contient de multiples particules intra-membraneuses. Elle est recouverte de la paroi externe formée d'un complexe glucidique. Les filopodes sont des évaginations permettant d'augmenter la surface d'échange.

Modifié à partir des illustrations de la revue de Souza et Benchimol¹⁵

- **Le pré-kyste** : In vivo, les trophozoïtes peuvent entrer en cycle sexué, grâce à la présence de phéromones. Leur fusion donne naissance au pré-kyste précoce, rond, à paroi mince, mononucléaire et diploïde. L'imagerie ultrastructurale du pré-kyste précoce a montré la présence d'un complexe synaptonémal dans lequel se produit une méiose, suivie d'une mitose additionnelle, donnant naissance jusqu'à 8 noyaux haploïdes. Le pré-kyste intermédiaire est caractérisé par un début épaississement pariétal. Le pré-kyste tardif a l'apparence externe du kyste mature, avec une paroi épaisse, et dont les noyaux sont libres dans le cytoplasme contrairement au kyste mature.

- **Le kyste mature**: Le pré-kyste tardif subit une maturation avec la formation de 8 corps intra-kystiques (CIK) bien délimitées, ce qui aboutit au kyste mature (Figure 3). C'est la forme la plus facilement identifiable de l'organisme, bien qu'elle ne représente qu'un faible

pourcentage observé dans les poumons des patients atteints de PCP. Le kyste est de forme arrondie avec une paroi multicouche épaisse, et mesure de 4 à 8 µm de diamètre. Les 8 CIK sont pléomorphes, habituellement ronds ou en forme de banane et se composent d'un seul noyau et d'un cytoplasme assez dense avec quelques organites. Une fois la maturation des CIK terminée, le kyste se rompt et donne naissance à huit trophozoïtes haploïdes libres. Le kyste a un rôle indispensable dans la transmission de l'infection d'un individu à un autre, puisqu'il permet la survie du pneumocyste en dehors de l'hôte²¹.

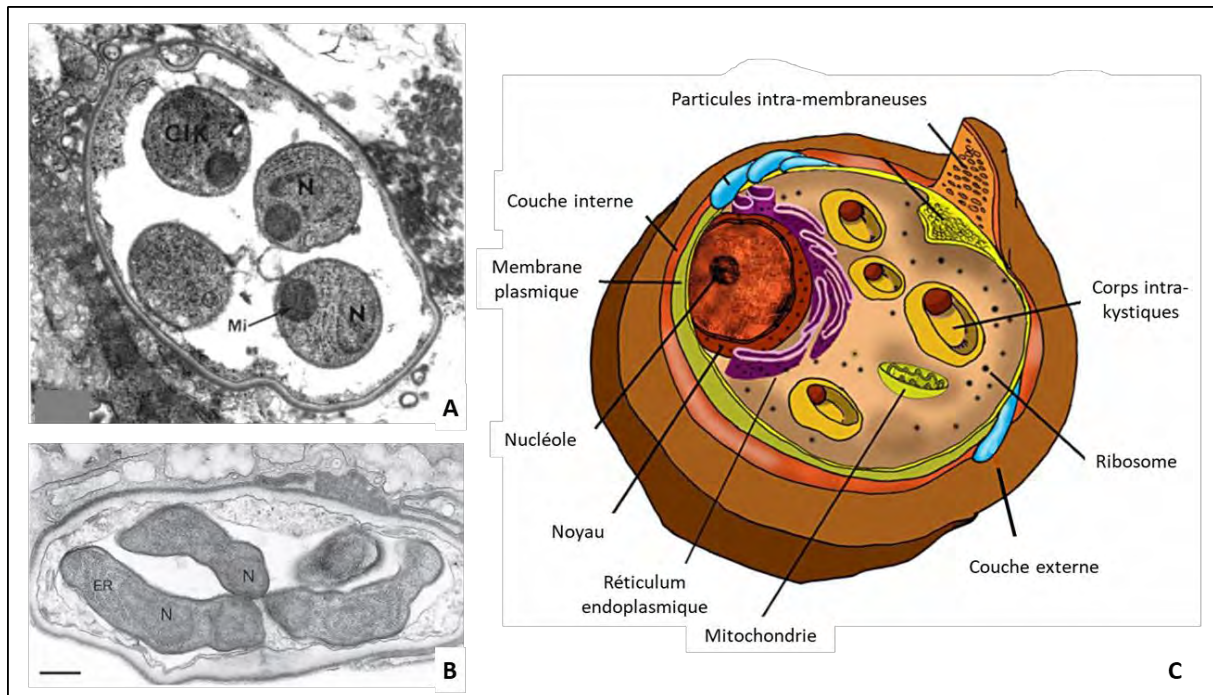


Figure 3. Illustration de la forme kystique

[A] et [B] Microscopie électronique de formes kystiques du pneumocyste chez le rat infecté. Chaque kyste contient ici 4 corps intra-kystiques (CIK), baignant dans le cytoplasme. Les CIK sont pléomorphes, arrondis [A] ou en forme de « banane » [B]. Ils contiennent tous les composants d'une cellule eucaryote, un noyau (N) et quelques organites dont le réticulum endoplasmique (ER) et les mitochondries (Mi). La paroi est composée de deux couches : une interne claire aux électrons (bande blanche) et une externe dense aux électrons (bande noire).

[C] Schéma d'un kyste illustrant les composants du cytoplasme dont le noyau, les corps intra-kystiques et les organites. Le cytoplasme est contenu par la membrane plasmique, elle-même recouverte de la paroi du kyste ou mur kystique, épaisse et constituée de deux couches.

Modifié à partir des illustrations des revues de Souza et Benchimol et al.¹⁵ et de Dei-Cas et al.²²

1.3.2. Adhésion du pneumocyste à la cellule alvéolaire⁸

L'adhésion du trophozoïte au pneumocyte de type I de l'épithélium alvéolaire, est une étape clé dans l'entrée dans le cycle de reproduction du pneumocyste. Le trophozoïte se lie à la cellule épithéliale grâce à un pont formé de protéines de la matrice extracellulaire : principalement la fibronectine et de la vitronectine, ainsi que les composants A et D du surfactant²³. L'ancrage se fait sans léser la membrane plasmique épithéliale, le pneumocyste

restant quasi-exclusivement dans la lumière alvéolaire. L'adhérence est facilitée par le contact étroit entre les filopodes du trophozoïte et les microvillosités à la surface du pneumocyte de type I (Figure 4).

Cette interaction initie l'entrée dans la phase de reproduction sexuée, permettant la croissance et la prolifération du pneumocyste. Les protéines de surface impliquées dans ces voies de transduction ne sont pas toutes connues, mais récemment a été décrit un récepteur integrin-like, Pclnt1, retrouvé exclusivement dans la forme trophozoïte, et qui par la liaison avec la fibronectine aurait un rôle majeur dans le déclenchement du cycle cellulaire¹⁶.

L'adhérence du trophozoïte a également une action pro-apoptotique direct sur le pneumocyte de type 1⁸.

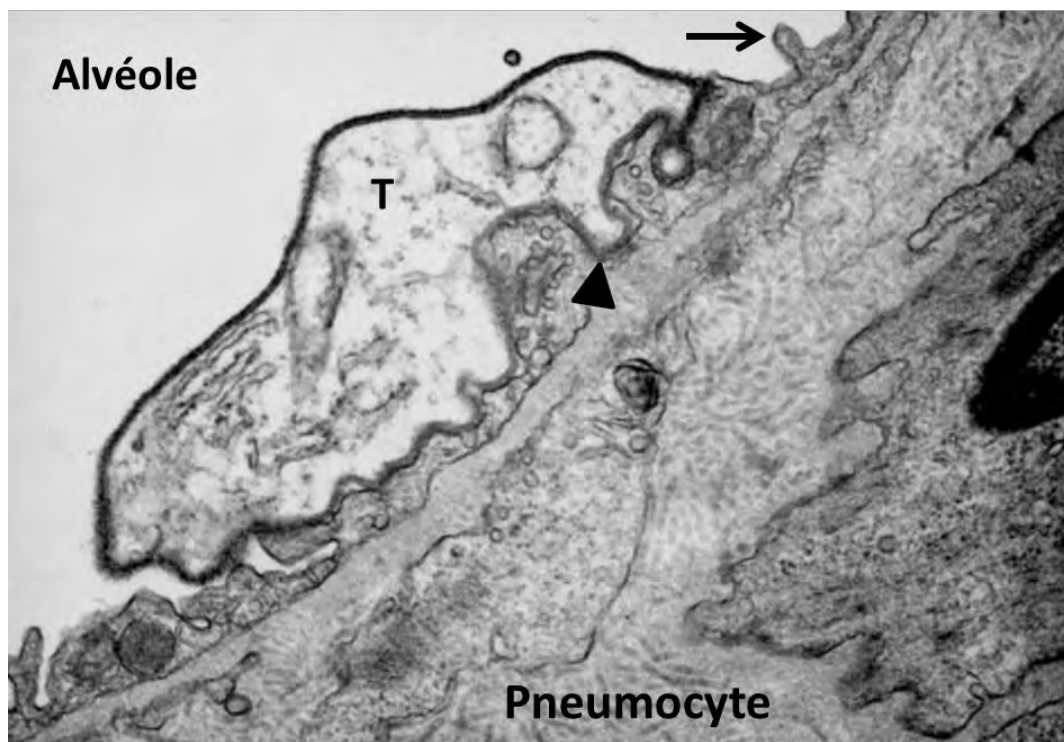


Figure 4. Interaction entre un trophozoïte et un pneumocyte de type I en microscopie électronique à transmission, chez un rat infecté

Contact étroit entre un trophozoïte et la surface d'un pneumocyte de type I, grâce à l'accolement des pseudopodes (tête de flèche) et les microvillosités du pneumocyte (flèche). Cette interaction est facilitée par un pont protéique constitué de fibronectine et vitronectine.

Modifié à partir de l'image issue de l'étude de Limper et al.²³

1.3.3. Protéines de surface du pneumocyste^{16,17} (Figure 5)

La membrane plasmique du pneumocyste est riche en cholestérol (>75%), mais dépourvue d'ergostérol contrairement aux autres champignons. Elle est recouverte d'une paroi (ou « mur kystique ») dont l'épaisseur et la composition varient selon la phase du cycle. Celle-ci est riche en glucides, composée de β -D-Glucanes (excepté dans la forme trophique), de chitines et d'autres polymères glucidiques. Elle a un rôle important dans la croissance, dans la préservation de l'intégrité de la cellule, et dans l'initiation de la réponse immunitaire de l'hôte.

Deux protéines de surfaces sont des composants importants de cette paroi (Figure 5) :

- **la Major Surface Glycoprotein (MSG)**, aussi appelée Glycoprotéine A (GpA) est une des protéines les plus abondantes de la paroi, retrouvée aussi bien dans la forme trophique que kystique. Elle a un rôle important dans l'adhésion du pneumocyste. La reconnaissance de la MSG par les récepteurs au mannose des macrophages (MR), participe au déclenchement de la réponse immunitaire. Chaque pneumocyste n'exprime qu'une seule et même isoforme de MSG à sa surface. Cependant, il existe environ 80 isoformes distinctes de MSG qui peuvent différer d'un pneumocyste à l'autre. Cette grande variabilité antigénique au sein d'une population de pneumocystes est en cause dans les phénomènes d'échappement immunitaire.

- **Les β -D-Glucanes (BG)** sont d'autres composants majeurs de la paroi du pneumocyste. Ils ne sont présents que dans la forme kystique et ont pour rôles structuraux la stabilité de la paroi du kyste et le maintien des mannoprotéines de surface (Figure 5). Ils ont également un rôle important dans l'initiation de la réponse immunitaire, via l'interaction avec les cellules épithéliales, les cellules dendritiques et les macrophages. Ainsi, la fixation au récepteur dectine-1 (Dectine-1R) des macrophages entraîne la production de cytokines et chémokines inflammatoires.

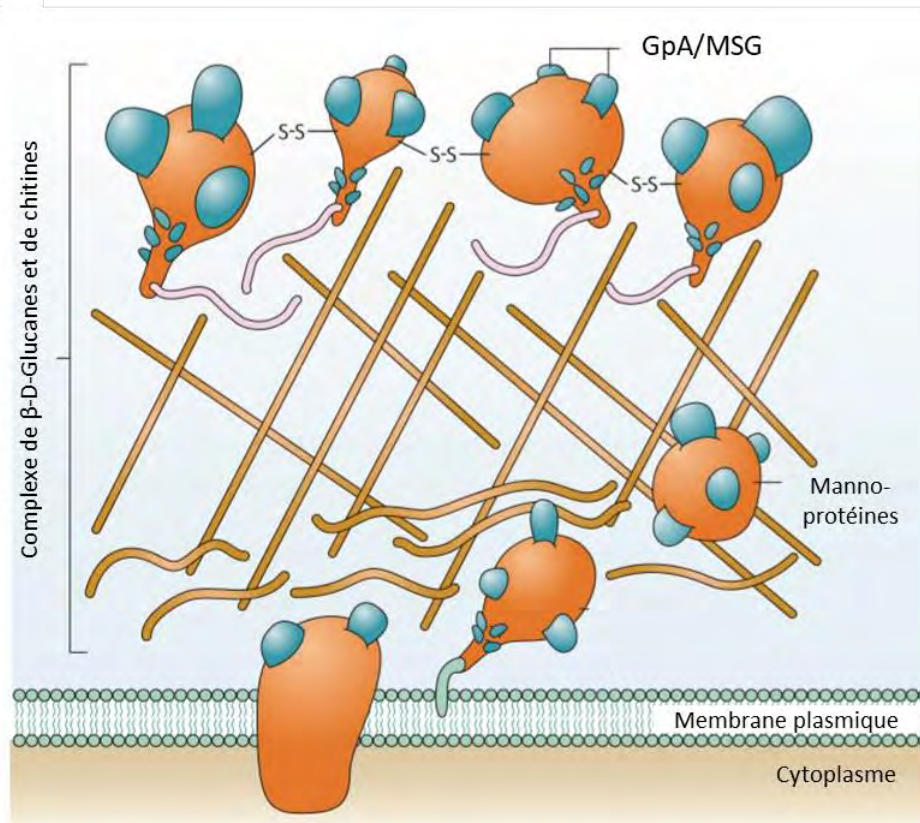


Figure 5. Schématisation du complexe protéique de la paroi d'un kyste de pneumocyste. Modifié à partir de la revue de Thomas et Limper¹⁷

La paroi cellulaire du kyste est une structure complexe, reposant sur la membrane plasmique, et constituée de mannoprotéines et de Glycoprotéine A (GpA) en surface et dont la stabilité est assurée par un maillage de β -D-glucanes et de chitines.

2. Epidémiologie

2.1. Epidémiologie descriptive²⁴

Le nombre de cas annuels de PCP dans le monde est actuellement évalué à 500 000 cas par an: 400 000 chez les patients VIH et 100 000 chez les personnes non VIH.

Dans les pays occidentaux, l'incidence de la PCP a nettement diminué dans la population VIH avec l'utilisation des thérapies antirétrovirales (ART), à l'instar de la population non VIH, où l'augmentation est mesurée actuellement à 13% par an en France, conséquence de l'utilisation large de nouvelles thérapies immunosuppressives en onco-hématologie et pour les maladies inflammatoires systémiques.

Le nombre de séjours pour pneumocystose en France a augmenté de 40% entre 2010 et 2018, passant de 526 à 842, soit une incidence actuelle estimée à 1,3 cas / 100 000 habitants / an²⁵.

2.2. Théories de contamination

2.2.1. Réactivation d'une infection latente ?

L'exposition à Pj est très fréquente chez les enfants, comme en témoigne la forte séroprévalence des anticorps anti-Pneumocystis chez les enfants immunocompétents, estimée entre 70% et 90% selon les études^{8,26}. Cette primo-infection reste le plus souvent asymptomatique, ou peut se manifester par une symptomatologie oro-pharyngée frustre, notamment dans la première année de vie⁸.

Piffer et al. ont été les premiers, en 1978, à montrer la primo-infection au pneumocyste chez des enfants de moins de 4 ans²⁷. Dès lors, la pneumocystose de l'adulte est expliquée par une réactivation d'une infection latente, au cours d'un épisode d'immunosuppression. Cette théorie est soutenue pendant plusieurs années, notamment au cours de l'épidémie de PCP liée au SIDA dans les années 80.

2.2.2. Contamination de novo ?

De nombreuses études épidémiologiques ont par la suite plaidé contre la réactivation d'une pneumocystose latente, et pour une contamination de novo. Dans la théorie d'une infection latente, le pathogène « dormant » dans les poumons de l'hôte infesté dans l'enfance devrait être du même génotype que celui retrouvé lors d'infections récurrentes. Or, les génotypes mis en évidence chez les patients atteints de PCP sont similaires à ceux des pneumocystes rencontrés dans l'environnement du patient actuel, et non pas à ceux de son lieu de naissance^{8,28}.

Des modèles animaux ont montré que les sujets immunocompétents étaient capables d'éliminer le pathogène, puisqu'une fois rendus immunodéficients en CD4, ils ne développaient pas de PCP²⁹.

2.3. Théories de transmission

Nous avons expliqué préalablement l'étroite spécificité fongique du pneumocyste avec son hôte, faisant de la pneumocystose humaine une anthroponose. Il a été démontré expérimentalement, que la transmission du pneumocyste se fait par voie aéroportée^{8,30}.

Cependant le caractère strictement interhumain de la transmission ou via une source environnementale commune reste sujet à débat⁸. Par ailleurs, quelques cas de transmission verticale, par voie placentaire ou hématogène, ont été décrits chez les nouveau-nés de femmes porteuses²⁶.

2.3.1. Source environnementale ?

L'ADN de Pj a été retrouvé dans l'environnement (vergers, étangs...), et l'incidence de la PCP semble plus élevée dans certaines régions géographiques⁸. Mais, ce mode de transmission sous-entendrait une croissance saprophytique du champignon dans l'environnement et la genèse de formes infestantes. Or, à ce jour, aucune forme fongique viable de *Pneumocystis* sp n'a été identifiée dans l'environnement. L'existence d'un réservoir environnemental de Pj reste donc incertaine⁸.

2.3.2. Transmission interhumaine stricte ?

L'idée d'une transmission interindividuelle de Pj a été suspectée dès les années 1950, avec la description des premières épidémies survenant chez des enfants prématurés ou malnutris³¹. Plus récemment, des études combinant l'observation de cas groupés de PCP en milieu hospitalier (notamment dans les populations de transplantés rénaux), et la mise en évidence d'une même identité génotypique des isolats de Pj trouvés chez ces mêmes patients, ont renforcé cette idée⁸. Par ailleurs, de l'ADN de Pj a été détecté chez des sujets immunocompétents dans l'entourage étroit de patients atteints de PCP³⁰. D'autres études ont attesté la présence de pneumocystes dans l'air exhalé par des rats en cage, avec une charge fongique aérienne proportionnelle à la charge fongique pulmonaire³². De la même façon de l'ADN de Pj a été détecté dans l'air environnant des patients atteints de PCP, avec une charge décroissante avec la distance au patient, jusqu'à devenir indétectable dès 8 mètres, suggérant un risque de transmission principalement confiné à la chambre du patient³³. En outre des analyse par RT-PCR ont prouvé que les pneumocystes étaient

effectivement viables et donc à risque infectieux²⁶. Cependant, le ou les stades fongiques vecteurs de la transmission de l'infection sont toujours inconnus²⁶. Il est probable que la forme kystique ait un rôle prépondérant dans la transmission, comme évoqué précédemment²¹. Du fait de sa taille variant de 4 à 8 microns, un isolement de type «gouttelettes»³⁴ semble suffisant.

2.4. Colonisation

2.4.1. Concept de colonisation et réservoir humain du pneumocyste

La colonisation est définie par la détection de Pj ou de son ADN dans les prélèvements respiratoires d'un sujet ne présentant pas de signe de pneumonie. La prévalence des adultes immunocompétents colonisés est estimée entre 20 et 25%. En outre, les pneumocystes détectés chez les hôtes colonisés semblent viables et capables de se répliquer³⁵.

Il a ainsi été démontré, par analogie aux modèles murins, que les personnes colonisées pouvaient servir de vecteur de transmission du pneumocyste, colonisant d'autres sujets immunocompétents, jusqu'à ce que l'agent pathogène atteigne un hôte immunodéprimé, à risque de développer une PCP^{8,26}. Il existe chez l'homme un cycle permanent de colonisation / élimination de Pj^{8,35} avec une durée de colonisation variable, fluctuant entre quinze jours et environ 10 mois³⁶. Au final, ces résultats suggèrent l'existence d'un réservoir humain de Pj, les hôtes colonisés tenant une place prépondérante dans la dynamique de transmission de l'infection. Par extension, le rôle du personnel soignant semble important dans la propagation des pneumocystoses nosocomiales^{8,26}.

2.4.2. Populations à risque de colonisation

Bien que tout sujet puisse être colonisé à Pj, certaines populations sont plus à risque avec des durées de portage semblant prolongées par rapport à la population générale.

C'est notamment le cas :

- De la population infectée par le VIH avec une prévalence de la colonisation par Pj de 31% à 68%, y compris chez les patients recevant une prophylaxie anti-Pneumocystis⁸.
- Des patients porteurs de maladie pulmonaire chronique : notamment la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec une prévalence entre 37 à 55%⁸, et la mucoviscidose avec une prévalence estimée entre 0 et 22%³⁷. En tenant compte du fait

que les patients de cette population expectorent davantage, leur capacité de dissémination de l'infection semble accrue³⁸.

- Des patients sous corticothérapie au long cours, notamment pour des doses supérieures à 20 mg/jour, avec une prévalence jusqu'à 44%³⁷.

- Des femmes enceintes, avec une colonisation retrouvée jusqu'à 16% au troisième trimestre, probablement favorisée par l'immunosuppression physiologique liée à la grossesse⁸.

- Des enfants, la séroprévalence élevée des anticorps anti-Pneumocystis suggérant que la colonisation par Pj s'y produit fréquemment avec une prévalence estimée jusqu'à 32% dans certaines études³⁷. Ils auraient un rôle important dans la transmission communautaire de l'infection²⁸.

- De multiples autres pathologies chroniques comme la sarcoïdose, le diabète, le myélome multiple, la leucémie lymphoïde chronique et les pathologies inflammatoires chroniques auto-immunes³⁹.

2.4.3. De la colonisation à la pathologie

Les individus colonisés sont à risque de développer une PCP en cas de baisse de l'immunité. En outre, une colonisation prolongée chez les personnes recevant une prophylaxie anti-Pneumocystis (population VIH, corticothérapie ..) pendant une longue période peut conduire à la sélection de souches pharmaco-résistantes avec un impact de santé publique majeur⁸.

Le portage du pneumocyste peut être à l'origine de bronchiolite chez l'enfant et a été suspecté comme associé à certaines mort subites inexpliquées du nourrisson³⁷.

Enfin, une faible quantité de pathogène peut aggraver une BPCO, probablement par le biais d'une réaction immuno-allergique⁴⁰.

La frontière entre colonisation et infection n'est pas toujours évidente, ce qui peut rendre difficile le diagnostic de PCP.

2.5. Populations concernées et facteurs de risque

2.5.1. Population VIH

L'incidence de la PCP a nettement diminué dans la population VIH grâce à l'utilisation généralisée des ART et des traitements prophylactiques primaires^{41,42}. Toutefois, elle reste la

pathologie opportuniste la plus fréquente révélant un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), incriminée dans 28% des cas⁴³. Par ailleurs, les patients qui n'adhèrent pas au traitement par ART ou qui y sont résistants, ou les patients à faible taux de lymphocytes T CD4 circulants, sont plus à risque de développer une PCP⁴². Un seuil de CD4 inférieurs à 200/mm³ est par ailleurs retenu pour la mise en route d'une prophylaxie⁴⁴.

L'incidence de PCP chez les séropositifs a été mesurée à 165 cas en France sur l'année 2018, soit environ 1 cas /1000 personnes-année dans cette population. Le taux de mortalité dans les pays occidentaux est de 10 à 15% en moyenne, semblant toutefois en diminution au cours des dernières années^{41,42}.

2.5.2. Population non VIH

La PCP est devenue une maladie opportuniste de plus en plus fréquente dans la population non VIH, avec l'utilisation croissante des thérapies immunosuppressives dans un contexte d'hémopathies, de maladies inflammatoires ou auto-immunes, et de l'augmentation des transplantations d'organe solide^{8,42}. L'immunosuppression non VIH est la cause de 80% des PCP en France en 2018, avec 677 nouveaux cas. Le taux de mortalité est estimée entre 30 et 40%^{41,42}, nettement plus élevé que dans la population VIH.

Elle survient surtout lorsque les facteurs de risques sont cumulés, avec un terrain fragilisé et une thérapeutique immunosuppressive⁴³.

Les populations associées à un risque accru de PCP sont ainsi les suivantes^{42,43}:

- **Hémopathies malignes** (en particulier les syndromes lymphoprolifératifs): les traitements par corticostéroïdes ou anticorps monoclonaux augmentent le risque de PCP ; l'utilisation de corticoïdes dans le mois précédant le diagnostic de PCP a été retrouvée chez 90% des patients d'hématologie^{8,43}. Le risque d'infection est également accru les mois suivants une allogreffe de moelle ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

- **Tumeurs solides** (par exemple, cerveau, sein, poumon et rein): le risque est lié aux chimiothérapies à haute dose, associées ou non à une autogreffe, et l'utilisation de corticothérapies, notamment en cas de tumeur cérébrale primitive ou métastatique⁸. L'utilisation d'inhibiteur du m-Tor dans les cancers du rein et du sein métastatiques confère un risque non négligeable⁴⁵.

- **Transplantation d'organes solides**: La PCP apparaît de manière générale dans les 6 premiers mois. Les risques sont principalement liés au sérum anti-lymphocytaire pris à la

phase aiguë de la greffe et au tacrolimus (inhibiteur du m-Tor) en comparaison à la ciclosporine. Le taux d'infection à Pj est plus élevé dans la population des transplantés cœur-poumon, estimé entre 16 et 43% que pour les autres transplantations, variant de 1 à 10% pour les transplantés rénaux et de 10 à 11% pour les transplantés de foie⁸.

- **Les maladies auto-immunes, ou inflammatoires systémiques** : en lien avec les corticothérapies hautes doses et les diverses thérapies immunosuppressives associées, comme les anti-TNF α , le rituximab ou le cyclophosphamide.

- **Diverses autres conditions nécessitant l'utilisation de thérapies immunosuppressives** par corticothérapies ou immunothérapies (anti-TNF, anti-interleukine 6, anti-interleukine 1, anti-CD52 ou anti-CD20).

En 2014, Fillatre et al. ont créé une stadification du risque de PCP dans la population non VIH, en fonction de la pathologie sous-jacente⁴⁶ :

- **Risque faible** (incidence < 25 cas / 100 000 / patients-années): maladies inflammatoires, lymphome de Hodgkin et autres tumeurs solides.

- **Risque intermédiaire** (incidence de 25 à 45 cas / 100 000 / patients-années): Maladie de Waldenström, myélome multiple et cancer du système nerveux central.

- **Risque élevé** (incidence > 45 cas / 100 000 / patients-années): polyartérite noueuse, granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), polymyosite / dermatopolymyosite, leucémie aiguë, leucémie lymphoïde chronique et lymphome non hodgkinien.

Cette classification permet d'évaluer facilement l'indication d'une prophylaxie primaire, qui sera recommandée dans le groupe à risque élevé, et fera l'objet d'une évaluation au cas par cas dans les deux autres groupes, en prenant en compte le taux de lymphocytes (avec un seuil de 300/mm³), le type de traitement immunosuppresseur et le schéma de corticothérapie. Une corticothérapie à dose >20 mg/jour pendant au moins 4 semaines, nécessite systématiquement une prophylaxie⁴⁷.

3. Pathogénie

3.1. Physiopathologie

La voie d'entrée du pneumocyste dans l'organisme est aérienne. Pj a un tropisme intra-alvéolaire strict⁸. Seuls quelques rares cas de pneumocystose systémique ont été décrits^{48,49}. La forme infectante du champignon n'est pas formellement connue. Le kyste semble indispensable à la transmission de l'infection entre deux individus, puisqu'il permet la survie du pneumocyste dans le milieu extérieur. Il induit également une forte réaction inflammatoire, notamment grâce à l'interaction entre les BG et les macrophages (Figures 6 et 9). Cependant, seule la forme trophique a les capacités d'adhésion sur la paroi alvéolaire¹⁶. Ceci entraîne, d'une part l'entrée du trophozoïte dans le cycle cellulaire et sa reproduction sexuée, et d'autre part l'apoptose des pneumocytes de type I. Le trophozoïte a également les capacités de réduire la réponse immunitaire déclenchée par les kystes, favorisant la survie du pneumocyste⁴⁰ (Figure 9).

Le macrophage est la première ligne de défense suite à l'entrée du pneumocyste, et permet son élimination par phagocytose. L'interaction macrophagique induit également la sécrétion de médiateurs chimiques (cytokines et chémokines), qui permettent le recrutement et l'activation d'effecteurs inflammatoires, et de la réponse immune cellulaire (Figures 6, 8 et 9). A ce stade, l'inflammation entraîne une congestion capillaire puis un œdème et un infiltrat cellulaire (lympho-histiocytaire) dans l'interstitium. La paroi alvéolo-capillaire est globalement respectée et les alvéoles sont comblées par un matériel spumeux mêlant macrophages, pneumocystes et débris (Figure 7)^{50,51}. La mise sous traitement précoce favorise l'élimination de Pj, la décroissance rapide de la réponse inflammatoire puis la détersion du matériel intra-alvéolaire.

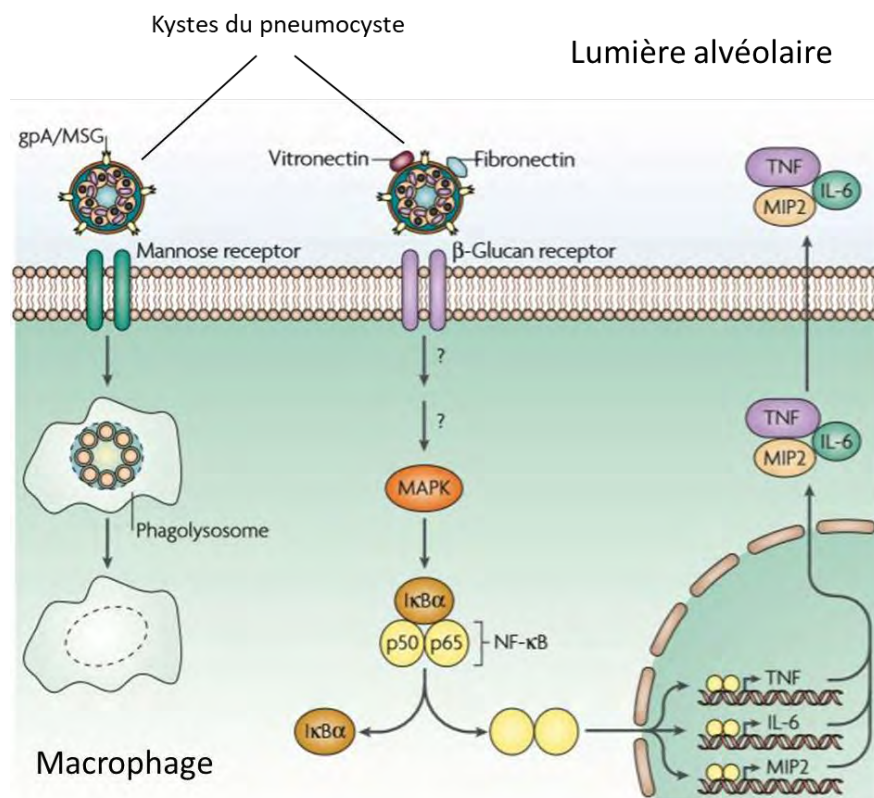


Figure 6. Interaction entre kystes de pneumocyste et macrophages alvéolaires

Les macrophages alvéolaires sont les premiers effecteurs de l'immunité innée à interagir avec le pneumocyste. La rencontre de la protéine GpA/MSG avec le récepteur mannose des macrophages induit la phagocytose du pneumocyste. Le β-D-Glucose en se fixant à son récepteur (Récepteur Dectine-1) induit la transcription génique puis la sécrétion de cytokines (TNFα et IL-6) et de chémokines (MIP2 = IL-8), qui initient la réponse inflammatoire.

TNF = Tumor Necrosis Factor ; IL-6 = Interleukine 6 ; MIP2 = Macrophage inflammatory protein 2 ; GpA = Glycoprotéine A ; MSG = Major Surface Glycoprotein

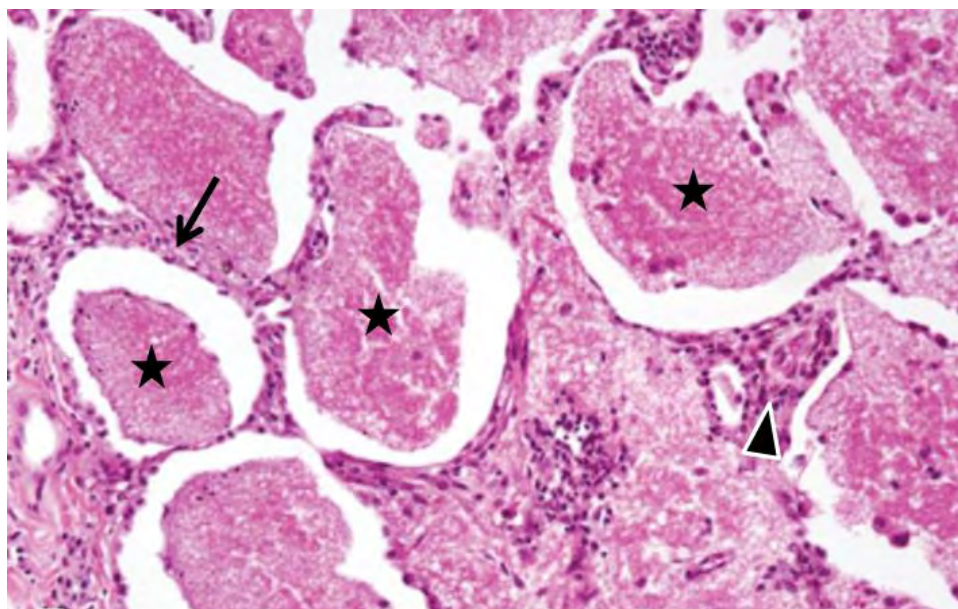


Figure 7. Coupe histologique d'une biopsie pulmonaire chirurgicale dans un contexte de pneumocystose

Coloration à l'hématoxyline-éosine puis visualisation au microscope optique.

Comblement alvéolaire par un matériel spumeux et éosinophile (étoiles), associé à un infiltrat inflammatoire des parois inter-alvéolaires (flèche) et péri-capillaire (tête de flèche). L'architecture alvéolo-capillaire est conservée à ce stade. Iconographie issue de la revue de Hartel et al.⁵²

A l'inverse, la persistance du pathogène entretient une réaction pro-inflammatoire, parfois exagérée et responsable de lésions de la paroi alvéolo-capillaire, qui dans les formes extensives prennent les caractéristiques histologiques de dommages alvéolaires diffus (DAD) (Figure 8), comme observés au cours de certaines infections virales sévères⁵³. La nécrose des pneumocytes de type 1 et l'altération de l'endothélium capillaire sont responsables d'un œdème exsudatif alvéolo-interstitiel et d'un degré variable d'hémorragie alvéolaire. La mise à nue de la membrane basale entraînent la formation de membranes hyalines intra-alvéolaires puis une hypertrophie des pneumocytes de type II^{8,19,54}. En outre, l'inactivation des protéines SP-B et SP-C du surfactant majore la tension de surface et favorise le collapsus alvéolaire^{18,19}. L'ensemble de ces lésions a pour conséquence une altération des échanges gazeux alvéolo-capillaires, évoluant dans les cas les plus sévères vers une insuffisance respiratoire aiguë puis le décès^{18,55}.

Aussi, les lésions pulmonaires au cours de la PCP semblent dépendre des conséquences de la réponse inflammatoire de l'hôte plutôt que de l'action directe du pathogène¹⁹. Ceci avait été évoqué lors de la comparaison des PCP entre les patients VIH et les non VIH, montrant une inflammation alvéolaire et une mortalité plus élevées malgré une charge fongique plus faible chez le patient non VIH⁵⁶. L'impact de la réponse immune est également bien illustré par le phénomène de syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS), qui provoque une aggravation rapide de la fonction respiratoire, au cours d'une PCP, chez le patient VIH après mise en route d'une tri-thérapie⁴⁴.

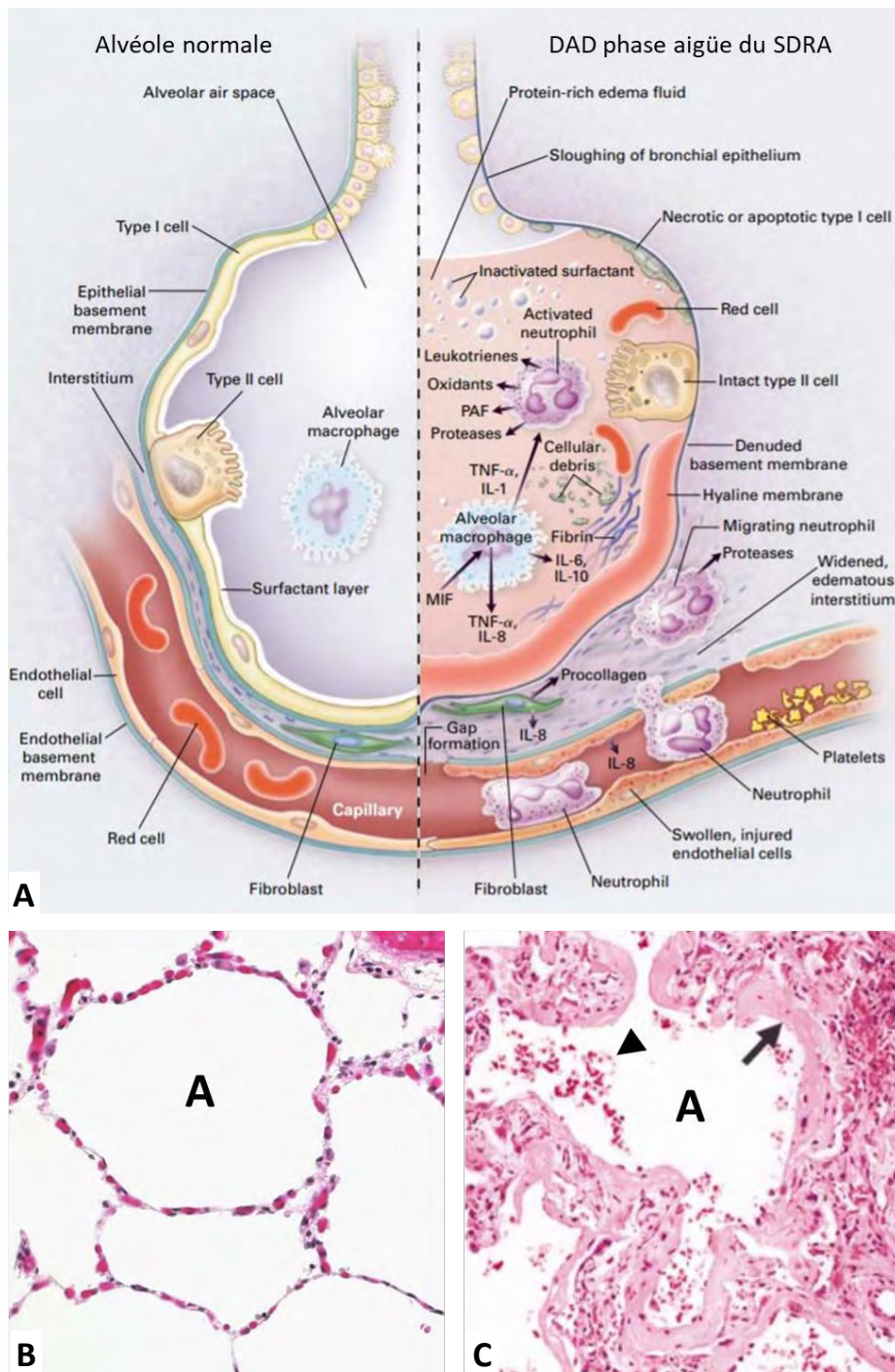


Figure 8. Illustration du dommage alvéolaire diffus (DAD) à la phase aiguë

[A] Schéma des lésions de DAD en comparaison à une alvéole normale ; **[B]** Coupe histologique d'une alvéole normale ; **[C]** Coupe histologique d'un DAD à la phase aiguë d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

L'activation macrophagique induit la sécrétion de multiples cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) et de chémokines (IL-8) pro-inflammatoires qui permettent le recrutement de multiples effecteurs inflammatoires, dont les polynucléaires neutrophiles (PNN). La libération de protéases et de substances oxydantes par les PNN entraîneraient la nécrose et la desquamation des pneumocytes de type I. Le rôle des PNN dans les lésions alvéolaires reste toutefois controversé au cours de la PCP.

L'altération de la paroi alvéolo-capillaire entraîne un œdème exsudatif et l'altération des propriétés du surfactant. La mise à nue de la membrane basale induit la formation de membranes hyalines. L'ensemble de ces modifications est à l'origine d'une altération des échanges gazeux, évoluant dans les cas sévères vers l'insuffisance respiratoire et le décès.

L'image [B] illustre une alvéole normale en coupe histologique. La paroi alvéolaire est fine, continue et constituée principalement de pneumocytes de types I et II. L'image [C] illustre les modifications de la paroi alvéolaire à la phase aiguë d'un DAD. Les membranes hyalines (Flèche) recouvrent la membrane basale mise à nue suite à la desquamation des pneumocytes de type I. C'est un processus cicatriciel habituel mais elles participent à l'altération des échanges gazeux. Noter la présence de PNN et d'hématies au sein de la lumière alvéolaire (tête de flèche).

Illustrations issues de la revue de Ware et al. pour [A et C]⁵⁴ et du site humpath.com pour [B]⁵⁷

3.2. Réponse immunitaire de l'hôte

La réponse immune de l'hôte met en jeu une interaction complexe des systèmes immunitaires innés et adaptatifs, soutenus par des médiateurs chimiques, les cytokines et les chémokines, dont la finalité est l'élimination du pneumocyste alvéolaire^{19,40}. L'analyse immunopathologique permet de mieux appréhender les populations à risque de PCP, et d'étudier les voies de signalisation et les effecteurs inflammatoires délétères pour l'organisme.

3.2.1. Immunité innée

Les effecteurs de l'immunité innée sont composés essentiellement des macrophages alvéolaires (MA), des cellules dendritiques (CDt), des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des cellules épithéliales alvéolaires.

3.2.1.1. *Les macrophages alvéolaires*

Les MA sont la première ligne de défense, indispensables pour contrôler la prolifération du pneumocyste et prévenir l'infection. Leur rôle est double, tuer le microorganisme via ses fonctions de phagocytose, et activer la réponse immunitaire adaptative via le relargage cytokinique et chemokinique⁵⁸ (Figures 6, 8 et 9). Le MA reconnaît plusieurs molécules de surface du pneumocyste, principalement la MSG/GpA via le récepteur Mannose (MR) et le BG, spécifique de la forme kystique, via le récepteur Dectine-1 (Dectine-1R) qui entraîne la phagocytose du pneumocyste, et le relargage de chémokines (principalement l'IL-8) et de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-1^{8,58}. D'autres récepteurs macrophagiques comme le Toll-Like-Receptor 4 et le Scavenger Receptor A, ont un rôle dans la régulation de la réponse inflammatoire⁵⁸.

Suite à la phagocytose, la mort du pneumocyste est induite par un stress oxydatif impliquant le peroxyde d'hydrogène, et un stress nitrogéné à l'oxyde nitrique et au reactive nitrogen intermediate (RNI) dont la production nécessite l'amorçage du MA par l'IFN- γ , cytokine produite par les lymphocytes T CD4⁵⁸.

Une autre facette de la défense des MA contre le pneumocyste est le rôle des protéines du surfactant (SP). Le surfactant est un complexe de lipido-protéique sécrété par les pneumocytes de type II. Il existe 4 principaux complexes protéiques : les protéines SP-B et

SP-C, hydrophobes, qui permettent de réduire la tension de surface alvéolaire et préviennent le collapsus alvéolaire, et les protéines SP-A et SP-D, hydrophiles, composantes de l'immunité pulmonaire innée. L'interaction MA-pneumocyste entraîne une baisse du SP-B et du SP-C, augmentant la tension de surface et contribuant vraisemblablement à l'altération des échanges gazeux à la phase aiguë de la maladie¹⁹. Le rôle des protéines SP-A et SP-D reste incertain, plusieurs études ayant des résultats contradictoires, mais elles sembleraient faciliter l'interaction entre le pneumocyste et le MA⁵⁸.

Il existe une nette diminution de la proportion et du nombre de MA au cours de la PCP. L'immunosuppression a certes un impact sur le nombre de macrophages tissulaires, notamment au cours de l'infection VIH, mais il a été montré que le pneumocyste a un effet pro-apoptotique direct sur le MA. Cette perte peut en partie être contrebalancée par une surexpression du Dectine-1R, sur les MA restants⁵⁸.

Enfin, de récentes études ont mis en évidence l'implication de deux sous-populations de macrophages :

- **Les macrophages activés, de type 1 (M1)**, aux propriétés pro-inflammatoires et dont la différenciation est induite par l'IFN γ , secrété au cours de la réponse cellulaire Thelper 1 (Th1) (confer ci-après).

- **Les macrophages alternatifs, de type 2 (M2)**, aux propriétés immunomodulatrices, dont la différenciation est induite par l'IL-4, sécrétée au cours de la réponse cellulaire Thelper 2 (Th2).

Les M1 sont prédominants chez les sujets immunodéprimés et semblent moins efficaces pour éliminer le pathogène. A l'inverse, les M2 prédominent en l'absence d'immunodépression et performant mieux dans l'élimination du pathogène (Figure 9). Aussi, une supplémentation en M2 chez les animaux déficients permet de rétablir une capacité d'élimination normale et de diminuer les dommages tissulaires en lien avec leurs propriétés immunomodulatrices⁴⁰.

3.2.1.2. *Les cellules dendritiques*⁵⁸

Les CDt sont les cellules professionnelles dans la présentation d'antigènes (Ag). Situées dans l'épithélium des voies aériennes et les septa alvéolaires, elles interagissent rapidement avec les antigènes inhalés, principalement avec la MSG-GpA et les BG. Elles sont activées suite à la phagocytose de l'Ag, puis migrent rapidement vers les relais ganglionnaires où elles activent



Illustration modifiée à partir de la revue de Hoving et Kolls⁴⁰

3.2.1.3. *Les polynucléaires neutrophiles*

Contrairement à de nombreuses autres infections fongiques, la PCP est rarement associée aux immunodépresseurs neutropéniques. Les PNN sont par contre un marqueur alvéolaire de l'inflammation, leur augmentation étant corrélée au déclin de la fonction pulmonaire et au mauvais pronostic quel que soit l'immunosuppression sous-jacente^{59,60}. Mais leur rôle dans la pathogenèse de la PCP reste incertain, et il a été suggéré dans les études chez l'animal, que ni les PNN, ni les espèces oxygénées ou nitrogénées réactives, ne sont la cause directe des dommages tissulaires⁶¹. Ces résultats restent controversés car en désaccord avec les connaissances immunopathologiques des lésions de DAD⁵⁴. Aussi, ils ne semblent pas être indispensables à l'élimination du pathogène⁵⁸.

3.2.1.4. *Les cellules épithéliales alvéolaires*

Ce sont les premières cellules qui interagissent avec le pneumocyste, et jouent un rôle primordial dans le déclenchement de la réponse immunitaire. Suite à la liaison de Pj, elles sécrètent de multiples chémokines, comme l'IL-8 et le monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) favorisant l'afflux de lymphocytes et de macrophages⁵⁸. Par ailleurs, comme précédemment évoqué, Pj favorise l'apoptose des pneumocytes de type 1, participant directement aux altérations de la paroi alvéolaire¹⁹.

3.2.2. La réponse immunitaire adaptative

L'immunité adaptative fait intervenir les effecteurs de la famille des lymphocytes qui comprend deux groupes principaux : les lymphocytes T acteurs de la réponse cellulaire, et les lymphocytes B acteurs de la réponse humorale.

3.2.2.1. *La réponse cellulaire T CD4*

La famille des lymphocytes T CD4 est composée des *Thelper* et des *Trégulateurs* et assure la coordination de la réponse immunitaire cellulaire. Les *Thelper* ont une activité pro-inflammatoire en permettant l'activation des cellules T cytotoxiques et des effecteurs de l'immunité innée. Les *Trégulateurs* (Treg) régulent la réponse immune via une action anti-inflammatoire.

Les *T helpers* pro-inflammatoires sont subdivisés en 3 principaux groupes, selon le type de réponse⁶² :

- le groupe Th1 favorisant la réponse cytotoxique (virus et germes intra-cellulaires),
- le groupe Th2 favorisant une réaction de type allergique (parasites),
- le groupe Th17 plus récemment décrit (champignons, bactéries extra-cellulaires).

Depuis peu, un 4^{ème} groupe a été découvert, correspondant à la population Th9, qui aurait un intérêt dans la réponse immunitaire au pneumocyste^{63,64}. Ces sous-groupes sont caractérisés par les cytokines sécrétées⁶² :

- Th1 : TNF- α , IFN- γ , IL-2
- Th2 : IL-4, IL-5, IL-13, IL-25
- Th17 : IL-17, IL-23, IL-6
- Th9 : IL-9

L'activité des lymphocytes T CD4 est essentielle pour l'élimination de Pj. En effet, lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 circulant devient inférieur à 200/mm³ dans la population VIH, et inférieur à 300/mm³ dans la population non VIH, le risque d'infection augmente^{8,58}. Il a été montré que la pneumocystose induit des réponses de type Th1, Th2, Th17 ou Treg, mais aucune n'a été associée de façon concluante à la résolution de la maladie, chacune des réponses semblant superflue dans l'élimination du pathogène, faisant supposer l'existence de mécanisme compensatoires (Figure 9)⁴⁰.

Le rôle de la réponse Th1 a été mis en exergue par la recrudescence de la maladie chez les patients traités par anti-TNF- α , la PCP étant la maladie opportuniste la plus fréquente dans cette population⁶³. Une étude récente a montré une prépondérance de la réponse Th1 en cas de PCP, en comparaison au groupe contrôle immunodéprimé non infecté, avec une corrélation inverse avec la sévérité de la maladie, suggérant le rôle protecteur de cette réponse⁶³.

La réponse Th17 a un rôle dans la médiation de la réponse de l'hôte, notamment en accélérant l'élimination du germe, mais les mécanismes exacts sont pour l'heure incertains⁴⁰.

La réponse Th2 chez le sujet immunodéprimé, via la sécrétion d'IL-5 et l'activation des éosinophiles, a montré un rôle dans l'élimination de Pj à la phase aiguë, mais semble également impliquée dans des réponses inflammatoires exagérées et les dommages alvéolo-interstitiels^{40,58}. En outre, chez le sujet sain colonisé, le pneumocyste agirait comme un allergène, entretenant une inflammation chronique via une réponse Th2 à l'origine d'un remodelage bronchique et d'une sécrétion de mucine par les cellules caliciformes (goblet

cells), similaires à ceux observés dans l'asthme^{40,65}. Elle serait en cause dans les formes sévères de BPCO et possiblement associé à certains cas de mort subite de l'enfant⁶⁶.

La réponse T CD4 a été mise en cause dans le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS), provoquant une aggravation rapide de la fonction pulmonaire suite au rétablissement du pool lymphocytaire, bien connu dans la population VIH lors de l'initiation d'une ART, ainsi que chez les patients non VIH qui connaissent un rétablissement immunitaire en raison de l'arrêt d'une corticothérapie, par exemple. Un modèle murin d'IRIS a démontré qu'il existe une inflammation parenchymateuse pulmonaire persistante avec une augmentation du recrutement des macrophages et des lymphocytes de la lignée CD4 dans les alvéoles, une diminution de la forme SP-B du surfactant, et une augmentation de la forme S-nitrosylée du SP-D ayant des propriétés pro-inflammatoires. Les études sur l'IRIS ont montré l'interdépendance des réponses CD4 et CD8. A la phase initiale, les dommages tissulaires seraient liés à une surexpression de la réponse CD4, plutôt polarisée Th2, associée à un recrutement important de cellules Natural Killer (NK). La population T CD8 agirait pour moduler la réponse CD4, grâce aux lymphocytes Tsuppresseurs qui seraient prépondérants au cours de la phase résolutive⁵⁸.

Enfin, dès lors que le pronostic est corrélé à l'importance de la réaction inflammatoire, sa régulation semble la clé de la survie à la PCP. Les lymphocytes Treg sont la sous-classe de CD4 porteurs du récepteur CD25. Ils réduisent la prolifération cellulaire, la production de cytokines et l'activité cytotoxique des cellules effectrices CD4 et CD8. Les expériences ont montré que les lymphocytes Treg contrôlent l'inflammation pulmonaire et les dommages pulmonaires associés à la pneumocystose⁵⁸.

3.2.2.2. *La réponse cellulaire T CD8*

Il existe deux formes de lymphocytes T CD8, les Tcytotoxiques (Tc) qui participent à l'élimination des pathogènes, et les lymphocytes Tsuppresseurs qui ont des propriétés immunorégulatrices. Il existe plusieurs sous-classes parmi les Tc, habituellement reliées aux mêmes profils cytokiniques que pour les Th, formant ainsi les complexes Th1/Tc1, Th2/Tc2...⁶². Le rôle des T CD8 dans la réponse au pneumocyste reste un sujet à débat. Il a tout d'abord été suggéré un effet délétère sur la fonction pulmonaire. Mais il semble que les conséquences de la réponse CD8 soit plutôt dépendantes de leur profil cytokinique. En effet, il a été montré que la réponse CD8 Tc1, avait un effet bénéfique sur l'infection, favorisant

l'élimination rapide du germe par la sécrétion d'IFN γ qui potentialise l'activité phagocytaire des macrophages⁵⁸. Inversement, l'apport de CD8 Tc2 à une souris déficiente en lymphocytes, infectée par le pneumocyste, ne permet pas l'élimination du pathogène mais produit une réaction inflammatoire prolongée et délétère⁵⁸. Plus récemment, il a été observé qu'une augmentation du taux alvéolaire de la population Tc9 au cours d'une PCP, était corrélée avec la gravité de maladie, suggérant un rôle préjudiciable de la réponse Tc9⁶³.

3.2.2.3. Réponse humorale^{40,58}

La recrudescence des PCP dans la population traitée par anticorps anti-CD-20 (Rituximab) a souligné l'importance de la réponse humorale au cours de la PCP. Il a été montré qu'une immunisation après un premier épisode de PCP chez les souris, leur confère une protection vis-à-vis de l'infection lors d'une future phase d'immunosuppression. Par ailleurs, la déplétion en cellules T CD8 ou en macrophages supprime cette protection, suggérant le rôle de la phagocytose opsonisée au cours de la réponse humorale. L'ensemble de ces découvertes a motivé la recherche pour des thérapies vaccinales, orientée notamment sur des cibles antigéniques à faible variabilité, comme le PCA1⁴⁰.

En outre de multiples modèles murins ont montré l'importance de l'activation cellulaire T par les lymphocytes B via la voie du CD40 ligand, dans les processus d'élimination du pathogène via les lymphocytes B. La sécrétion d'IgM spécifique à la phase aiguë favoriserait la présentation de l'antigène par les CDt (Figure 9).

3.2.3. Réponses cytokiniques

Les cytokines sont des substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées principalement par les cellules du système immunitaire, et agissant sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. Les chémokines sont un sous-groupe de cytokines ayant des propriétés de chimiotactisme, permettant d'attirer et d'organiser la position des cellules immunitaires sur un site inflammatoire.

3.2.3.1. Cytokines de la voie Th1 : IFN γ , TNF α et IL-12^{19,58}

L'IFN γ est une cytokine prépondérante dans la réponse inflammatoire, principalement sécrétée par les lymphocytes T CD4 et correspond à la cytokine identitaire de la réponse

Th1. Elle permet l'activation macrophagique et amplifie les processus de digestion du pathogène, favorisant l'élimination du pneumocyste.

Le TNF α est une cytokine sécrétée par les macrophages activés suite à la reconnaissance du BG. Elle a une action pro-inflammatoire en favorisant le recrutement cellulaire (monocytes, lymphocytes et neutrophiles) et la sécrétion de cytokines comme l'IFN γ , et de chémokines comme l'IL-8. Son rôle déterminant dans l'élimination du pathogène a été démontré après déplétion chez la souris, et confirmé chez l'humain devant l'augmentation de PCP chez les patients sous anti-TNF α . Cependant, le TNF α peut avoir une action délétère sur la paroi alvéolaire, en favorisant le relargage de substances oxydantes et de protéases par les PNN et les fibroblastes.

L'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages et dont l'activité est similaire à celle du TNF α , permettant le recrutement cellulaire monocyttaire, neutrophilique et lymphocytaire.

L'IL-12 est produite principalement par les macrophages et les cellules dendritiques et polarise la réponse T vers la voie Th1, favorisant la sécrétion d'IFN γ . Elle a donc un rôle indirect important dans l'élimination du pathogène.

3.2.3.2. *Cytokines de la voie Th17 : IL-6, IL-23*⁵⁸

L'IL-6 est aussi une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages mais dont l'absence ne perturbe pas l'élimination du pathogène. Elle favorise cependant la sécrétion de vitronectine et fibronectine, deux glycoprotéines permettant l'adhérence du BG au récepteur macrophagique. Son élévation dans le liquide de lavage bronchioloalvéolaire serait un marqueur de sévérité de la maladie⁶⁷. En outre, elle permet la différenciation lymphocytaire T vers la voie Th17.

L'IL-23 est sécrétée par les macrophages activés et les cellules dendritiques et, comme l'IL-6, elle permet l'activation et la différenciation lymphocytaire T vers la voie Th17.

3.2.3.3. *IL-10*^{19,58}

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire dont la fonction est de maintenir un équilibre crucial entre pathogénie et protection. Elle est majoritairement sécrétée par les cellules dendritiques. Elle exerce une grande partie de ses fonctions en inhibant la production d'autres cytokines (IL-12) par les macrophages, tout en améliorant la phagocytose, ce qui

permet de réduire les dommages causés par la réponse inflammatoire sans perturber l'élimination du pathogène.

3.2.3.4. *Les chémokines*

Les chémokines ont pour fonction le recrutement de multiples effecteurs cellulaires sur le site d'infection. Leur rôle dans la résolution de l'infection à Pj est indispensable mais elles peuvent être à l'origine d'une réponse inflammatoire exagérée. La chémokine IL-8 est prépondérante dans la réponse au pneumocyste. Sécrétée par les cellules épithéliales alvéolaires, elle a un rôle pro-inflammatoire en favorisant le recrutement des PNN⁵⁸. En outre, le taux d'IL-8 dans le liquide de lavage bronchioalvéolaire, et particulièrement le rapport IL-8/IL-10, reflet de la balance cytokinique pro et anti-inflammatoire, est corrélé à la sévérité de la maladie et au décès^{18,68}. Le taux d'IL-8 est par ailleurs plus faible au cours de la PCP du patient VIH que du patient non VIH⁴⁴.

Le MCP-1 est également sécrété par les cellules alvéolaires et permet le recrutement des monocytes circulants⁵⁸.

La lymphotactine est une autre chémokine, sécrétée principalement par les LT CD8 et les cellules NK et favorise le recrutement et la migration des LT sur le site inflammatoire⁶⁹.

3.3. Différences physiopathologiques entre population VIH et non VIH^{18,70}

Les lymphocytes T CD4 sont indispensables à l'élimination du pneumocyste mais génèrent également une inflammation responsable de lésions pulmonaires. La déplétion en lymphocytes T CD4 au cours de l'infection par le VIH entraîne une diminution de la production de cytokines inflammatoires, notamment de l'IFN γ et de l'IL-8. Par conséquent, les cellules pro-inflammatoires comme les neutrophiles sont moins recrutées, ce qui favorise d'une part la prolifération alvéolaire du pneumocyste, expliquant les fortes charges fongiques alvéolaires mesurées dans ce groupe de patient. D'autre part, la réaction inflammatoire modérée se traduit par une meilleure tolérance clinique.

Evaluation diagnostique

La PCP est une infection fréquente et sévère de l'immunodéprimé. La diversité des terrains sur lesquels elle survient et les différences physiopathologiques en font une pathologie à la présentation équivoque. Une connaissance exhaustive des présentations clinico-radiologiques et de la démarche diagnostique à adopter, permet une confirmation précoce de la maladie et la mise en route rapide d'un traitement spécifique, qui a un impact crucial sur la survie⁷¹⁻⁷³.

1. Présentation clinique

La présentation clinique de la PCP est variable et aspécifique⁴². Les principaux symptômes rapportés sont une triade associant une hyperthermie, une dyspnée et une toux sèche, dans respectivement 86%, 76% et 81% des cas^{42,74}. L'inspection retrouve une tachypnée et une cyanose des extrémités en fonction de l'importance de l'hypoxémie. L'auscultation est souvent pauvre mais peut retrouver quelques râles crépitants, aspécifiques⁸. Dans certains cas, il existe une douleur thoracique, majorée à l'inspiration en rapport avec un pneumothorax secondaire à la rupture d'un kyste dans l'espace pleural⁸.

Dans la population VIH, les patients sont habituellement plus jeunes et l'évolution est insidieuse avec un délai entre les premiers symptômes et le diagnostic d'environ 3 semaines^{47,75}. La fièvre est plus modérée et parfois absente, la dyspnée et l'hypoxémie sont frustrées. Cela s'explique par une réaction inflammatoire modérée et prolongée⁴⁴.

Chez le patient non VIH, le délai entre les premiers symptômes et la phase d'état est habituellement plus court, de 4 à 7 jours, avec une fièvre marquée et une évolution rapide vers une insuffisance respiratoire aiguë, qui s'explique par une réponse inflammatoire marquée, responsable de lésions de dommages alvéolaires^{41,47,75}.

Le diagnostic différentiel reste toutefois large, devant ces symptômes mais la PCP doit être évoquée devant toute dyspnée fébrile chez le patient immunodéprimé, et faire pratiquer un bilan paraclinique complémentaire, radiologique, biologique et microbiologique⁴⁷. Les gaz du sang permettent d'évaluer l'importance de l'hypoxémie. Le taux de LDH est habituellement élevé, reflet de l'inflammation pulmonaire et des dommages alvéolaires⁵⁵. La numération

formule sanguine (NFS) permet d'évaluer la lymphopénie, facteur prédisposant systématiquement retrouvé chez le patient VIH, mais qui peut être absent chez le patient non VIH (corticothérapie, immunothérapies...) ⁴⁷.

2. Présentation radiologique

L'imagerie tient une place centrale dans l'orientation diagnostique devant une dyspnée fébrile et particulièrement chez le patient immunodéprimé. Une radiographie thoracique est systématiquement réalisée à la phase aiguë devant toute symptomatologie respiratoire chez un patient immunodéprimé ⁷⁶. L'imagerie en coupe par tomodensitométrie est réalisée en complément d'une radiographie non contributive ou systématiquement selon les cas ⁷⁷. Les rôles de l'imagerie sont multiples, dans la détection des lésions, leur caractérisation et l'orientation diagnostique, permettant de raccourcir le délai de mise en route du traitement spécifique. Elle aura aussi un rôle dans le suivi évolutif de la pathologie et l'évaluation pronostique à la phase initiale ⁷⁸⁻⁸¹.

2.1. Evaluation par radiographie thoracique

2.1.1. Principes généraux

Une radiographie thoracique (RT) est un examen de « débrouillage », systématiquement réalisée à la phase aiguë devant toute symptomatologie respiratoire chez le patient immunodéprimé ⁷⁶.

Elle sera, dans la mesure du possible, réalisée selon les recommandations de bonnes pratiques, debout de face, en inspiration profonde. Un cliché de profil n'est habituellement pas nécessaire. En cas de radiographie équivoque, un scanner doit être réalisé en complément.

L'image radiographique est directement dépendante de l'absorbance du milieu traversé, l'ensemble du volume étant projeté sur un même plan. La détection des lésions est par ailleurs, dépendante du contraste dans l'image. Ainsi, une atteinte parenchymateuse focale et modérée n'aura pas de traduction radiographique alors qu'une atteinte plus marquée (condensation en scanner) ou une sommation d'atteinte sur un même niveau de coupe augmenteront suffisamment l'absorbance pour être détectées ⁸².

2.1.2. Caractéristiques sémiologiques de la PCP sur la radiographie de thorax

La PCP se présente habituellement sous la forme d'un syndrome interstitiel bilatéral et symétrique, caractérisé par des opacités floues, réticulaires ou finement granulaires et de topographie péri-hilaire ou diffuse^{83,84} (Figure 10). Il peut s'y associer des opacités alvéolaires non systématisées et multifocales (Figure 11), d'autant plus que la RT est réalisée à distance du début de la symptomatologie⁸³. La prédominance supérieure des lésions serait plus fréquemment retrouvée chez les patients sous prophylaxie par aérosol de Pentamidine^{75,84}. Des clartés peuvent être visibles au sein d'une opacité, traduisant l'existence de pneumatocèles. La présence d'un pneumothorax, en lien avec la rupture d'un kyste dans l'espace pleural droit également faire évoquer le diagnostic au cours d'un épisode de dyspnée fébrile. Les épanchements pleuraux sont inhabituels à la phase aiguë d'une PCP^{77,83,84}.

En l'absence de traitement, les opacités alvéolaires deviennent extensives, et s'associent à des épanchements pleuraux, souvent en lien avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les formes les plus avancées^{84,85}.

Les présentations radiographiques entre les populations VIH et non VIH sont globalement similaires⁸⁶.

Enfin, la RT permettra d'évoquer d'éventuels diagnostics différentiels dont la présentation radiographique est évidente : œdème aigu cardiogénique, pneumopathie franche lobaire aiguë.

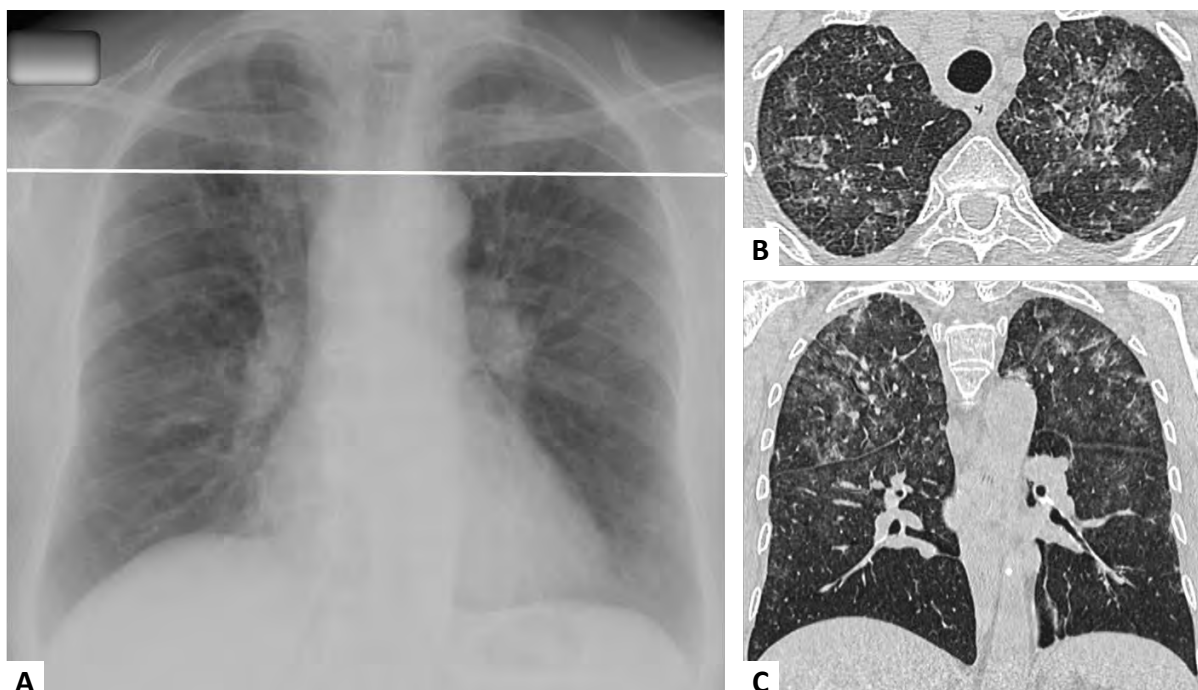


Figure 10. PCP chez une patiente de 72 ans, dans un contexte de Leucémie lymphoïde chronique

[A] Radiographie de thorax (RT) debout de face, réalisée à la phase aiguë : Opacités floues, réticulaires bilatérales à prédominance apicale et centrale et opacité alvéolaire apicale gauche mal systématisée.

[B] et [C]: Tomodensitométrie (TDM) thoracique en fenêtrage parenchymateux, réalisé le lendemain, en coupe transversale [B] avec projection du plan de coupe sur la RT (ligne blanche), puis en reformation coronale [C].

Verre dépoli mosaïque, dense et hétérogène et lignes septales, à prédominance bi-apicale.

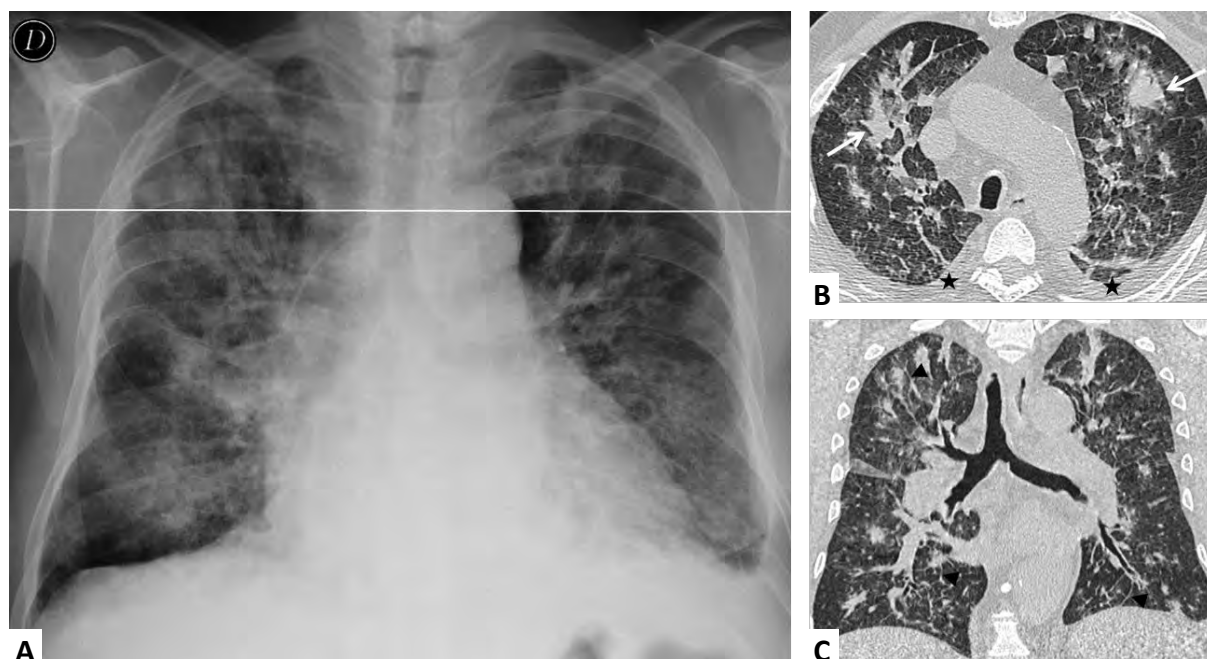


Figure 11. PCP chez un patient de 73 ans dans un contexte de greffe rénale.

[A] Radiographie de thorax, réalisée debout et de face.

Opacités réticulaires et alvéolaires avec bronchogramme aérique, non systématisées, bilatérales et à prédominance centrale. Emoussement du cul de sac pleural gauche en rapport avec un épanchement.

[B] et [C] TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, en coupe transversale (niveau de coupe représenté sur la RT par une ligne blanche) [B] et reformation coronale [C].

Condensations péri-bronchiques, bilatérales et à limites floues (flèches blanches), associées à des lésions de verre dépoli patchy, un épaississement des septa interlobulaires (têtes de flèche noires) et un épanchement pleural bilatéral (étoiles noires).

2.1.3. Limites de la radiographie de thorax

La prévalence de RT normales à la phase aiguë d'une PCP est en moyenne de 10 à 15%, et s'élève jusqu'à 39%^{84,87} (Figure 12).

En outre, une grande partie des anomalies radiographiques décelées reste non univoque, avec une large gamme de diagnostics différentiels, notamment infectieux⁷⁵.

Le scanner haute résolution ou tomodensitométrie (TDM) thoracique dispose d'une excellente sensibilité, et peut mettre en évidence de fines lésions de verre dépoli ou autres atteintes parenchymateuses subtiles, qui n'ont pas de traduction radiographique^{75,78}.

L'analyse sémiologique y est par ailleurs plus riche, ce qui lui confère une meilleure spécificité face aux divers diagnostics différentiels^{78,88}.

La réalisation d'une TDM thoracique sera donc indiquée en complément chez les patients à risque de PCP et présentant une RT normale ou équivoque⁸⁹.

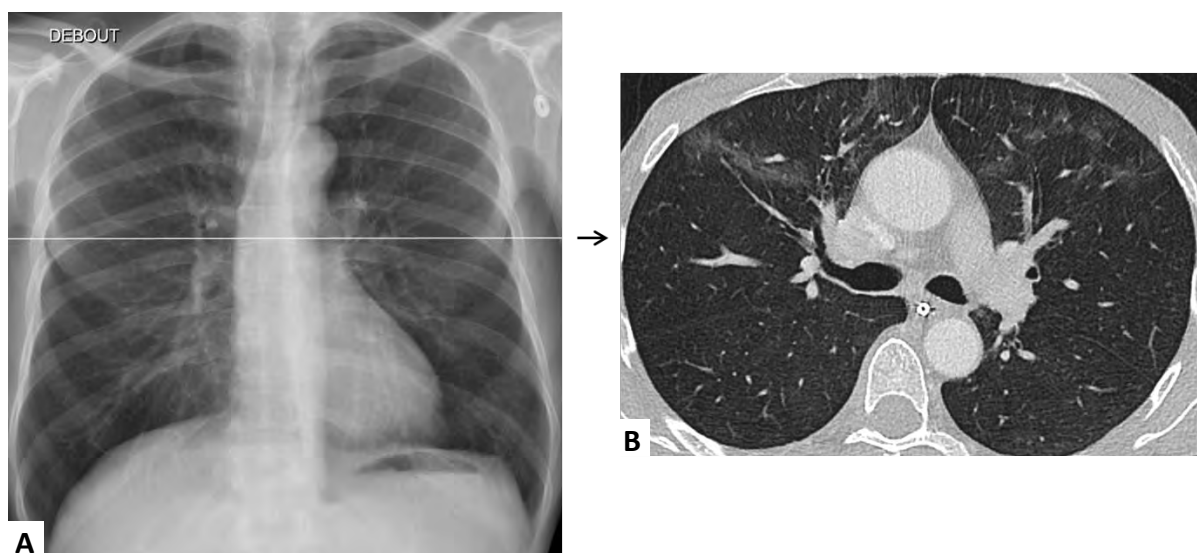


Figure 12. Discordance radiographie-scanner

Patient de 52 ans, VIH+ présentant une PCP.

[A] Radiographie thoracique debout de face : Absence d'opacité alvéolo-interstitielle.

[B] TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale (niveau de coupe indiqué sur la RT par une ligne blanche) : Plages de verre dépoli bilatérales, antérieures, de distribution patchy.

2.2. Evaluation tomodensitométrie

La TDM thoracique a une place centrale dans la prise en charge diagnostique de la dyspnée fébrile de l'immunodéprimé, réalisée systématiquement en complément de radiographies non contributives^{76,89}.

2.2.1. Principes de bases de la TDM thoracique⁹⁰

La TDM est une technique d'imagerie utilisant le rayonnement X et permettant d'obtenir une imagerie volumétrique. Le contraste dans l'image s'exprime en niveau de gris et dépend du coefficient d'atténuation (ou densité) de chaque voxel, exprimé en unité Hounsfield (UH). Le thorax est anatomiquement divisé en deux structures: le poumon et le médiastin. Le médiastin est principalement constitué du cœur, de la trachée et des bronches souches, d'éléments lymphatiques (ganglions, canal thoracique, thymus), de structures vasculaires et nerveuses, l'ensemble étant situé au sein de la graisse médiastinale. Les densités médiastinales sont donc proches, à la fois graisseuses (-120 à -40 UH), tissulaires (20 à 80 UH) et liquidiennes (0 à 20 UH), d'où l'utilisation d'une fenêtre dite « serrée » de largeur 400 UH, et centrée par la densité moyenne des structures (40 UH). Les densités représentées vont donc de -200 à +200 UH. Les densités inférieures à -200 UH apparaîtront en noir, et celles supérieures à +200 UH en blanc. Par ailleurs, le poumon est constitué majoritairement de l'air alvéolaire (-1000 UH), auquel s'associe l'interstitium et les structures bronchovasculaires (20 à 80 UH), d'où un contraste naturel très élevé qui nécessite un fenêtrage d'analyse large (environ 1600 UH) et centré sur -400 UH.

En outre, la série d'image pour l'analyse médiastinale aura subi un post-traitement avec un filtre dit « mou » ou « tissulaire », et celle pour l'analyse parenchymateuse, un post-traitement par un filtre de haute résolution dit « air », permettant d'affiner la résolution et le contraste dans l'image.

2.2.2. Protocole d'acquisition

Dès lors que Pj a un tropisme quasi-exclusivement alvéolaire, il n'y a pas de phénomène d'invasion bronchovasculaire dans la PCP⁸. L'injection de produit de contraste pour l'analyse vasculaire n'est donc pas indispensable en cas de suspicion de PCP, contrairement aux infections fongiques invasives aspergillaires ou à mucor⁹¹. Le protocole d'acquisition standard devant une suspicion de PCP comporte une acquisition cranio-caudale en coupe millimétrique, sur le volume thoracique, en inspiration profonde et sans injection de produit de contraste iodé. Un post-traitement avec un filtre « mou » et un fenêtrage médiastinal, sera réalisé pour l'analyse médiastinale, et un post-traitement avec un filtre « air » et un fenêtrage parenchymateux sera réalisé pour l'analyse du parenchyme.

Cependant, nous avons vu que l'évaluation clinique d'une dyspnée fébrile chez un patient immunodéprimé débouche sur de nombreux diagnostics différentiels, infectieux avec notamment les infections fongiques invasives (IFI) en cas de neutropénies et les diagnostics non infectieux comme l'embolie pulmonaire notamment dans un contexte de tumeur solide. Ceci nécessite d'adapter le protocole d'évaluation, en l'occurrence par l'injection d'un produit de contraste iodé (PDCI). On s'efforcera d'éliminer une contre-indication formelle à leur utilisation (antécédent d'hypersensibilité à un produit de contraste iodé, insuffisance rénale avec clairance < 30 ml/min, myélome multiple). L'embolie pulmonaire est un cas particulier dans la mesure où les protocoles d'acquisition sont variables en fonction des équipes. L'acquisition en inspiration profonde n'est pas consensuelle du fait du risque de manœuvre de Valsalva responsable d'une mauvaise qualité de l'opacification artérielle pulmonaire⁹². En cas d'acquisition en respiration libre avec simple blockpnée, une deuxième acquisition en inspiration profonde sera préférable pour l'analyse parenchymateuse en cas de suspicion de pneumopathie infectieuse.

Le poumon est un organe à haut niveau de contraste, permettant la pratique d'une imagerie à faible dose, dit *Low Dose Computed Tomography* (LDCT) dont l'analyse reste bien plus précise qu'une radiographie standard pour évaluer l'étendue des lésions. Plusieurs études ont montré l'intérêt du LDCT, pour le diagnostic et le suivi des lésions pulmonaires chez les patients immunodéprimés⁹³, d'autant plus qu'une partie de cette population est jeune (hémopathies, oncologie pédiatrique). Une étude sur *ultra low-dose computed tomography* (ULDCT) dans l'évaluation aiguë des neutropénies fébriles dans une population d'hémopathie, a montré que la qualité d'image était estimée comme suffisante pour l'analyse parenchymateuse, confirmée par une très bonne sensibilité de détection (86%), nettement supérieure à celle de la RT. Enfin, en terme de dose d'irradiation, la RT a une irradiation de l'ordre de 0,2 à 0,3 mSv et l'ULDCT thoracique d'environ 0,6 mSv, à peine deux fois plus élevée⁹⁴. La réalisation de RT pour le diagnostic et le suivi des pneumopathies infectieuses du patient immunodéprimé reste à ce jour justifiée par un problème d'accessibilité à la TDM, et non pas dans une logique d'épargne de dose d'irradiation.

2.2.3. Caractéristiques tomodensitométriques de la PCP

Nous avons vu que l'interaction entre Pj, les cellules alvéolaires et les cellules immunitaires de l'hôte est responsable d'importants remaniements alvéolo-interstitiels, modifiant

l'absorbance du milieu, expliquant ainsi les images tomodensitométriques. La sémiologie scanographique de la PCP est donc riche et variée.

Les éléments sémiologiques fréquemment retrouvés sont^{75,89,95-97} :

- le verre dépoli (VD)
- les réticulations intralobulaires (RIL)
- les épaississements des septa interlobulaires (SIL)
- Le crazy paving
- les condensations (Cd)

Les éléments plus rares sont :

- les kystes
- les nodules
- les micronodules
- les pleurésies
- les pneumothorax (PTX) et pneumomédiastin
- les nécroses et cavitations
- les adénopathies
- les signes de fibrose
- les lignes translobulaires et curvilignes sous-pleurales

L'ensemble de la sémiologie élémentaire sera par la suite défini à partir du glossaire de la Fleishner Society⁹⁸.

2.2.4. Présentation radiologique classique

2.2.4.1. *Le verre dépoli*

Le VD traduit une densification de la trame parenchymateuse qui n'efface pas les structures vasculo-bronchiques (Figures 13, 15, 16 et 17). Initialement décrit comme reflet d'une atteinte purement alvéolaire par remplissage partiel de l'alvéole, il peut être également lié à une atteinte interstitielle par épaississement des parois alvéolaires. C'est une lésion élémentaire non spécifique, observée dans de nombreuses pathologies infectieuses ou non⁹⁸.

Dans la PCP, le VD est d'origine mixte alvéolo-interstitiel, dû au remplissage de l'alvéole par un mélange de mucus, cellules immunes, kystes de Pj, débris et d'autre part à l'infiltration œdémato-cellulaire des parois alvéolaires^{89,97}. Les lésions de VD sont presque constamment

présentes, avec une valeur prédictive négative proche de 100%. Il est communément admis aujourd'hui qu'un scanner normal permet d'écarter le diagnostic^{47,78}.

Trois principaux profils lésionnels (ou patterns) ont été décrits, en ce qui concerne la distribution du VD par rapport au lobule pulmonaire^{86,95–97,99} :

- **La distribution homogène** (Figure 13) : qui traduit une atteinte panlobulaire, contiguë, et globalement extensive à l'échelle du lobe pulmonaire et habituellement bilatérale et d'aspect symétrique. Elle serait plus fréquemment rencontrée chez le patient VIH¹⁰⁰. En cas d'atteinte peu dense et diffuse sur les deux champs pulmonaires, les lésions peuvent être difficiles à diagnostiquer. Le « dark bronchus sign », qui correspond à l'exagération du contraste parenchymo-bronchique au sein de lésions en VD, est un signe qui sensibilise la recherche du VD (Figure 14).

Enfin, il ne faut pas confondre le terme « homogène » associé comme ici à la distribution spatiale des lésions, de celui qui fait référence à l'uniformité de la densité du verre dépoli, utilisé dans certaines séries, comme celle de Vogel et al.⁹⁵.

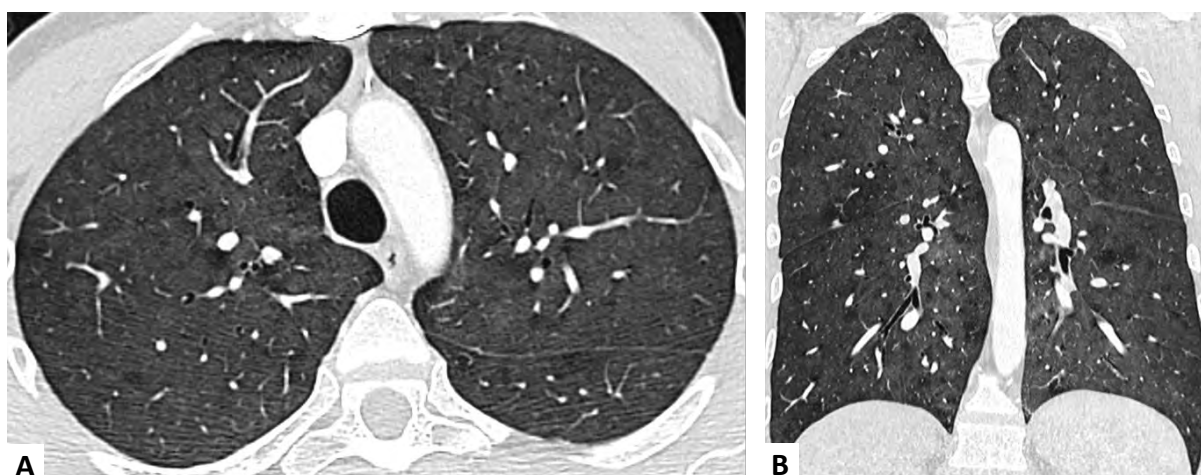


Figure 13. Verre dépoli de distribution homogène

Contexte de PCP chez un patient greffé cardiaque, de 46 ans.

TDM thoracique réalisée à la phase aiguë d'une PCP, fenêtrage parenchymateux, coupe transversale par les lobes supérieurs [A] et reformation coronale [B].

Verre dépoli de distribution homogène, avec atteinte diffuse, sans prédominance topographique. Noter l'absence d'épargne sous-pleurale.

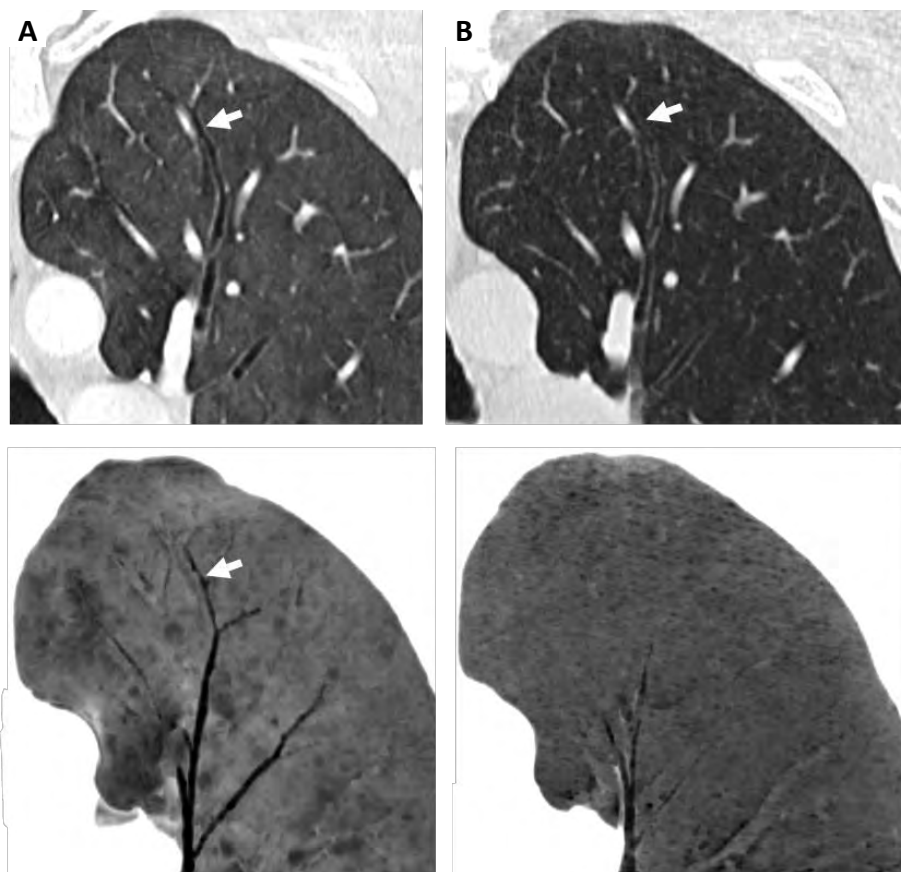


Figure 14. Dark bronchus sign (DBS)

TDM thoraciques réalisées chez le même patient que pour la figure 13, en reformations coronales sur le culmen, à la phase aiguë de la PCP [Colonne A] et à distance de l'épisode [Colonne B].

Reconstructions en fenêtrage parenchymateux (ligne supérieure) puis Minip épaissi à 10 mm (ligne inférieure). [Colonne A] Verre dépoli, homogène et diffusément réparti sur l'ensemble du culmen, majorant le contraste entre la lumière bronchique et le parenchyme environnant et permettant la visualisation de bronches sous-segmentaires = DBS (Flèches blanches). Exagération du DBS en reformation Minip.

La [colonne B] sert de référence normale.

- **La distribution mosaïque** (Figure 15) : qui traduit une atteinte hétérogène du parenchyme pulmonaire, à limites lobulaires nettes, donnant un aspect en carte de géographie. La distribution mosaïque est l'aspect le plus fréquemment décrit dans les PCP du patient non VIH, jusqu'à 57% des cas selon les séries^{79,95} et dispose d'une bonne spécificité pour la PCP dans l'évaluation des pneumonies du patient immunodéprimé⁸⁸. La distribution mosaïque d'un VD « vrai » est à différencier de la mosaïque perfusionnelle, pour laquelle les différences de densité parenchymateuse ne sont pas liées à un remplissage de l'alvéole dans les zones malades mais sont liées soit à une atteinte vasculaire (les zones déperfusées apparaissant hyperclaires : cas de l'hypertension artérielle pulmonaire post-embolique), soit à une atteinte obstructive des voies aériennes distales (les zones hyperclaires correspondant à des zones avec piégeage aérique : cas de la bronchiolite oblitérante)⁹⁸.

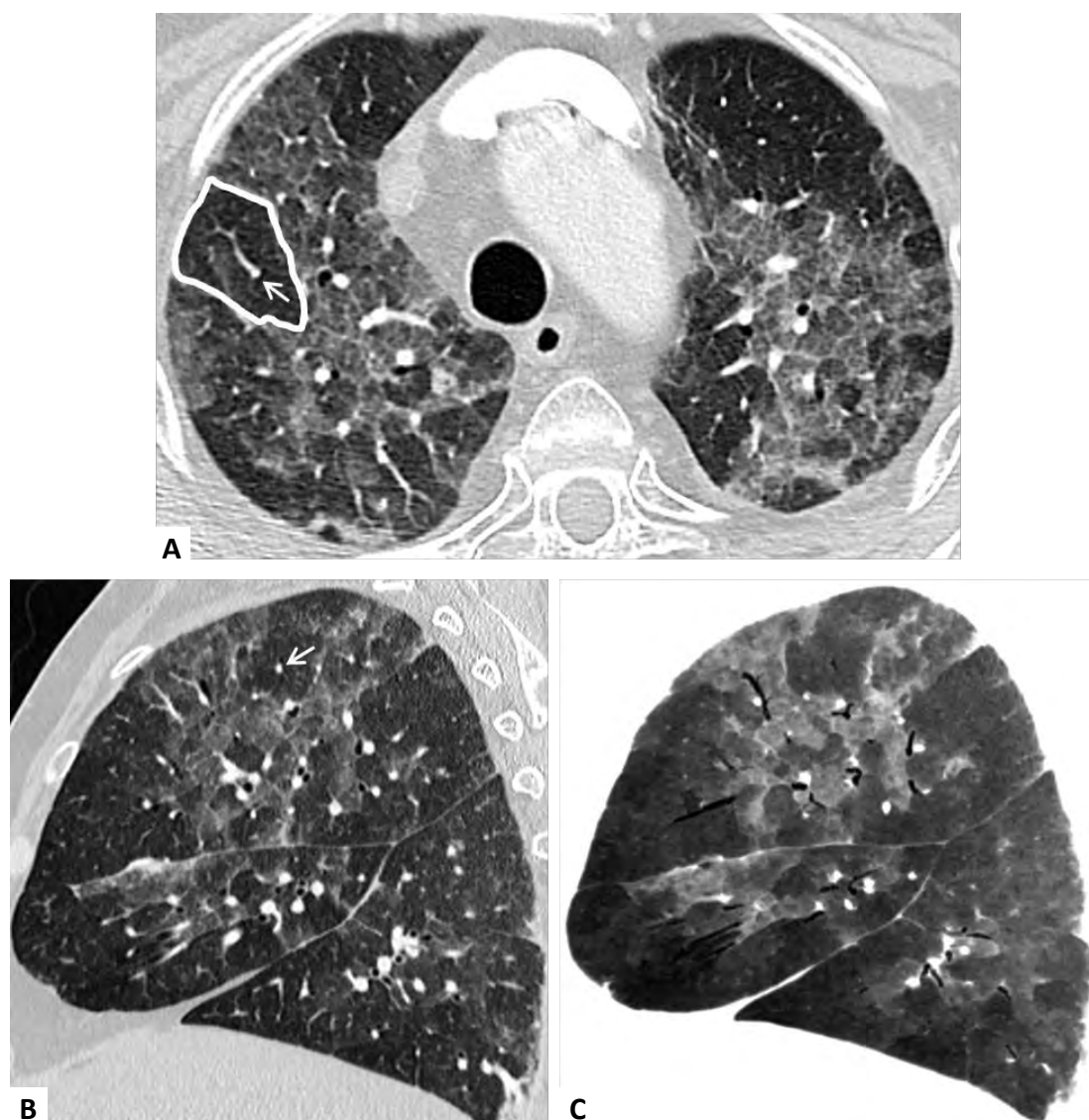


Figure 15. Distribution mosaïque

PCP chez un patient de 70 ans, porteur d'un cancer rénal métastatique, traité par Everolimus.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale [A], reformation sagittale [B] et reformation sagittale Minip sur le filtre mou [C].

Verre dépoli de distribution mosaïque, à limites lobulaires nettes, polygonales, à prédominance supérieure et sans respect de l'interface sous-pleurale. Un lobule pulmonaire est délimité en blanc, avec visualisation de son artériole et de sa bronchiole centrolobulaire (tête de flèche blanche). La reformation en Minip permet de sensibiliser l'hétérogénéité parenchymateuse en contrastant les divers niveaux de gris.

- **La distribution « patchy »** (Figure 16) : qui traduit une atteinte hétérogène, sans limite anatomique lobulaire nette. Sa définition reste sujette à débat, car traduit de l'anglais par « éparse », certains auteurs parlent de distribution patchy comme terme général pour tout verre dépoli multifocal incluant notamment les formes mosaïques.

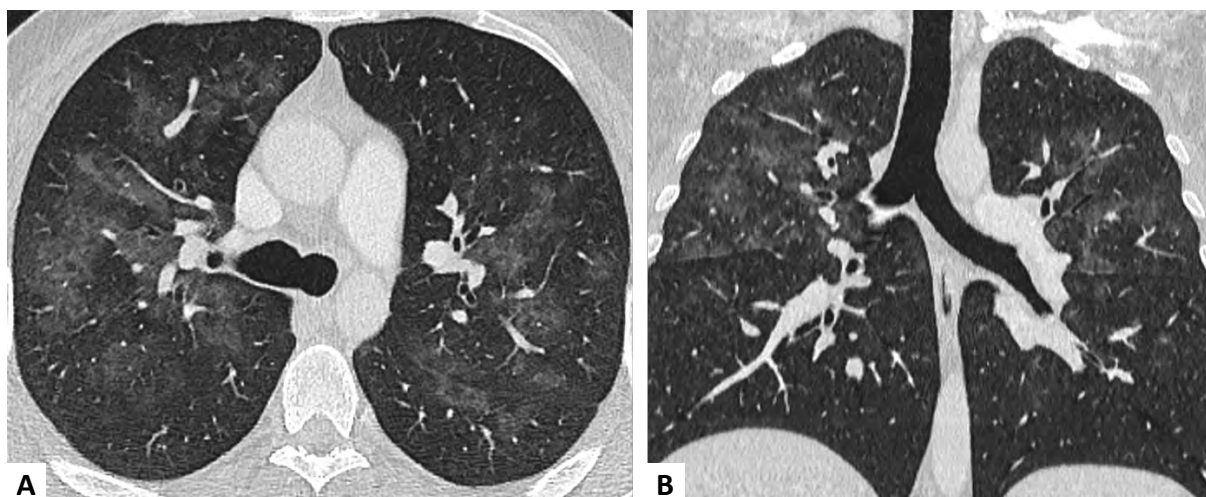


Figure 16. Distribution « patchy »

PCP chez un patient de 26 ans, VIH+, avec lymphopénie sévère ($CD4 < 30 \text{ mm}^3$).

TDM thoracique réalisée à la phase aiguë, en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale de niveau carénaire [A] et reformation coronale [B].

Plages de verre dépoli, éparées, non contiguës, sans limite anatomique nette, dont la topographie est ici à prédominance centrale et supérieure avec respect de l'interface sous-pleurale.

La topographie fait référence à la répartition spatiale des lésions, à l'échelle du poumon pris dans sa globalité.

Dans la PCP, les lésions de VD sont classiquement bilatérales et symétriques, prédominent dans la zone centrale avec respect de l'interface sous-pleurale (Figures 16 et 17). La prédominance supérieure (au-dessus du niveau carinaire) est également classique (Figures 16 et 18)^{89,97}.

En cas de prophylaxie, par aérosols de Pentamidine, les régions supérieures, plus vulnérables car moins exposées à l'aérosol, seraient le site préférentiel des lésions en VD⁷⁷.

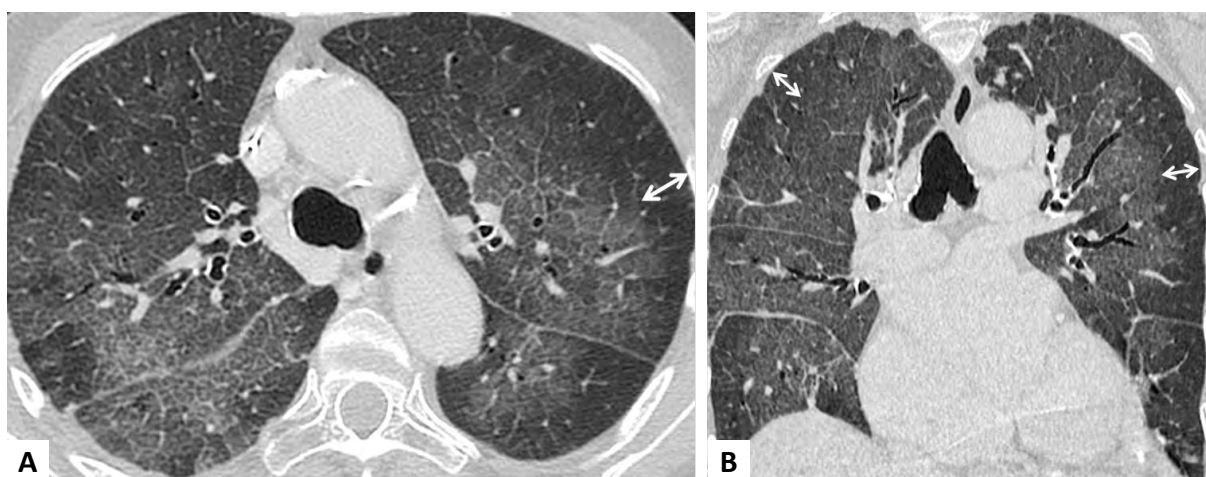


Figure 17. Crazy paving à prédominance centrale

PCP chez une patiente de 75 ans, porteuse d'une polyarthrite rhumatoïde et d'un syndrome de Goujerot-Sjögren, sous méthotrexate.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale de niveau carénaire [A] et reformation coronale [B].

Plage de verre dépoli et crazy paving, de distribution plutôt homogène, bilatérale et symétrique, à prédominance centrale et respectant le cortex pulmonaire (matérialisé par la double flèche).

2.2.4.2. RIL, SIL et Crazy Paving

Les RIL et les SIL sont souvent associés aux lésions de verre dépoli dans la PCP et correspondent, respectivement, à l'épaississement de l'interstitium interalvéolaire et interlobulaire, en lien avec l'infiltrat cellulaire inflammatoire et l'exsudat œdémateux. La superposition de RIL et de SIL avec le VD met en exergue les différentes structures anatomiques du lobule pulmonaire secondaire dont la forme hexagonale donne l'aspect particulier de crazy paving (Figure 18), par l'analogie avec l'aspect de certains dallages en pierre d'extérieur aux irrégularités géométriques. Cet aspect a longtemps été considéré comme spécifique de la protéinose alvéolaire mais a depuis été décrit dans de nombreuses pathologies infectieuses, inflammatoires, infiltrantes, d'inhalation, néoplasiques et des vascularites¹⁰¹.

Les lésions en crazy paving sont habituelles dans la PCP, mais rarement recueillies par les auteurs dans les études iconographiques sur la PCP. Elles sont très fréquentes dans les études de Kumagai⁸⁰ (48%) et Kunihiro⁸⁸ (44%).

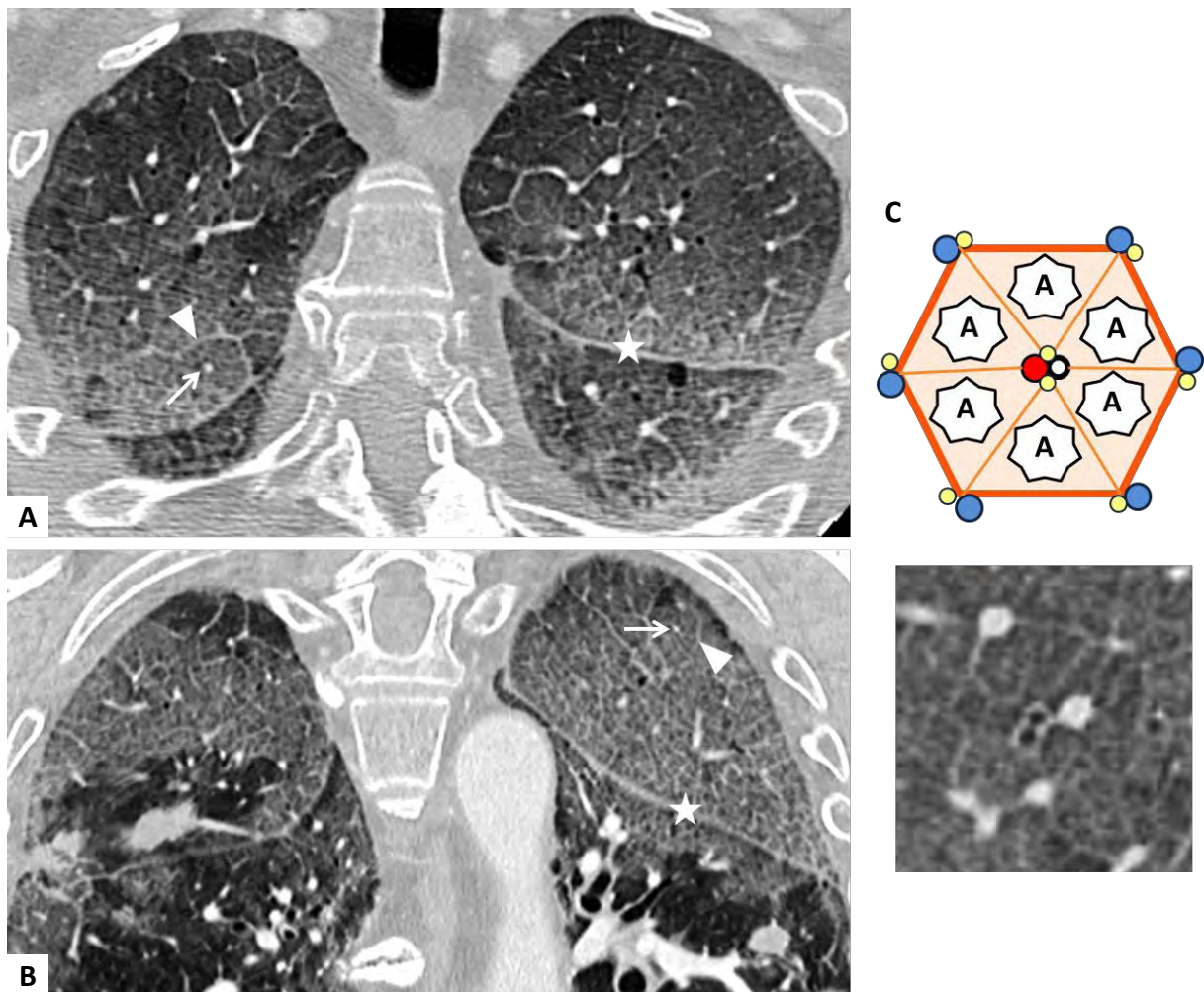


Figure 18. Pneumocystose en crazy paving

Homme de 64 ans traité par rituximab et idelalisib pour une leucémie lymphoïde chronique.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale passant par les lobes supérieurs [A] et reformation coronale [B].

Plages de crazy paving bilatérales, extensives, à prédominance supérieure. Noter la délimitation des structures du lobule avec l'artère et la bronchiole centrolobulaires (flèche) et l'épaississement du septa interlobulaire (tête de flèche). L'épaississement scissural associé (étoile) traduit la congestion lymphatique secondaire à l'œdème alvéolo-interstitiel. En [C] schéma d'un lobule pulmonaire secondaire avec la traduction scanographique en dessous. Le lobule a une forme hexagonale délimité par les septa interlobulaires (ligne orange épaisse). Ils contiennent les veines (bleu) et les vaisseaux lymphatiques (jaune) périlobulaires. Le centre du lobule est constitué de l'artériole (rouge) et de la bronchiole (blanc) centrolobulaires, associés à quelques vaisseaux lymphatiques (jaune). Au sein du lobule, on retrouve de multiples sacs alvéolaires (A), séparés par des cloisons, qui forment les réticulations intralobulaires lorsqu'elles s'épaississent (lignes oranges fines).

2.2.4.3. Condensations

Les condensations sont définies par une densification de la trame parenchymateuse effaçant les structures vasculaires et les parois bronchiques en regard. Lorsque l'arbre bronchique reste aéré, il est souligné par la condensation environnante, donnant l'aspect de bronchogramme aérique^{98,102}.

A la phase aiguë d'une PCP, elles correspondent à un comblement complet de l'espace alvéolaire par l'exsudat œdémato-cellulaire, induit par les lésions de la paroi alvéolo-

capillaire^{80,85,97}. Il s'y associe une part de collapsus alvéolaire, conséquence de l'augmentation de la tension de surface par l'altération des propriétés du surfactant⁵⁸.

Les condensations sont classiquement rares à la phase aiguë des PCP dans la population VIH⁴⁴. Cependant, elles sont fréquemment observées dans la population non VIH, et probablement expliquées par une évolution rapidement péjorative depuis le début des symptômes^{89,96,97}.

Elles sont habituellement associées aux lésions de VD, bilatérales et présentent préférentiellement une distribution patchy, et une topographie péribronchovasculaire (Figure 19)^{81,86,96}. Parfois, elles prédominent à distance du VD, dans les territoires inféro-postérieurs, ce qui s'explique par la gravito-dépendance des lésions de DAD au cours des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (Figure 31)¹⁰³.

Une organisation arciforme périlobulaire ou péribronchiolaire sous-pleurale suggèrera des lésions de pneumopathie organisée post-infectieuse (Figure 20)¹⁰⁴.

Enfin, il peut s'y associer des stigmates fibrose, probablement reflets de la phase fibro-proliférative d'un DAD (Figure 21)^{79,105}.

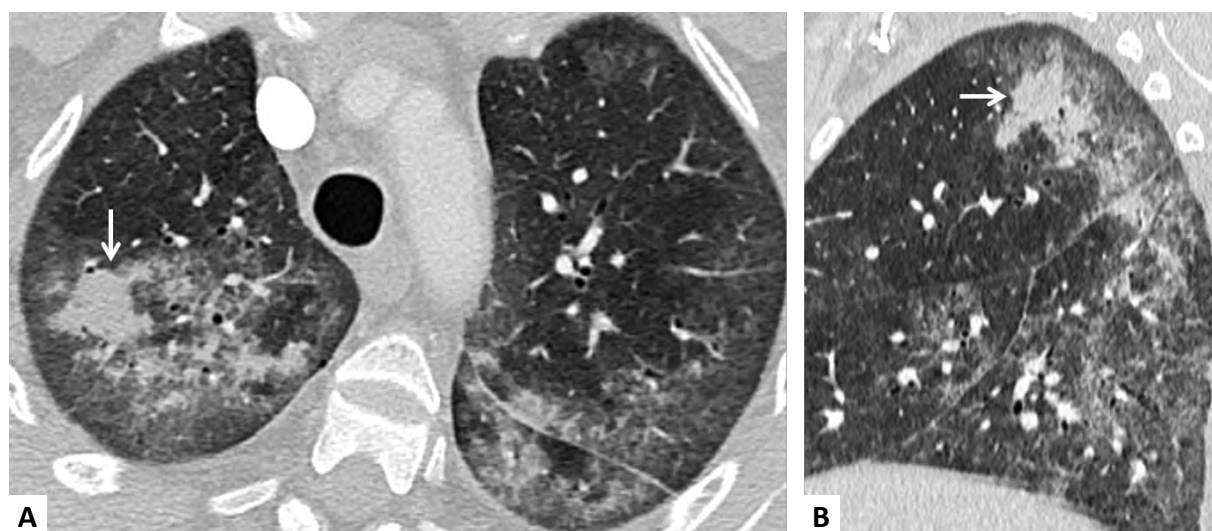


Figure 19. PCP avec atteinte mixte

TDM thoracique réalisée à la phase aiguë, en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale passant par les lobes supérieurs [A] et reformation sagittale sur le poumon droit [B].

PCP chez un patient de 58 ans, avec antécédent de greffe rénale il y a 14 ans.

Association de lésions en verre dépoli bilatérales et de condensations patchy, à tropisme péribronchique prédominant dans les lobes supérieurs (flèches blanches).

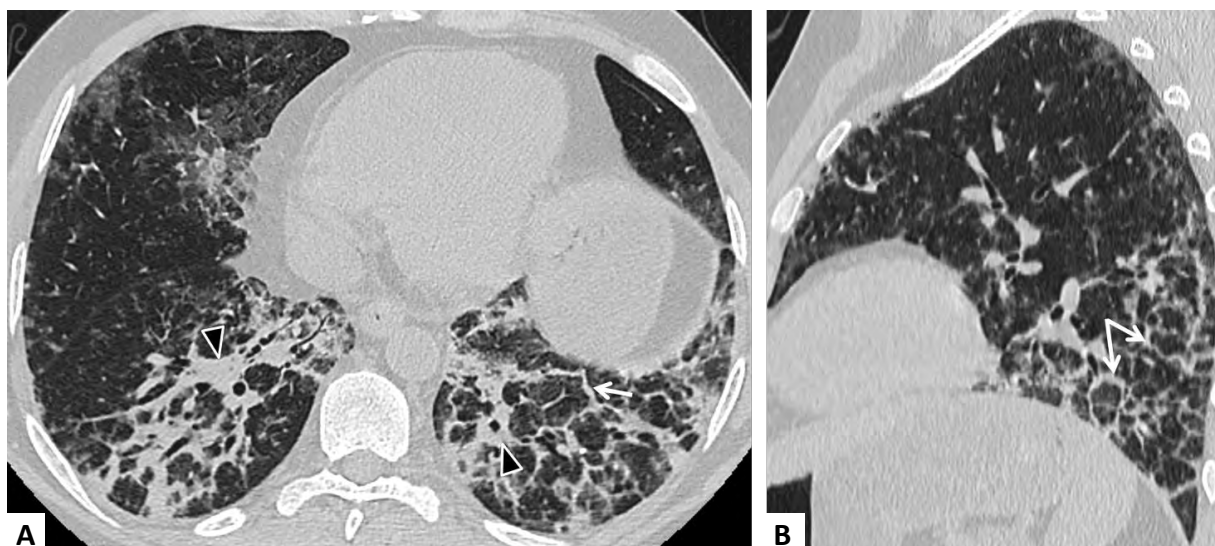


Figure 20. Pneumopathie organisée dans un contexte de PCP

PCP survenant chez un jeune patient de 29 ans, dans un contexte de greffe rénale.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale passant par les pyramides basales [A] et reformation sagittale sur le poumon gauche [B].

Atteinte mixte avec lésions de verre dépoli patchy, associées à des condensations péribronchovasculaires (têtes de flèches) et un maillage périlobulaire (flèches) prédominant dans les lobes inférieurs dont l'aspect évoque des lésions de pneumopathie organisée secondaire.

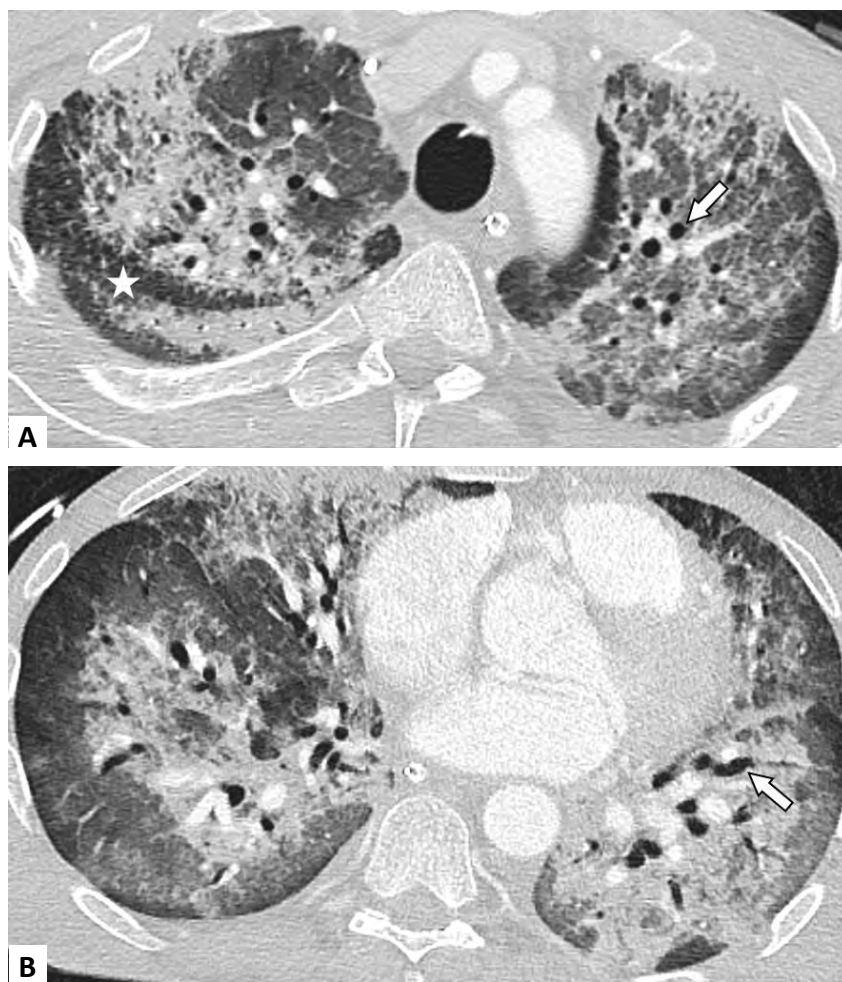


Figure 21. PCP condensante et fibrosante

SDRA compliquant une PCP chez un patient porteur d'une LAL B allogreffée.

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale passant par les lobes supérieurs en [A] et de niveau sous-carénaire en [B].

Atteinte mixte symétrique et extensive associant lésions de verre dépoli homogène et condensations périlobonévulaires. Les bronchiectasies par traction (exemples indiqués par des flèches) et les rétractions scissurales (étoile) témoignent de remaniements fibrosants associés.

2.2.4.4. *Pneumatocèles ou kystes*

Classiquement, la présentation scanographique de la PCP est associée à la présence de kystes au sein des lésions de VD et/ou des condensations. Les kystes pulmonaires sont des lésions purement aériques, arrondies, et circonscrites par une paroi habituellement fine⁹⁸. Ils ont de nombreuses étiologies. Les kystes d'origine infectieuse correspondent en fait à des pneumatocèles qui, pour la PCP, sont la conséquence d'une destruction parenchymateuse par le processus inflammatoire, via le relargage d'élastase et de TNF α par les macrophages. D'autres mécanismes ont été évoqués comme un effet-valve induit par une bronchiolite constrictive, ou une agression directe du parenchyme par le pneumocyste^{84,106}. Ils régressent habituellement à distance de l'épisode⁹⁸.

Ils sont fréquents dans la PCP du VIH, décrits jusqu'à 56% des cas dans les séries, mais très rares dans la population non VIH, retrouvés dans environ 3% des cas^{99,107}. Chez le patient immunodéprimé VIH, l'apparition des symptômes est insidieuse¹⁰⁸ suite à l'entrée du pathogène, laissant place à une réaction inflammatoire modérée mais prolongée, ce qui expliquerait la plus grande prévalence de kystes dans cette population⁹⁹.

Ils peuvent se compliquer de pneumothorax ou pneumomédiastin, par rupture d'une lésion de localisation sous-pleurale ou para-médiastinale⁸⁹.

La présence de lésions aériques au sein des plages de VD ou des condensations pose le problème de diagnostic différentiel entre kystes et lésions d'emphysème préexistantes soulignées par le comblement alvéolaire adjacent. La confrontation avec une imagerie antérieure, confirmant l'apparition de novo des lésions aériques permettra de porter avec certitude le diagnostic de kyste (Figure 22).

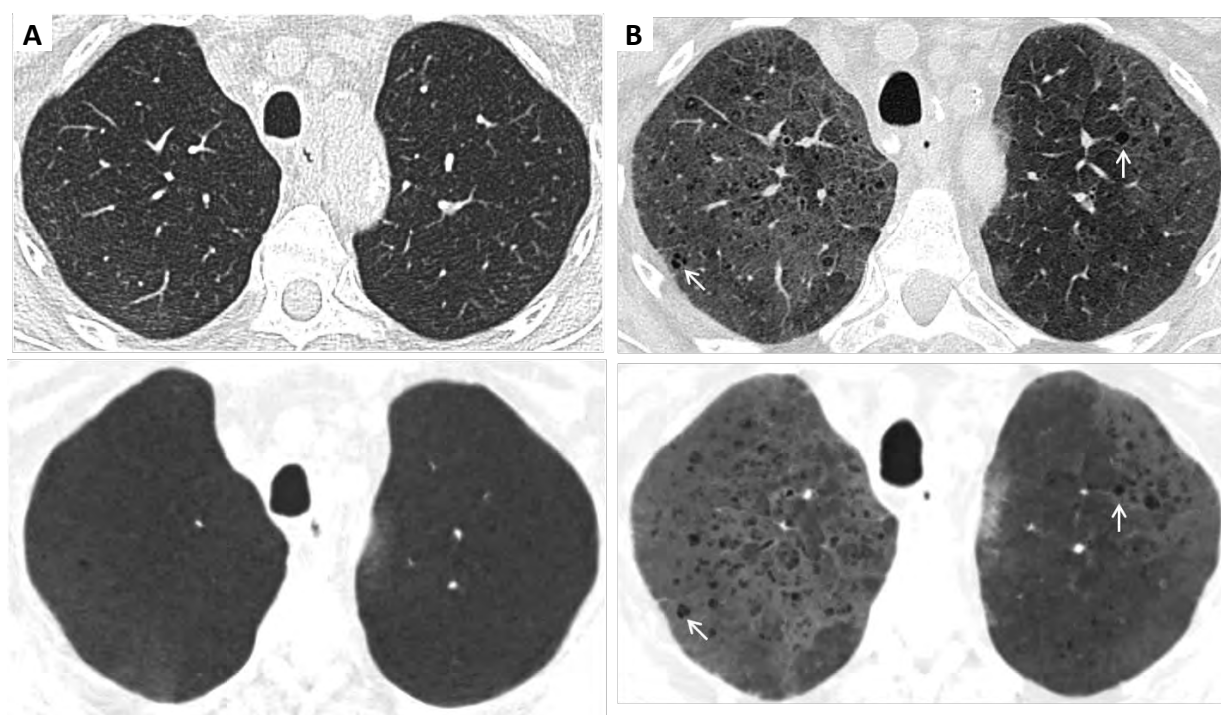


Figure 22. PCP kystique

PCP chez un patient de 73 ans, immunodéprimé dans le cadre d'une maladie de Waldenström.

TDM thoracique, en coupe transversale sur les lobes supérieurs, réalisée 2 mois avant l'épisode [colonne A], puis au moment de l'épisode de PCP [colonne B]. Reconstructions en fenêtrage parenchymateux (ligne du haut) puis en Minip épaissi à 10 mm (ligne du bas).

Plages de verre dépoli de distribution mosaïque touchant les lobes supérieurs, avec apparition de lésions kystiques millimétriques bilatérales (exemples montrés par les flèches blanches), dont la reformation Minip facilite la visualisation.

2.2.5. Atypies scanographiques

Depuis la forme classique en verre dépoli symétrique et à prédominance centrale, de nombreuses présentations atypiques ont été décrites, plus particulièrement dans les immunodépressions non liées au VIH^{83,89}. On peut les classer en :

- Atypies élémentaires : formes nodulaires et micronodulaires, formes fibrosantes
- Atypies topographiques : formes à prédominance inférieure et/ou périphérique
- Atypies en lien avec l'atteinte médiastinale ou pleurale : pleurésie, pneumothorax, pneumomédiastin

2.2.5.1. Atypies élémentaires

La présence d'un infiltrat micronodulaire dans un contexte de pneumopathie fébrile chez un patient immunodéprimé, n'oriente pas vers une PCP en première intention, et doit faire évoquer une autre cause infectieuse, notamment virale ou mycobactérienne^{89,109}.

D'authentiques cas de PCP micronodulaires ont été décrits, sans qu'aucune co-infection associée ne soit mise en évidence et peuvent correspondre entre autres à des réactions granulomateuses (confer ci-après) ou à des lésions de pneumopathie organisée^{52,110}. Les micronodules sont habituellement peu denses, à limites floues de distribution bronchocentrée (Figure 24). Des cas de miliaires ont par ailleurs été décrits^{111,112} (Figure 23). Les formes macronodulaires sont rares, estimées à 5% des cas et correspondent aux formes granulomateuses de PCP (cf. ci-après).

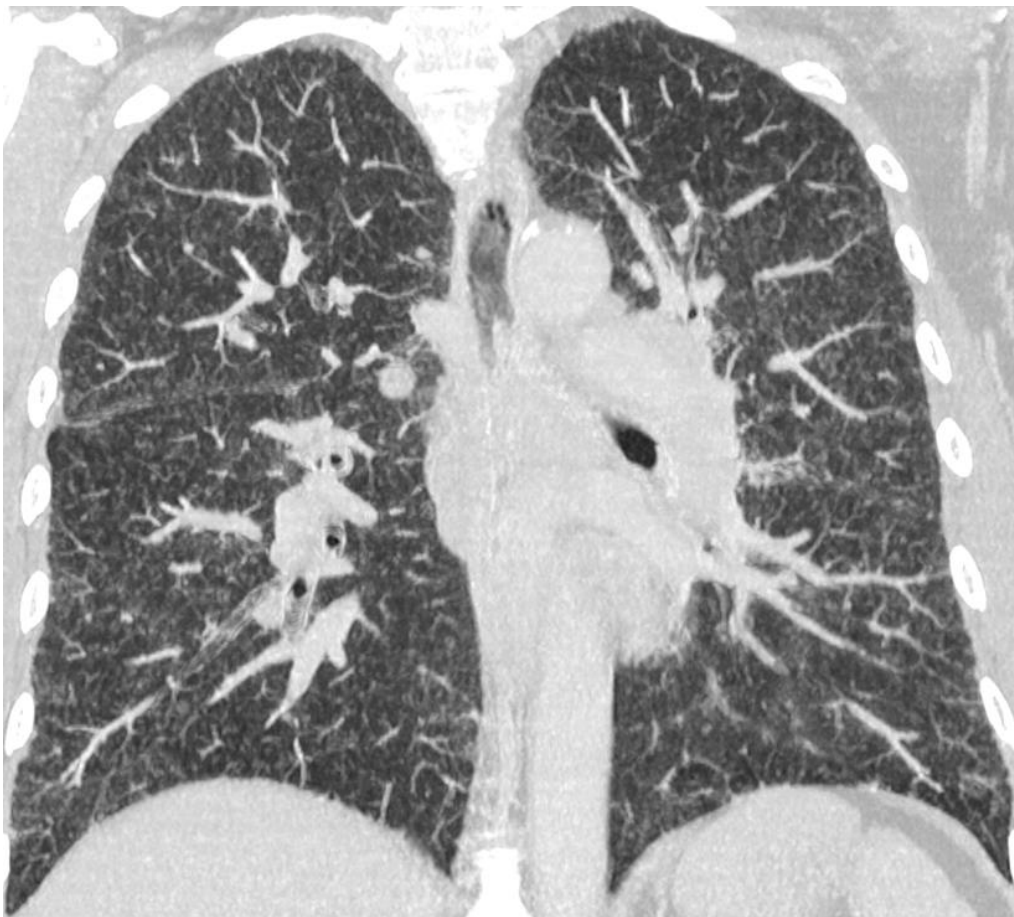


Figure 23. PCP de forme miliaire

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux et reformation coronale MIP épaissi à 5 mm.

PCP chez une patiente de 46 ans dans un contexte d'allogreffe pour une myélodysplasie.

Syndrome micronodulaire diffus, flous et mal définis, touchant l'ensemble du parenchyme pulmonaire, et ayant l'aspect d'une miliaire hémotogène.

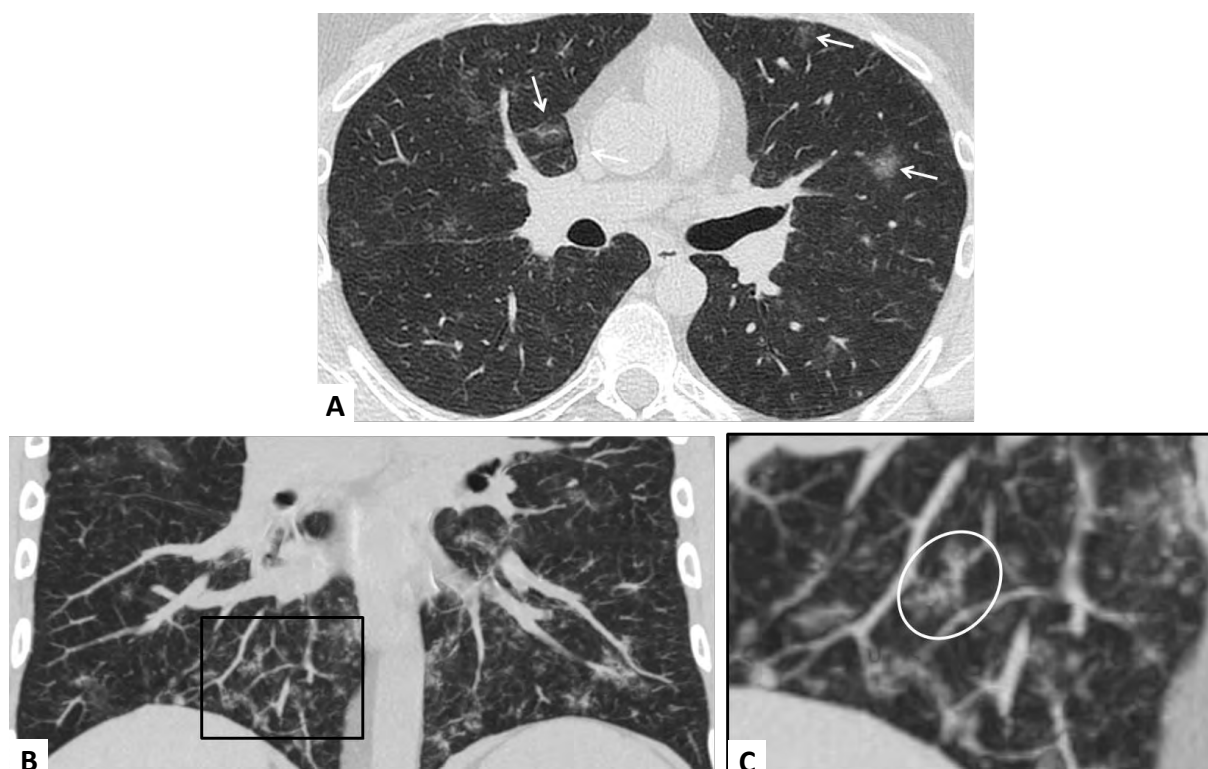


Figure 24. PCP de forme micronodulaire bronchocentrée

PCP chez un homme de 72 ans sous méthotrexate et corticothérapie pour une polyarthrite rhumatoïde.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale sous-carénaire **[A]**, et reformation coronale avec MIP épaissi à 5 mm en **[B]**, et zoom sur une zone de la pyramide basale droite (rectangle noir) en **[C]**.

Multiples foyers de micronodules bronchocentrés (cercle blanc en **[C]**), localisés au niveau des deux lobes inférieurs. Il s'y associe plusieurs plages de verre dépoli éparses, et d'organisation nodulaire (flèches), qui font évoquer une forme granulomateuse de PCP.

Des formes fibrosantes ont été décrites, habituellement observées sur les examens de suivi mais parfois retrouvées d'emblée lors de la TDM d'évaluation initiale⁷⁹. Ainsi, toute pneumopathie fibrosante aiguë fébrile du patient immunodéprimé doit faire rechercher une PCP^{89,99}. La sémiologie classique des lésions de fibrose associe à des degrés divers, des distorsions septale, scissurale ou bronchique (bronchectasies et bronchiolectasies par traction) et des lignes translobulaires, parfois curvilignes à la jonction cortico-médullaire du poumon⁹⁸. Dans les atteintes extensives, il s'y associe une perte de volume lobaire, responsable d'une mobilisation des scissures (Figures 21 et 25). L'évolution fibrosante est visible dans 1/3 des cas, et résolutive dans environ 75% des cas en 1 à 2 mois (Figure 25)⁷⁹. Elle correspond, sur le plan histologique, à la phase fibro-proliférative suite à des dommages alvéolaires, avec la formation d'une fibrose jeune et lâche au sein de l'interstitium, associée à l'organisation intra-alvéolaire d'amas fibroblastique (fibrose alvéolaire)^{79,105}.

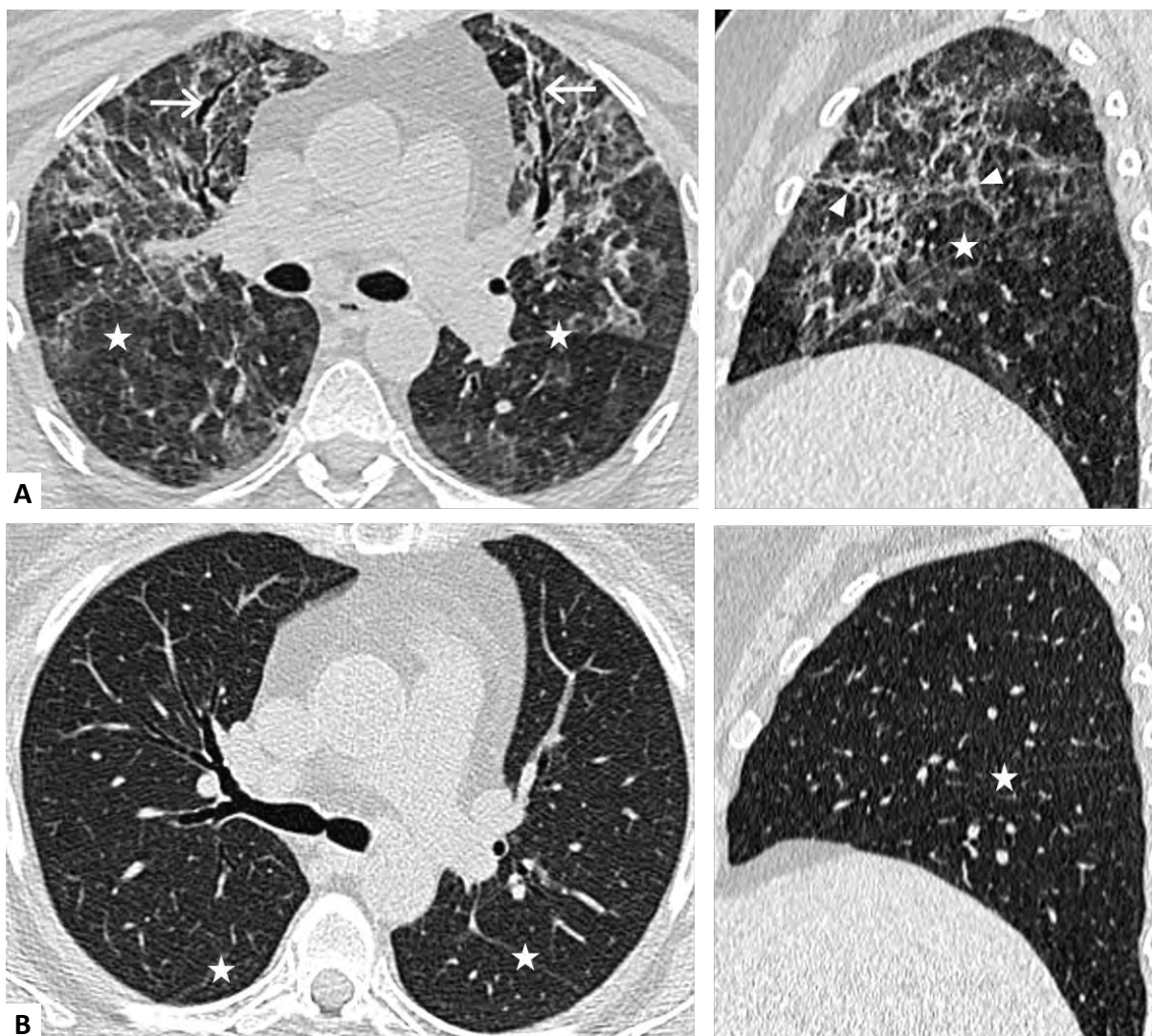


Figure 25. Evolution d'une PCP fibrosante

PCP chez une femme de 58 ans sous corticothérapie pour une sarcoïdose.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, aux mêmes niveaux de coupe transversale (lobes supérieurs) et sagittale (poumon gauche), pendant l'épisode de PCP [ligne A] puis à distance [Ligne B].

[Ligne A] Phase aiguë de la PCP : Verre dépoli mosaïque bilatéral, à prédominance supérieure, avec fibrose extensive sous la forme d'épaississements et de distorsions périlobulaires et péribronchiques (tête de flèche), de bronchiectasies par traction (flèches) et d'une perte de volume des lobes supérieurs responsable d'une sagittalisation des bronches (flèches blanches) et d'une rétraction antérieure des grandes scissures (étoiles).

[Ligne B] Réévaluation à 4 mois : Régression complète des lésions parenchymateuses, avec réexpansion des lobes supérieurs et recul postéro-inférieur des scissures (étoiles).

La présence d'un épaississement des parois bronchiques est inhabituelle en cas de PCP⁸⁸. Il est plutôt le signe d'une co-infection bactérienne ou d'une bronchopathie sous-jacente (patient tabagique).

2.2.5.2. Atypies par l'atteinte pleurale et médiastinale

Les pneumothorax, pneumomédiastins et l'emphysème sous-cutané sont rares au cours de la PCP et sont classiquement secondaires à la rupture d'un kyste ou d'une cavité,

notamment chez le patient VIH (Figure 26)^{84,113}. Pour le pneumothorax, la rupture se fait au sein de l'espace pleural alors que pour le pneumomédiastin, l'air diffuse dans l'interstitium pulmonaire, le long des axes bronchovasculaires puis atteint le médiastin par le hile¹⁰⁶. Chez le patient non VIH, du fait de la rareté des lésions kystiques, ils sont plutôt secondaires au barotraumatisme de la ventilation mécanique et donc observés dans les cas de PCP grave nécessitant une prise en charge en réanimation^{71,85} (Figure 27).

Les épanchements pleuraux liquidiens sont inhabituels dans la PCP^{95,97}. Ils sont multifactoriels, et favorisés par la transsudation lorsqu'il existe une hypoalbuminémie. Dans de rares cas ils correspondent à une authentique pneumocystose pleurale, confirmée par la mise en évidence de Pj sur l'analyse du liquide pleural. La translocation serait favorisée par une inflammation prolongée dans l'espace sous-pleural, notamment chez les patients sous aérosols de pentamidine⁸⁴.

La présence d'adénomégalies est également inhabituelle et aspécifique, pouvant être le reflet d'une surcharge cardiaque gauche, d'une hémopathie ou d'une granulomatosose sous-jacente⁷⁷. L'atteinte ganglionnaire par le pneumocyste est responsable d'une réaction granulomateuse cicatrisant sous la forme de calcifications typiquement annulaires⁸⁴.



Figure 26. PCP cavitaire

PCP chez un patient de 47 ans VIH+.

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale passant par les lobes inférieurs.

Verre dépoli diffus bilatéral de distribution homogène et présence d'une cavité juxta-scissurale droite (Flèche blanche), rompue dans l'espace pleural et responsable d'un pneumothorax (losange blanc). On note la présence d'une autre plage de nécrose de la pyramide basale droite (étoile noire), en cours de cavitation (tête de flèche noire).

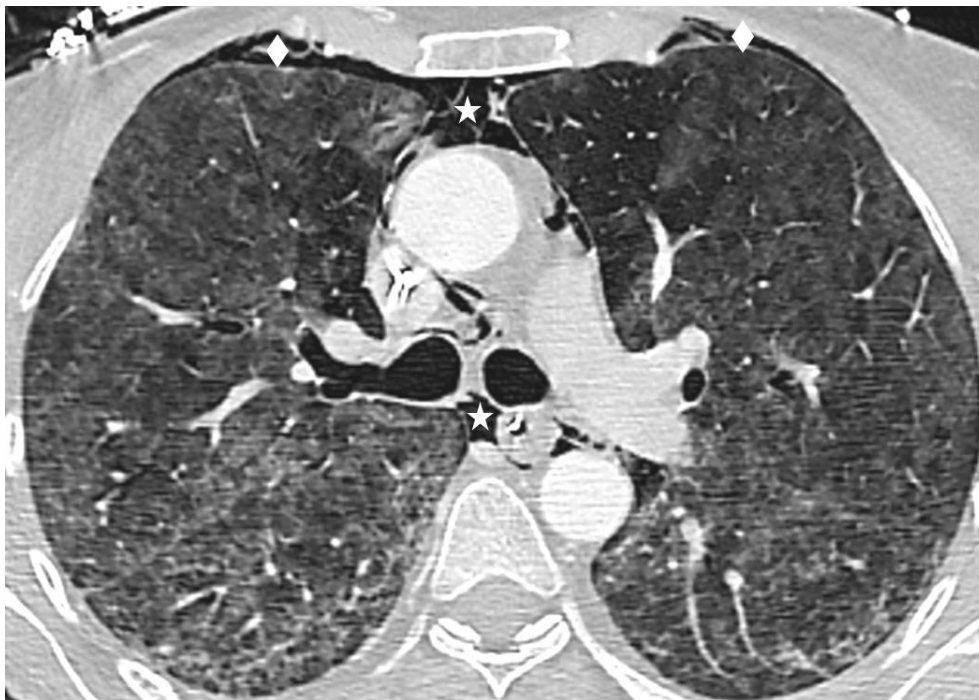


Figure 27. Pneumomédiastin secondaire à un barotraumatisme

PCP grave chez une patiente de 57 ans greffée rénale. Evolution rapidement péjorative en 7 jours avec SDRA ayant nécessité une assistance ventilatoire mécanique. Puis, évolution secondairement favorable permettant une sortie d'hospitalisation à 1 mois.

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale juxta-carénaire, réalisée au cours du séjour en réanimation.

Verre dépoli bilatéral, de distribution homogène, diffusément réparti, sans prédominance topographique. Pneumomédiastin caractérisé par la présence d'air au sein des espaces médiastinaux antérieur et moyen (étoile) et diffusant dans les espaces extra-pleuraux antérieurs (losanges).

2.2.5.3. *Atypies topographiques*

Les atypies topographiques font référence aux formes dont les lésions de verre dépoli prédominent dans les régions inférieures et/ou périphériques. La prédominance inférieure est définie par la présence de plus de 50% des lésions sous le niveau carinaire (Figure 28) et la prédominance périphérique par une atteinte touchant à plus de 50% le cortex pulmonaire qui correspond à l'espace périphérique du parenchyme pulmonaire limité par une ligne située à 3 cm sous la plèvre (Figure 29) .

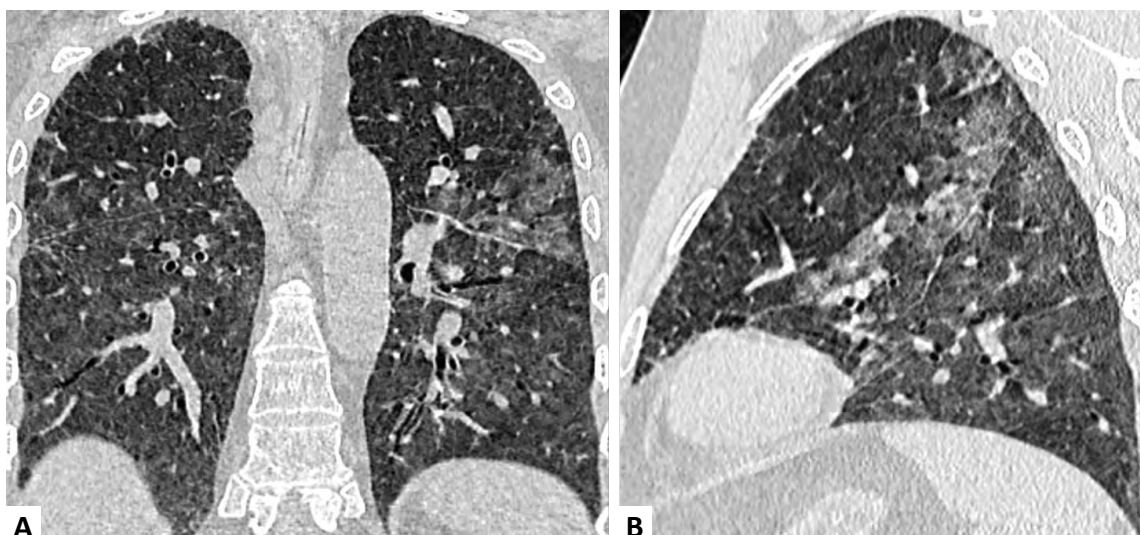


Figure 28. Topographie à prédominance inférieure

PCP chez un patient de 51 ans, traité par anti-TNF α pour une maladie de Crohn.

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, avec reformations coronale [A] et sagittale [B].

Plages de verre dépoli bilatérales et symétriques, de distribution homogène dont la topographie est à prédominance inférieure.

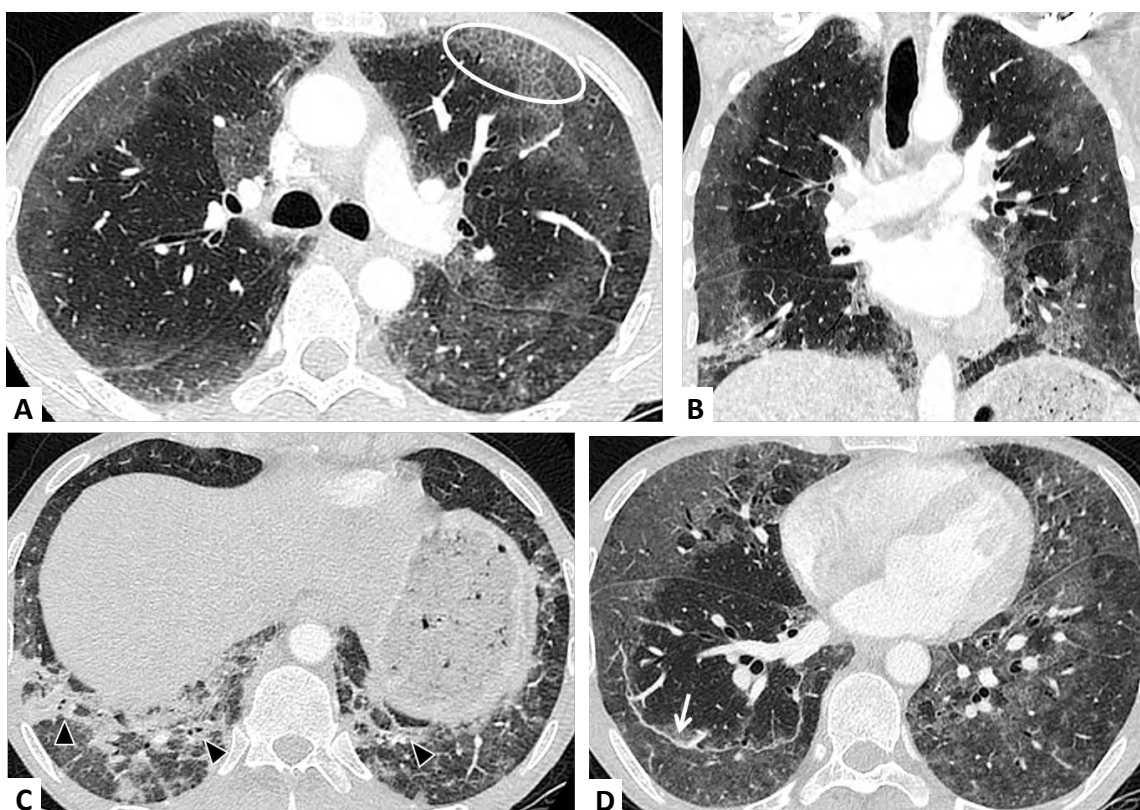


Figure 29. PCP avec atteinte périphérique

PCP chez un patient de 61 ans, VIH+, les symptômes ayant débuté il y a un mois.

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale, à différents niveau de coupes, juxta-carénaire en [A], au niveau des pyramides basales en [C] et [D], et reformation coronale pour [B].

Coexistence de lésions d'âges différents :

- Lésions d'alvéolite aiguë faites de verre dépoli de distribution homogène, symétrique, associé à quelques zones de crazy paving (cercle blanc), l'ensemble de topographie périphérique [A], [B] et [D].
- Condensations peribronchovasculaires et périlobulaires (têtes de flèches noires en [C]) dont l'aspect évoque de la pneumopathie organisée secondaire.
- Ligne translobulaire curviligne à la jonction cortico-médullaire de la pyramide basale droite (flèche blanche en [D]), secondaire à un collapsus alvéolaire probablement lié à la fibrose péri-alvéolaire.

2.2.6. Evolution lésionnelle

Le suivi systématique par TDM thoracique n'est pas nécessaire au cours des PCP d'évolution favorable. Il sera recommandé d'une part lors d'une évolution clinique défavorable pour évaluer l'étendue des lésions et rechercher des signes de SDRA et d'autre part pour rechercher des arguments pour une surinfection bactérienne (condensation systématisée, abcédation..) contre-indiquant l'initiation d'une corticothérapie.

Les lésions en VD de la phase aiguë disparaissent en moyenne en 26 jours après la mise sous traitement spécifique. Cela passe par une phase de densification des lésions parfois associée à l'apparition de condensations et de stigmates de fibrose, d'autant plus marquée qu'il y a eu un retard à l'initiation du traitement⁷⁹. La régression des lésions est habituellement complète en quelques mois. Des cicatrices fibreuses peuvent cependant persister jusque dans 25% des cas (Figure 30)^{79,89}.

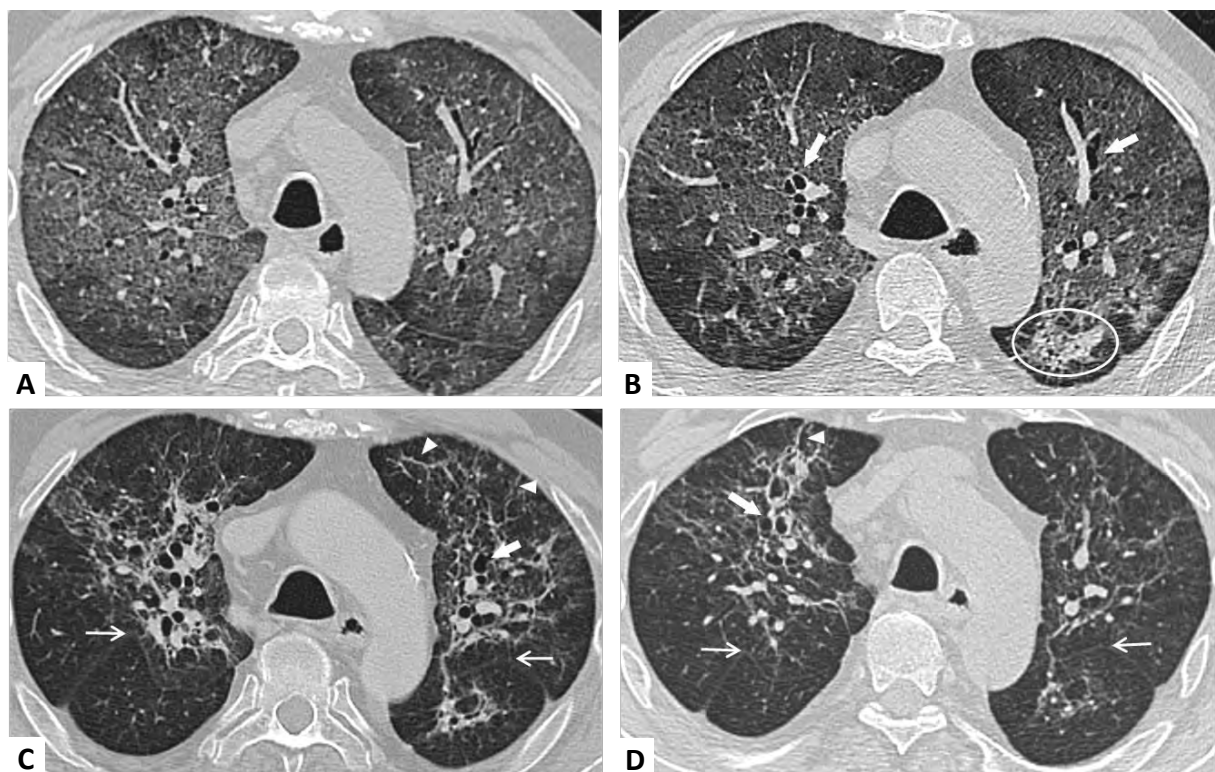


Figure 30. PCP chez un patient de 64 ans, porteur d'une LLC sous Rituximab et Idelalisib

TDM thoraciques au même niveau de coupe transversale sus-carénaire, en fenêtrage parenchymateux

[A] Phase aiguë : Crazy paving globalement homogène, bilatérale et symétrique.

[B] Evolution au jour 20 : Légère régression du crazy paving et apparition de bronchectasies par traction (flèches pleines) et de condensations péribronchovasculaires (cercle blanc).

[C] Evolution au jour 70 : Régression complète des lésions de verre dépoli, et majoration des lésions de fibrose associant bronchectasies (flèches pleines), distorsions septales et lignes translobulaires (têtes de flèches), perte de volume des lobes supérieurs avec attractions scissurales antérieures (flèches blanches fines).

[D] Evolution à 7 mois : Régression mais persistance de cicatrices fibreuses des lobes supérieurs.

Les PCP d'évolution cliniquement défavorable se caractérisent par l'extension rapide des lésions de VD et l'apparition contemporaine de condensations extensives et bilatérales dont le gradient antéro-postérieur et la prédominance déclive évoquent classiquement des lésions de SDRA (Figure 32), critère cependant inconstant (Figures 21 et 31). Il peut s'y associer des signes de fibrose (Figure 21). Les pneumothorax et/ou pneumomédiastins, sont souvent causés par un barotraumatisme dans ce contexte (Figure 27)^{89,97}.

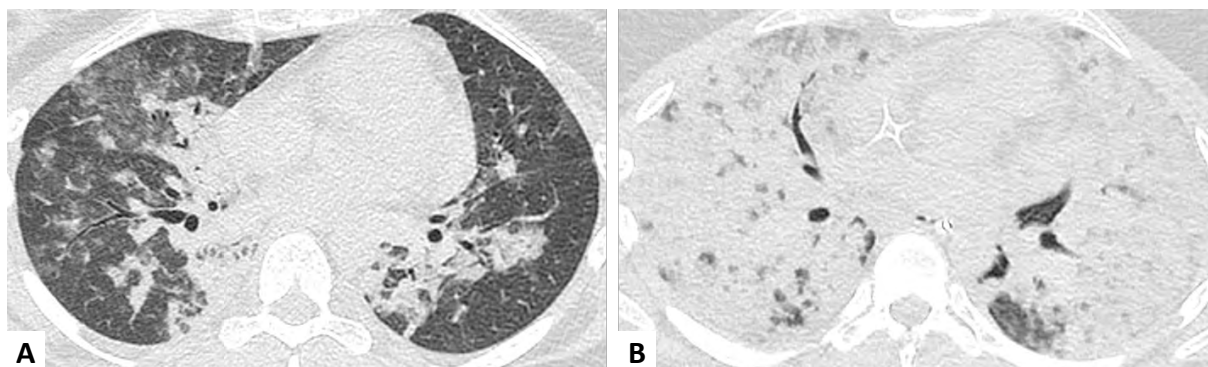


Figure 31. Evolution péjorative d'une pneumocystose condensante.

PCP chez une patiente de 26 ans, en aplasie suite à une autogreffe pour un lymphome de Hodgkin médiastinal. Aggravation rapide et décès à J21.

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale de niveau sus-carénaire.

[A] Phase aiguë au jour 1 des symptômes : Profil mixte associant plages de verre dépoli patchy et pseudonodulaires et des condensations bilatérales, patchy, péribronchovasculaires et centrales.

[B] Evolution à J19 : Condensations homogènes, bilatérales et diffuses, en rapport avec des lésions de DAD.

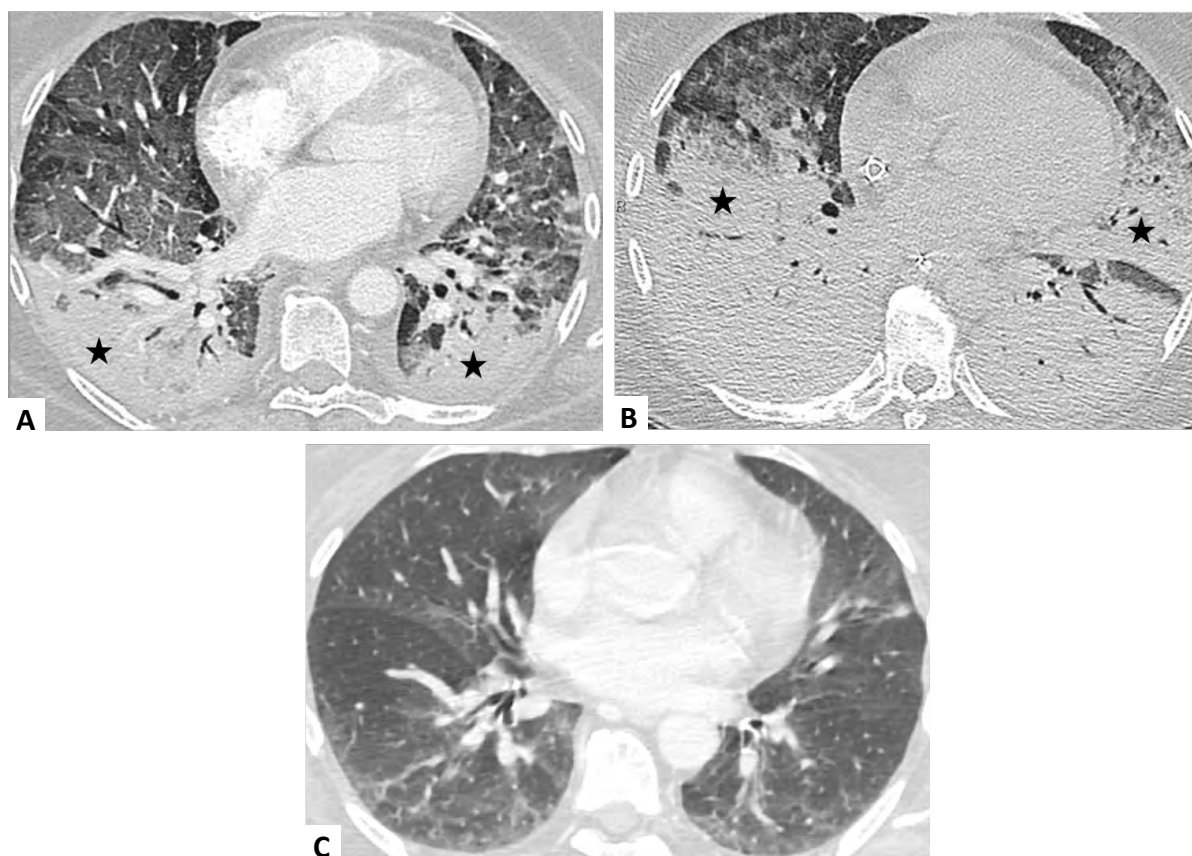


Figure 32. PCP d'évolution initialement défavorable avec récupération complète

PCP chez un patient de 65 ans, survenant à 3 semaines d'une greffe pancréatique, d'aggravation rapide nécessitant un transfert en unité de soins intensifs puis en réanimation avec intubation à J10. Evolution secondairement favorable permettant la sortie du patient après 2 mois d'hospitalisation.

TDM thoraciques en fenêtrage parenchymateux et coupes transversales sous-carénaies, au jour 1 [A], au jour 10 [B] puis à 3 mois [C].

[A] Lésions de verre dépoli, de distribution homogène, symétriques et associées à des condensations postérieures des deux lobes inférieurs (étoiles).

[B] Nette majoration des condensations touchant l'ensemble des lobes inférieurs et s'étendant au lobe moyen et à la lingula (étoile) avec constitution d'un gradient antéro-postérieur, évocateur de SDRA.

[C] Survie avec récupération complète à distance, sans cicatrice parenchymateuse.

2.2.7. Cas particulier : Formes extra-pulmonaires de pneumocystoses^{48,84}

Les infections systémiques, extra-pulmonaires à Pj sont très rares et ne font l'objet que de case report. Elles ont été décrites chez le patient infecté par le VIH, à un stade SIDA avancé ou sous prophylaxie par aérosols de Pentamidine. L'atteinte est systémique, pouvant toucher tous les organes, avec la formation d'abcès multiples, hépatiques, rénaux, surrénaliens, spléniques et des spondylodiscites avec abcédations para-vertébrales. Des épanchements séreux sont visibles et des méningites ont été rapportées. Les atteintes laissent des calcifications cicatricielles, d'allure ponctiformes ou annulaires.

2.2.8. Cas particulier : PCP granulomateuse^{52,114}

Les PCP granulomateuses sont rares (moins de 5% des cas) et sont expliquées sur le plan histologique par la formation de granulomes interstitiels enfermant des kystes de Pj. Elles surviennent plus particulièrement dans la population VIH, au cours des hémopathies ou chez les patients porteurs de tumeurs solides, habituellement en cas de reconstitution immune (patient sous ART ou en cours de décroissance de corticothérapie). Sur le plan radiologique, elles se présentent sous la forme de nodules, rarement uniques, de taille variable (Figure 24), bilatéraux, avec parfois un halo périphérique de verre dépoli (Figure 33). Les formes nodulaires pures, posent le problème de diagnostic différentiel avec les infections fongiques invasives, les pneumopathies à CMV ou les localisations parenchymateuses des lymphomes. Le faible nombre de Pj intra-alvéolaire ne permet habituellement pas le diagnostic sur le lavage bronchioloalvéolaire. Le diagnostic est alors souvent réalisé sur une pièce de biopsie transpariétale ou chirurgicale qui met en évidence les kystes de Pj au sein d'un granulome, à l'aide des techniques de coloration habituelle (Figure 33). Sur le plan histologique, les granulomes sont généralement bien organisés, parfois nécrosant, dont la paroi contient des lymphocytes, histiocytes, cellules géantes, parfois des éosinophiles et un degré variable de fibrose (Figure 33). Le traitement employé est similaire aux formes classiques, mais de durée souvent prolongée avec un risque d'échec plus important. Ces formes seraient de moins bon pronostic, avec une mortalité estimée entre 40 et 50%, probablement liée au retard diagnostique et à l'échec thérapeutique.



Figure 33. Forme granulomateuse de PCP

[A] PCP chez un patient de 34 ans, porteur d'un sarcome granulocytique en 6^{ème} ligne de traitement par VIDASA. TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale passant par les lobes supérieurs. On visualise de multiples nodules, à limites flous, sans prédominance topographique, certains présentant un halo périphérique de verre dépoli (Flèches blanches).

Diagnostic différentiel : Infection fongique invasive ou virale à CMV.

[B] et **[C]** Coupes histologiques en microscopie optique d'un granulome au cours d'une PCP chez un autre patient (iconographie issue de la revue de Hartel⁵²).

La coloration à l'hématoxyline-éosine **[B]** montre un granulome avec nécrose centrale (étoile) et couronne fibro-cellulaire périphérique bien délimitée (flèches).

La coloration de Gomori-Grocott permet la mise en évidence des kystes de Pj sous-forme de points gris-noirs, confirmant le diagnostic de pneumocystose granulomateuse.

2.2.9. Cas particulier : Pneumocystose kystique chronique^{84,115}

C'est une entité très rare, décrite seulement chez le patient VIH. La réponse inflammatoire au pneumocyste est modérée et prolongée, responsable de la formation de granulomes, de cavitations et d'une fibrose cicatricielle en périphérie, dont la prédominance est supérieure et sous-pleurale. Le pneumocyste est présent au sein des granulomes et en périphérie des lésions kystiques, en faible nombre. Les pneumothorax à répétitions sont des complications classiques de la rupture des lésions cavitaires.

2.3. Diagnostics différentiels

Les lésions élémentaires de la PCP ne sont pas spécifiques, et peuvent être retrouvées dans de nombreuses pneumopathies, infectieuses ou non. Le diagnostic radiologique de la PCP nécessite une analyse sémiologique fine des lésions élémentaires, de leur distribution, topographie et étendue. L'analyse sera dans le meilleur des cas comparée aux examens antérieurs et appuyée par les éléments cliniques et biologiques. Les diagnostics différentiels sont principalement les pneumopathies infectieuses à d'autres germes, les pneumopathies

médicamenteuses, les diverses causes d'œdèmes hydrostatiques ou lésionnels et les hémorragies intra-alvéolaires.

2.3.1. Infectieux

2.3.1.1. Infections virales

Les pneumonies virales sont surtout fréquentes en cas d'immunosuppression portant sur la lignée lymphocytaire T. Les pathogènes sont nombreux : virus de la varicelle et du zona, adénovirus, virus respiratoire syncytial, cytomégalovirus (CMV), rhinovirus (Figure 34). L'aspect scanographique retrouve habituellement des plages de VD bilatérales, plus ou moins extensives, associées à des condensations, qui peuvent être extensives dans les formes graves correspondant aux lésions de dommage alvéolaire. La présence de lésions de bronchiolite à micronodules branchés (« arbre en bourgeons ») est assez fréquente¹¹⁶. La pneumopathie à CMV est la plus fréquente des pneumopathies virales lors d'une immunosuppression sévère, liée soit à une réactivation d'un virus latent, soit à une infection de novo. Elle est particulièrement fréquente, à la phase précoce (30 à 100 jours) des transplantations d'organes solides et des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Il existe de nombreux recouvrements scanographiques entre pneumopathie à CMV et PCP. La présence de VD mêlé à des condensations de distribution patchy, l'existence de micronodules, et du signe du halo sont plus fréquents dans la pneumopathie à CMV, à l'instar d'un VD mosaïque, extensif et/ou de topographie apicale, plus fréquent dans la PCP^{95,117}. La co-infection CMV-Pj est fréquente chez le patient immunodéprimé non VIH, particulièrement dans la population des transplantés d'organes solides, observé jusqu'à 54 % des cas, généralement due à la réactivation d'un virus latent. Elle est à l'origine de dommages pulmonaires plus sévères, sans impact sur la mortalité. Dans leur étude Yu et al. ont montré une relation significative entre la présence de micronodules centrolobulaires et une co-infection PCP-CMV avec une prévalence de 40% dans le groupe co-infection contre 10% dans le groupe PCP seul¹¹⁸.

Dans le contexte pandémique actuel, l'infection virale à la nouvelle souche de coronavirus, SARS-Cov-2, devra systématiquement être évoquée en cas de pneumopathie fébrile. Les principaux facteurs de gravité sont l'âge élevé, l'obésité, les affections respiratoires chroniques, le diabète et les maladies cardio-vasculaires¹¹⁹. Les populations immunodéprimées sont également à risque d'évolution sévère¹²⁰. Le diagnostic précoce a

alors un impact important sur la survie et permet la mise en œuvre des mesures d'isolement permettant de limiter la propagation de la maladie. Le test diagnostique de référence est actuellement la RT-PCR, réalisée sur les prélèvements du lavage naso-pharyngé, avec une sensibilité variant de 60 à 80%¹²¹. La TDM thoracique est une méthode diagnostique alternative avec une sensibilité a priori meilleure que la RT-PCR, excepté dans les trois premiers jours de symptômes où l'examen peut être normal. La spécificité des lésions est par ailleurs bonne dans ce contexte épidémique^{121,122}. On retrouve habituellement des plages de verre dépoli multifocales, parfois nodulaires et dont la topographie est plus fréquemment périphérique (Figure 35). Au cours du suivi, peuvent apparaître des lésions de crazy paving ou des condensations plus ou moins extensives, en lien avec les lésions de dommages alvéolo-capillaires^{122,123}. Ces lésions ainsi que les épanchements pleuraux, sont par ailleurs de mauvais pronostic, traduisant une forme sévère de la maladie¹²⁴. En cas d'évolution favorable, les lésions de verre dépoli se densifient et apparaissent des condensations de distribution péribronchiolaire et arciforme sous-pleurale, parfois en halo inversé et dont l'aspect est celui de lésions de pneumopathie organisée secondaire, similaire à celui retrouvé dans l'évolution des PCP^{122,125}.

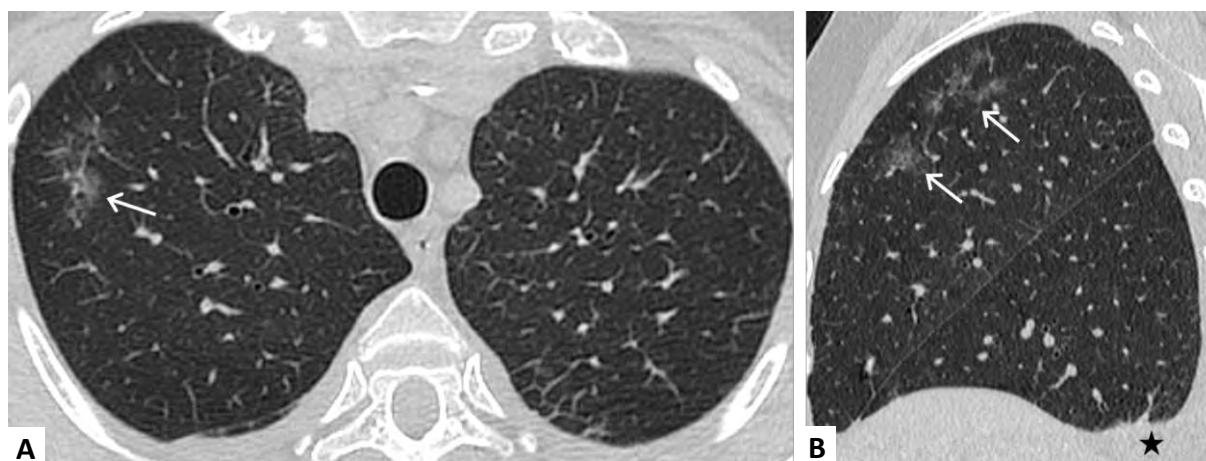


Figure 34. Pneumopathie virale à rhinovirus

Dyspnée hypoxémiante fébrile révélant une pneumopathie virale à rhinovirus chez une femme de 49 ans en fin d'induction pour une leucémie aiguë.

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale passant par les lobes supérieurs [A] et reformation sagittale sur le poumon droit [B].

Lésions de verre dépoli patchy, lobaires supérieures droites (flèches), et lame d'épanchement pleural droite (étoile).

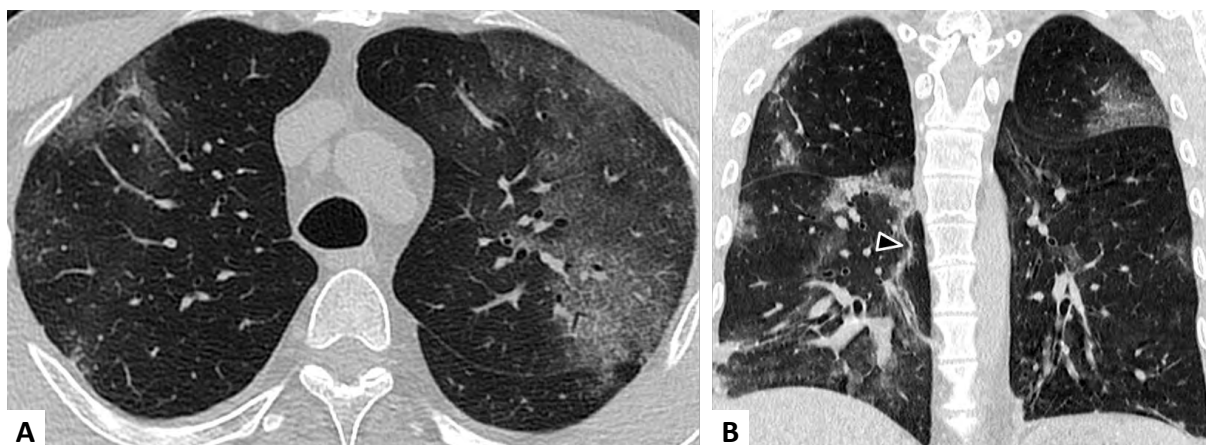


Figure 35. Pneumopathie à Sars-Cov-2

Toux sèche et fièvre évoluant depuis 12 jours, en mars 2019, chez un patient de 44 ans, greffé cardiaque depuis 2016, et sous traitement immunosuppresseur associant ciclosporine/corticoïdes/everolimus.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale au niveau des lobes supérieurs [A] et reformation coronale [B].

Plages de verre dépoli bilatérales, éparses, à nette prédominance périphérique, et ligne arciforme sous-pleurale lobaire inférieure droite (tête de flèche).

Infection à Sars-Cov-2, confirmée par RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé.

2.3.1.2. Infections fongiques

Les champignons autres que Pj représentent une cause importante d'infection pulmonaire chez les patients immunodéprimés, particulièrement neutropénique (contexte d'hémopathies, allogreffe de CSH), mais également à la phase précoce des transplantations d'organe solide, et lors de corticothérapies à fortes doses, l'aspergillose étant la pneumonie fongique opportuniste la plus fréquente dans ces groupes. Il existe deux formes d'aspergilloses invasives : la forme angio-invasive et la forme broncho-invasive.

Les aspergilloses angio-invasives se présentent sous la forme de nodules solitaires ou multiples typiquement entourés de VD ("signe du halo") en lien avec des remaniements hémorragiques périphériques. Le signe de l'occlusion vasculaire est fortement suggestif et correspond à l'interruption d'une branche artérielle pulmonaire au contact d'un nodule ou d'une condensation, conséquence de l'invasion vasculaire. Elle ne pose habituellement pas de problème de diagnostic différentiel avec la PCP, excepté dans les formes rares de PCP nodulaire granulomateuse.

L'atteinte broncho-invasive des voies aériennes se manifeste habituellement par des signes de bronchopneumonie et d'épaississement péribronchovasculaire et péri-trachéal, posant un problème de diagnostic différentiel avec les pneumopathies bactériennes et virales. Néanmoins, il existe des formes broncho-invasives, moins fréquentes, qui comprennent des plages de consolidation et/ou de VD plus ou moins extensives qui compliquent le diagnostic

différentiel avec la PCP⁸⁹ (Figure 36). Comme à chaque fois, l'atteinte scanographique sera corrélée aux données cliniques, aux marqueurs biologiques (galactomananes sérique et alvéolaire) et aux analyses microbiologiques fongiques.

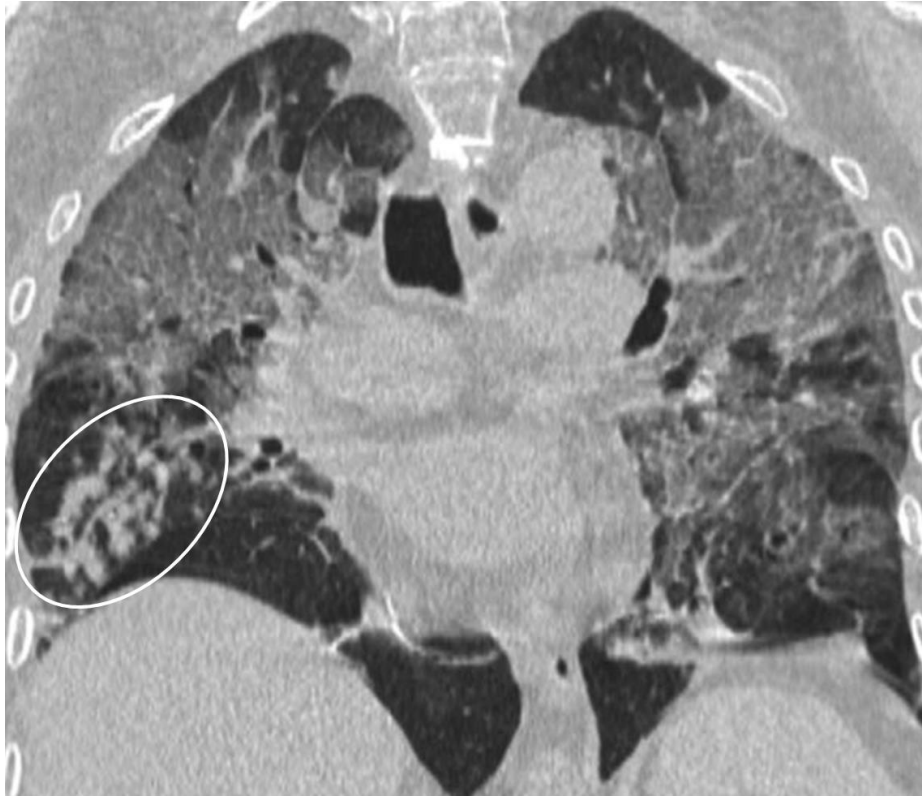


Figure 36. Aspergillose broncho-invasive

Aspergillose broncho-invasive chez une femme de 68 ans sous chimiothérapie haute dose dans un contexte de Glioblastome.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux et reformation coronale.

VD avec crazy paving symétrique, à prédominance apicale associé à une nodulation bronchocentrée confluyente du lobe moyen (cercle blanc).

Iconographie issue de la revue de Cereser et al.⁸⁹

2.3.1.3. Infections bactériennes^{89,116}

Les pneumonies bactériennes sont particulièrement fréquentes chez les patients immunodéprimés VIH ou non. Un fort risque d'infection nosocomiale existe à la phase aiguë des transplantations d'organes solides et de greffe de CSH, notamment à germes Gram négatifs. En l'absence de leucopénie sévère, l'aspect tomodensitométrique des pneumonies bactériennes chez le patient immunodéprimé ne diffère pas de celui des patients immunocompétents. On retrouve donc des profils de pneumonie franche lobaire aiguë (PFLA) pneumococciques, des bronchopneumonies avec parfois des cavitations (entérobactéries, anaérobies, staphylococcus aureus). Les épanchements pleuraux et les adénomégalies médiastinales sont assez fréquents. Cependant une présentation à

prédominance de VD, volontiers bilatéral, est visible en cas de pneumopathie à germes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) et dans certaines pneumopathies à *Pseudomonas* ou streptocoques (Figure 37), posant un problème de diagnostic différentiel avec la PCP. Les infections à mycobactéries tuberculeuses ou non et à *Nocardia*, posent habituellement moins de problème diagnostique avec la PCP, du fait de l'association condensation, nodule, cavitation et bronchiolite.



Figure 37. Pneumopathie à streptococcus mitis

Pneumopathie à streptococcus mitis chez une femme de 36 ans, au cours d'un conditionnement pour allogreffe dans le cadre d'une LAM.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale passant par les lobes supérieurs.

Profil mixte associant plages de verre dépoli et crazy paving, de distribution homogène et condensations patchy.

2.3.2. Les œdèmes pulmonaires

Les œdèmes pulmonaires sont une cause fréquente de dyspnée aiguë avec lésions en verre dépoli, chez le patient immunodéprimé. On oppose les œdèmes hydrostatiques aux œdèmes par hyperperméabilité capillaire. Il existe des œdèmes mixtes mêlant les deux mécanismes¹²⁶.

2.3.2.1. Œdèmes hydrostatiques (Figure 38)

Les œdèmes hydrostatiques sont la conséquence d'une transsudation de l'espace vasculaire vers l'interstitium puis l'alvéole, qui traduit un déséquilibre de pression oncotique. La cause la plus fréquente est une augmentation de la pression intra-vasculaire capillaire soit liée à

une maladie veino-occlusive, soit à une hypertension veineuse pulmonaire, secondaire à une défaillance cardiaque gauche ou une hypervolémie (remplissage excessif, insuffisance rénale aiguë). La pression oncotique baisse également lors d'une hypoprotidémie, secondaire à une dénutrition, une hyperhydratation ou une perte rénale¹²⁶. Sur le plan tomodensitométrique, cela se traduit par des lésions de VD avec épaississement des SIL, bilatérales et à prédominance supérieure et centrale ainsi qu'un épaississement de l'interstitium péribronchovasculaire. L'élargissement des veines pulmonaires s'observent en cas d'hypertension veineuse pulmonaire. Il peut s'y associer des adénomégalies médiastinales et épanchements pleuraux bilatéraux^{89,126}.

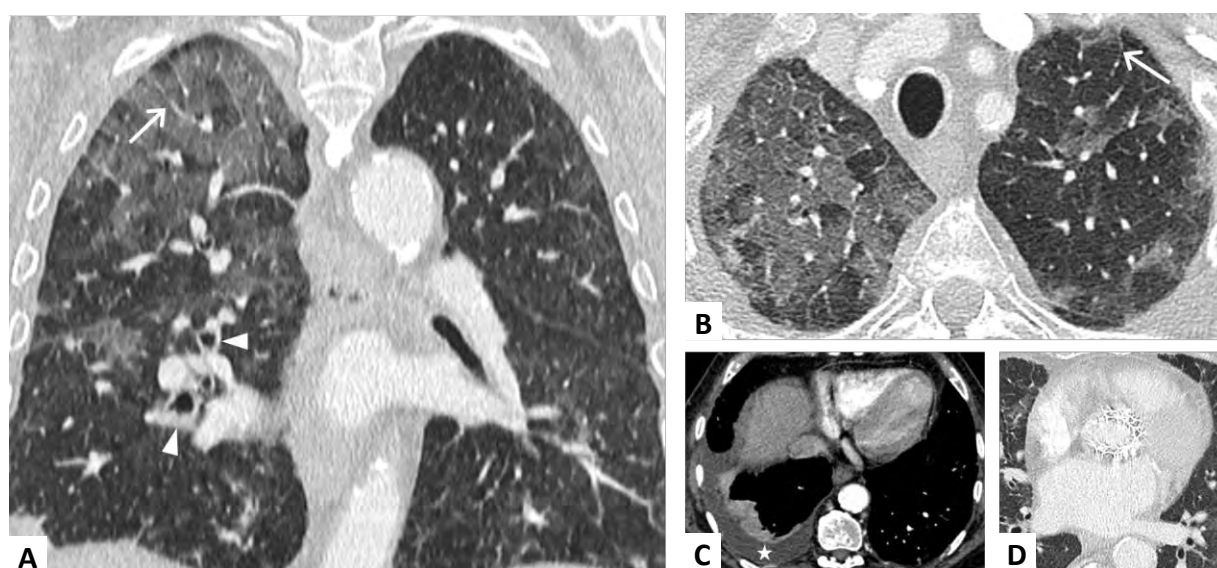


Figure 38. Œdème aigu pulmonaire cardiogénique

Dyspnée aiguë et possibles épisodes subfébriles dans un contexte de lymphome de la zone marginale.

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux [A, B, D], reformation coronale [A], coupes transversales apicale [B] et passant par l'oreillette gauche [D], et fenêtrage médiastinal en coupe transversale au niveau des lobes inférieurs [C]. Lésions de VD mosaïque, bilatérales et à prédominance supérieure avec épaississement apical des SIL (flèches) et épaississement péribronchovasculaire (tête de flèche). Epanchement pleural droit (étoile en [C]) et dilatation atriale gauche [D] chez un patient avec une valvulopathie aortique (présence d'un TAVI [D]).

L'échographie cardiaque et l'élévation des BNP ont confirmé le diagnostic d'OAP par insuffisance cardiaque gauche.

2.3.2.2. Œdèmes par hyperperméabilité capillaire

L'œdème est ici la conséquence d'une altération de l'endothélium capillaire responsable d'un transfert exsudatif de liquide vers l'interstitium. Lorsqu'il existe une lésion de l'épithélium alvéolaire associée, on parle d'œdème exsudatif avec dommage alvéolaire diffus¹²⁶.

Œdème lésionnel avec DAD

Il est secondaire à une atteinte globale de la paroi alvéolo-capillaire, qui se traduit sur le plan histologique par des lésions de dommages alvéolaires diffus (DAD)^{89,126}. Les DAD ont de multiples étiologies, notamment dans les populations immunodéprimées, en contexte péri-opératoires, secondaire à des chimiothérapies, des transfusions (TRALI), des pneumopathies infectieuses, après greffe de CSH... et parfois idiopathiques^{89,103,127}. En tomodensitométrie, on retrouve une association de VD, et/ou crazy paving, diffus, associés à des condensations plus ou moins extensives, avec une topographie volontiers gravito-dépendante, postéro-inférieure^{89,103}.

Il existe de nombreuses étiologies de DAD non infectieuse dans la période qui suit une greffe de CSH^{127,128}.

A la phase précoce (premier mois), l'Idiopathic Pneumonia Syndrome (IPS) est une complication fréquente, survenant chez 2 à 10% des patients et grave avec une mortalité de 60%. L'IPS regroupe en fait plusieurs entités, en particulier le Peri-Engraftment Respiratory Distress Syndrome (PERDS)^{127,128}. Le PERDS survient plutôt dans les suites d'une autogreffe de CSH, lors de la sortie d'aplasie. L'atteinte radiologique est trompeuse, orientant à tort vers un œdème cardiogénique. Elle associe verre dépoli bilatéral, un épaississement des SIL et péribronchovasculaire, des condensations plus ou moins extensives à prédominance centrale et parfois des épanchements pleuraux (Figure 39). Mais la présence d'une érythrodermie dans ce contexte est évocatrice du diagnostic. Le pronostic est habituellement bon sous corticothérapie haute dose mais une aggravation en SDRA avec nécessité de ventilation mécanique est cependant possible^{127,128}.

La réaction pulmonaire précoce du greffon contre l'hôte (acute pulmonary GVH) survient entre 30 et 100 jours après l'allogreffe (Figure 40). Elle est à l'origine de lésions extensives de la paroi alvéolaire, donnant une atteinte tomodensitométrique similaire aux autres causes d'œdème lésionnel. Elle s'associe à de nombreux signes systémiques, comme une éruption cutanée, une hépatite cytolytique. Elle est de mauvais pronostic¹²⁷.

Œdème exsudatif sans DAD

Il est plus rare et s'observe essentiellement au cours des traitements par IL-2, chez le patient immunodéprimé¹²⁶.

2.3.2.3. Œdème mixte¹²⁶

Il existe deux causes principales chez le patient immunodéprimé.

La première correspond à l'œdème de reperfusion dans les premiers jours suivant une greffe pulmonaire. On observe des lésions de verre dépoli, des lignes septales et parfois des condensations, d'intensité maximale au 5^{ème} jour, régressant secondairement sans séquelle. La deuxième correspond à l'œdème de réexpansion, suite au drainage d'une effusion pleurale. Les lésions en verre dépoli intéressent habituellement la totalité du poumon réexpandu. Elles peuvent être aussi bilatérales⁸⁹.

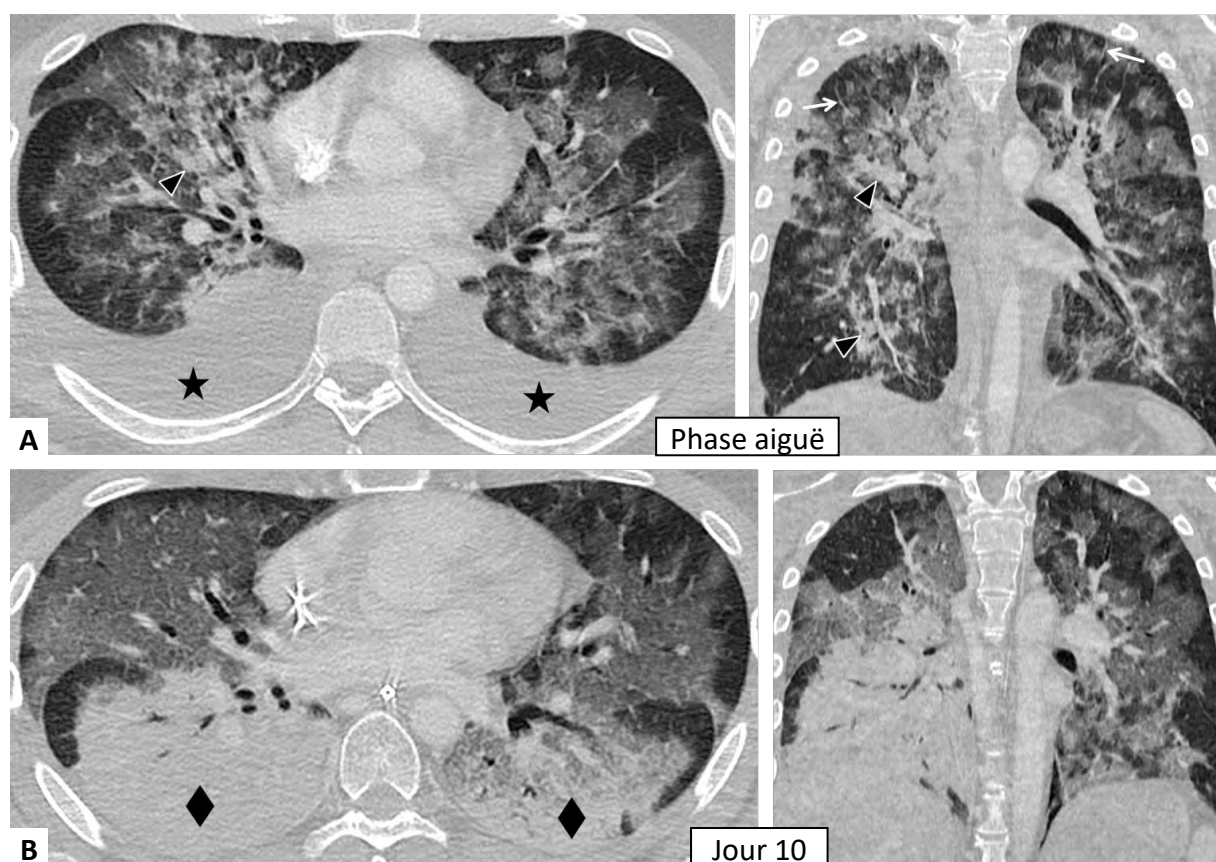


Figure 39. Peri-engraftement respiratory distress syndrome (PERDS)

Détresse respiratoire aiguë fébrile chez un patient de 50 ans survenant à la phase de sortie d'aplasie d'une autogreffe pour un lymphome, associée à une érythrodermie. Aggravation au jour 10 avec critères cliniques de SDRA.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, en coupe transversale sous-carénaire (à gauche) puis reformation coronale (à droite), à la phase aiguë [ligne A] puis au jour 10 de l'évolution [ligne B].

[Ligne A] Plages de verre dépoli et crazy paving bilatérales, de disposition centrolobulaire et à prédominance centrale, et condensations centrales péribronchovasculaires (têtes de flèche noires). Epaissement des septas interlobulaires des apex (flèches blanches) et épanchement pleural bilatéral (étoiles).

[Ligne B] Réorganisation des plages de verre dépoli, confluentes, avec crazy paving mieux défini, à limites lobulaires nettes et apparition de condensations homogènes postéro-inférieures (losanges). Régression complète des épanchements pleuraux.

Le patient présentait à la phase aiguë une hypoalbuminémie secondaire à un remplissage excessif au cours de l'induction d'autogreffe, à l'origine d'un œdème hydrostatique, et, qui après correction a permis la régression complète des épanchements pleuraux. La persistance et l'aggravation des lésions évocatrices de DAD, associées à l'érythrodermie, l'absence d'étiologie infectieuse ou de défaillance cardiaque a permis de conclure dans ce contexte au diagnostic de PERDS sévère, compliqué d'un SDRA.

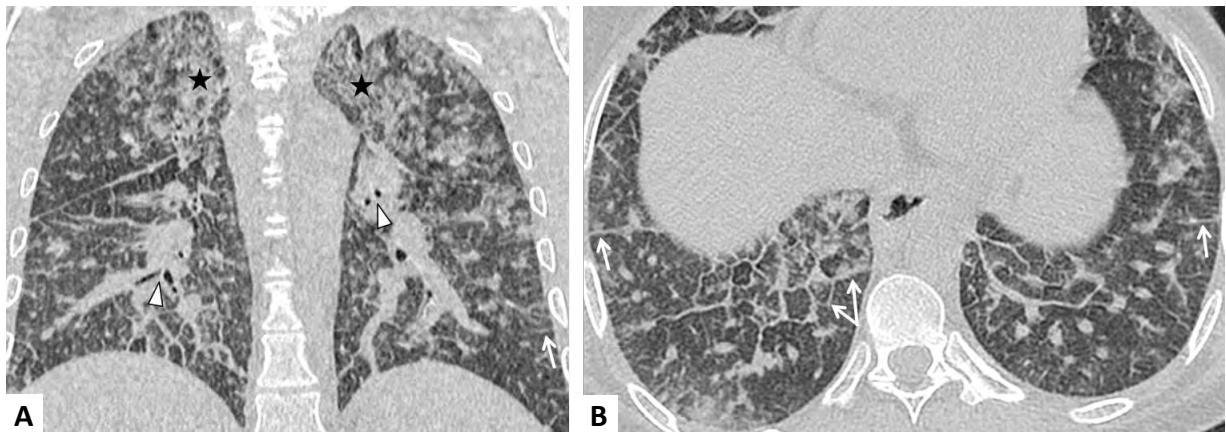


Figure 40. GVH pulmonaire aiguë

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, reformation coronale [A] et coupe transversale par les lobes inférieurs [B], réalisé dans un contexte de dyspnée aiguë fébrile associée à un rash cutané, survenant 40 jours après une allogreffe de CSH chez une patiente de 36 ans pour un lymphome de Hodgkin médiastinal, réfractaire malgré 6 lignes de traitement.

La TDM thoracique retrouve des lésions de VD bilatérales, associées à des condensations patchy et pseudonodulaires des apex (étoiles), témoignant du comblement alvéolaire. Epaissement marqué des SIL et lignes de Kerley (flèches) associés à un épaissement péribronchovasculaire (têtes de flèches), témoignant de l'œdème interstitiel.

Les biopsies cutanées ont confirmé le diagnostic de GVH aiguë. Le décès est survenu 5 jours plus tard.

2.3.3. Hémorragie intra-alvéolaire diffuse (HIA)

La présentation scanographique des HIA est très proche de celle de la forme typique d'une PCP avec des lésions de VD, souvent sous la forme de crazy paving, bilatérales, très symétriques, et à prédominance centrale avec respect de l'interface sous-pleurale. Il s'y associe parfois des condensations, plus ou moins extensives et déclinées^{129,130} (Figure 41). La présentation clinique est évocatrice en cas d'hémoptysie, toutefois absente dans près de 30% des cas, ce qui complique le diagnostic. Les étiologies sont encore une fois multiples comprenant notamment des vascularites (Wegener, Churg et Strauss, polyangéite microscopique), les HIA en post-greffe de CSH, le syndrome de Goodpasture, certaines connectivites et diverses causes médicamenteuses (bléomycine, cytarabine..)¹²⁷⁻¹²⁹.

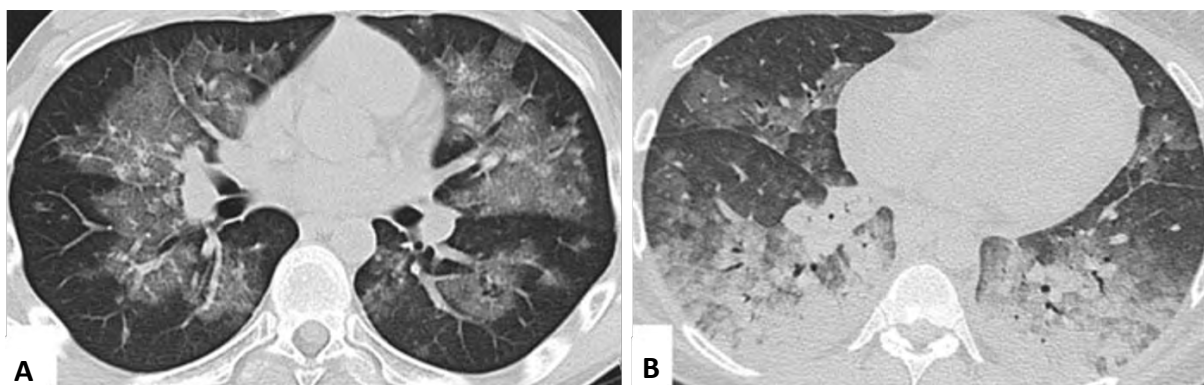


Figure 41. Exemples d'hémorragie intra-alvéolaire diffuse

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupes transversales sous-carénaies.

[A] HIA chez une patiente de 32 ans survenant 2 jours après une allogreffe de cellules souches pour une leucémie aiguë lymphoblastique. Plages de verre dépoli mêlées à des réticulations intralobulaires, bilatérales, symétriques et à prédominance centrale.

[B] HIA chez une patiente de 32 ans survenant 60 jours après une chimiothérapie de conditionnement dans un contexte de leucémie aiguë myéloïde. Lésions de verre dépoli patchy bilatérales, associées à des condensations extensives postéro-inférieures bilatérales.

Images issues de la revue de Spira et al.¹³⁰

2.3.4. Pneumopathies médicamenteuses

Une dyspnée brutale, éventuellement fébrile chez le patient immunodéprimé peut être l'expression d'une toxicité pulmonaire médicamenteuse. L'atteinte histo-radiologique est variée, aussi bien pour un même médicament. On peut retrouver des profils de pneumopathie organisée (PO), de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), d'hypersensibilité (PHS), de pneumopathie éosinophilique, de DAD ou d'HIA. La présence de verre dépoli, est fréquente, visible dans environ 85% des cas. La liste des molécules à l'origine de pneumopathie médicamenteuse est large. Chez le patient VIH, les traitements utilisés ne présentent habituellement pas de toxicité pulmonaire. Dans la population immunodéprimée non VIH, plusieurs molécules augmentent considérablement le risque de PCP et sont pourvoyeuses de toxicité pulmonaire, principalement :

- **L'évérolimus** : inhibiteur du récepteur mTOR utilisé en oncologie (cancers du rein ou du sein métastatiques, tumeurs neuroendocrines, astrocytomes à cellules géantes des scléroses tubéreuse de Bourneville) et pour les traitements anti-rejets chez les patients greffés rénaux et cardiaques. Il est fortement pourvoyeur de toxicité pulmonaire, avec une incidence de 10% à 30% chez les patients traités en oncologie, l'atteinte apparaissant habituellement dans les 6 premiers mois de traitement¹³¹. On retrouve habituellement des plages de verre dépoli patchy multifocales, ou extensives, associées à des épaissements des SIL, parfois à des condensations multifocales, et des stigmates de distorsions (DAD et PO)^{89,132}. Les profils histo-radiologiques les plus fréquents sont la PINS et la PO¹³² (Figure 42).

- **Le méthotrexate** : inhibiteur de la dihydrofolate réductase utilisé principalement dans les traitements des rhumatismes psoriasiques et de la polyarthrite rhumatoïde. La toxicité apparaît habituellement dans les 3 mois après initiation du traitement et l'incidence variable de 2 à 30% selon les séries. On retrouve une coexistence de verre dépoli et de condensations, avec parfois des distorsions. Fréquemment, il existe des adénomégalias médiastinales¹³³. Les profil scanographiques fréquents sont celui de PO, et de pneumopathie avec DAD (condensations extensives et gravito-dépendantes)¹³⁴. Les formes nodulaires sont expliquées par la formation de granulomes¹³⁵.

- **L'idélalisib**, un récent inhibiteur intra-cellulaire des Pi3K, utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et de certains lymphomes folliculaires. L'incidence serait importante, estimée jusqu'à 30% des patients traités, avec les premiers symptômes visibles dans les 2 premiers mois de traitement. L'évaluation tomodensitométrique retrouve le plus souvent des profils mixtes de VD et condensations bilatérales, similaires à une PCP. On peut également voir des condensations extensives en lien avec un DAD ou des condensations et plages de verre dépoli péribronchiques ou périlobulaires dont l'aspect évoque des lésions de PO (Figure 43). Quelques cas de bronchiolites ont été rapportés^{136,137}.



Figure 42. Pneumopathie médicamenteuse à l'évérolimus

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale sous-carénaire, réalisée dans un contexte de dyspnée chez une patiente de 64 ans sous évérolimus pour un cancer du sein stade IV.

Lésions de VD avec crazy paving, bilatérales, de topographie péribronchovasculaire et centrale.

Diagnostic final : Pneumopathie organisée à l'évérolimus.

Iconographie issue de la revue de Cereser et al.⁸⁹.

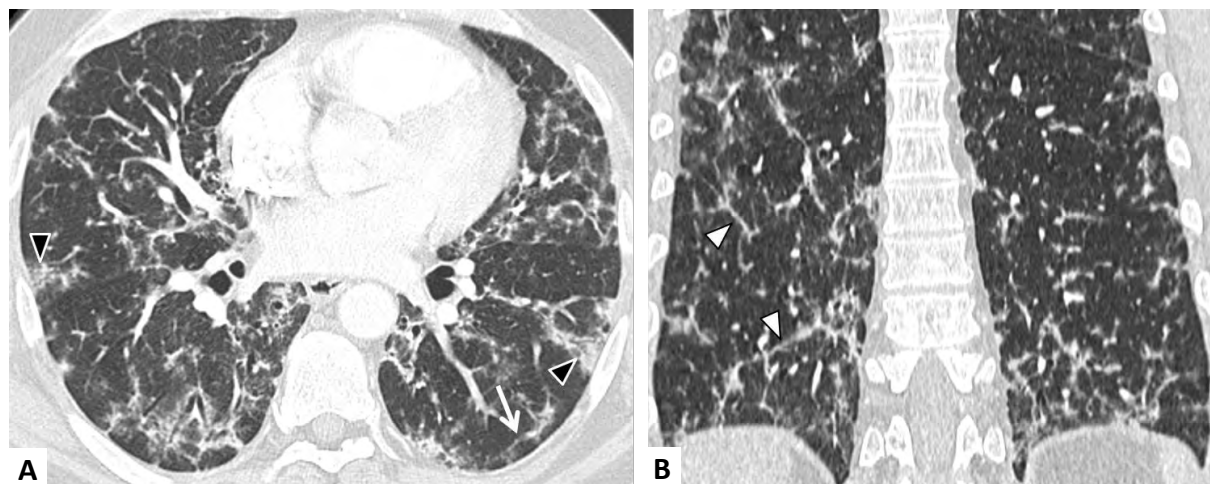


Figure 43. Pneumopathie organisée à l'idélalisib

Dyspnée d'apparition subaiguë, oxygène-requérante chez un patient de 44 ans suivi pour une leucémie lymphoïde chronique, traitée par rituximab et idélalisib.

TDM thoracique en fenêtrage parenchymateux, coupe transversale passant par les lobes inférieurs [A] et reformation coronale [B], réalisée au moment de l'hospitalisation.

Association de lésions de verre dépoli et condensations péribronchiolaires (têtes de flèches noires), de fines condensations périlobulaires (têtes de flèches blanches en [B]) et d'un début d'organisation arciforme sous-pleural (flèche blanche). Ces lésions sont évocatrices de pneumopathie organisée, compatibles avec une origine médicamenteuse dans ce contexte. Une PCP atypique ne peut cependant être formellement exclue (cf. figure 20).

Le LBA retrouvait une alvéolite lymphocytaire, au profil immuno-allergique, et l'amélioration rapide sous corticothérapie a fait retenir le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse à l'idélalisib malgré une PCR pneumocystis positive (probable colonisation).

3. Evaluations microbiologiques et biochimiques

3.1. Analyses microbiologiques

Bien qu'une équipe y soit parvenue¹³⁸, la culture de Pj reste difficile, et n'est toujours pas réalisable en pratique courante. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du micro-organisme par l'examen microscopique des prélèvements respiratoires. Mais, la charge fongique intra-alvéolaire est parfois trop faible, pour être visible en examen direct, ce qui nécessite d'autres techniques de détection, notamment la mise en évidence de l'ADN de Pj par PCR, ou le dosage d'un composant de la paroi de Pj, le β -D-glucane⁴².

3.1.1. Techniques de prélèvements

3.1.1.1. *Lavage bronchioloalvéolaire (LBA)*

Le LBA, est une technique de prélèvement invasive qui s'obtient par rinçage des lumières bronchiolaires et alvéolaires au cours d'une fibroscopie bronchique. Le fibroscope est bloqué dans une bronche sous-segmentaire, de préférence dans un territoire radiologique pathologique (plage de verre dépoli). Après un premier rinçage d'environ 30 cc, 50 à 300 cc de sérum physiologique (NaCl à 9 ‰) à 37 °C, sont instillés en plusieurs fois puis le liquide de lavage est ensuite obtenu par aspiration douce. Le liquide de premier lavage, reflet de l'environnement bronchiolaire est soit jeté, soit utilisé pour l'analyse microbiologique. Les recueils suivants correspondent à la fraction alvéolaire et permettent, outre les analyses microbiologiques, une analyse cytologique et la détermination de la numération alvéolaire au laboratoire d'anatomo-pathologie^{24,139}.

C'est la technique de prélèvements la plus sensible pour les examens microbiologiques, avec une sensibilité de l'examen direct proche de 100% chez le patient VIH, toutefois moindre chez le patient non VIH, d'en moyenne 70%^{47,140}. Le prélèvement par LBA doit être privilégié dans cette population, du fait de la faible charge fongique alvéolaire et du risque de faux négatif sur les analyses des autres prélèvements⁴².

Le principal inconvénient du LBA est le risque d'aggravation de la fonction respiratoire avec mise sous ventilation mécanique invasive associée à une mortalité élevée. Il est donc contre-

indiqué chez les patients avec hypoxémie sévère¹⁴⁰. L'alternative chez un patient intubé est l'aspiration endotrachéale par la sonde d'intubation⁴³.

3.1.1.2. Expectoration induite après nébulisation

L'expectoration induite est obtenue après nébulisation pendant 20 minutes de sérum salé hypertonique et accélération du flux bronchique par kinésithérapie respiratoire¹⁴⁰. C'est une technique non invasive, surtout utilisée dans la population VIH, du fait de l'importante charge fongique alvéolaire⁴². La sensibilité de l'examen direct au microscope chez les patients VIH est de l'ordre de 90 % dans certains centres, proche de celle du LBA. Les quelques données disponibles chez les sujets non VIH suggèrent une moins bonne sensibilité, de l'ordre de 50 %¹⁴⁰.

3.1.1.3. Autres techniques non invasives

D'autres techniques existent, sous le nom d'Upper Respiratory Samples (URS), regroupant les aspirations naso-pharyngées à la sonde et les lavages oro-pharyngés. Elles sont peu invasives et de réalisation simple en pratique courante, principalement réalisées pour les analyses par PCR dans l'urgence devant une pneumopathie fébrile chez un patient fortement immunodéprimé^{42,43}. Cependant, il existe un gradient de concentration fongique depuis l'alvéole vers les voies aériennes supérieures, ce qui explique la moindre sensibilité de ces techniques de prélèvements.

3.1.1.4. Biopsies pulmonaires

Les biopsies pulmonaires chirurgicales sont de moins en moins réalisées, du fait de leur caractère invasif et de l'utilisation des techniques de PCR ayant nettement amélioré la sensibilité diagnostique des diverses techniques de prélèvements. Elles sont parfois recommandées dans les formes granulomateuses, pour lesquelles la concentration du pneumocyste au sein du granulome ne permet pas son identification par les techniques de prélèvement habituelles. Elles permettront par ailleurs d'étudier les diagnostics différentiels infectieux fongiques (aspergillose invasive) ou non infectieux (vascularite granulomateuse). Cependant, elles sont aujourd'hui de plus en plus remplacées par les techniques de biopsies à l'aiguille par voie transpariétale et sous guidage scanographique. La procédure est réalisée au bloc de radiologie interventionnelle, le plus souvent sous anesthésie locale. De 1 à 3

prélèvements maximum sont réalisés au sein du nodule, à l'aide d'une aiguille de calibre 18 gauges, sous couvert d'une coaxiale. Dans ce contexte de pneumopathie du patient immunodéprimé, un prélèvement est fixé dans le formol pour l'analyse anatomo-pathologique et les autres sont envoyés aux laboratoires d'analyse microbiologiques respectifs. Cette technique de prélèvement est micro-invasive et les complications sont habituellement bénignes (pneumothorax et hémorragie alvéolaire localisée), ne nécessitant des traitements complémentaires que dans moins de 5% des cas¹⁴¹.

3.1.2. Examen direct en microscopie

Le *gold standard* pour le diagnostic microbiologique de Pj est l'observation par examen au microscope du microorganisme quel que soit le type de prélèvement. Cela nécessite l'utilisation de colorations spécifiques¹⁴².

Les colorations de Gomori-Grocott, le bleu de toluidine O et le calcofluor-white ne mettent en évidence que les formes kystiques (Figure 44).

Les colorations comme le Wright-Giemsa (Figure 44) ou Diff-Quik mettent en évidence les corps intrakystiques, les kystes et les trophozoïtes, mais également d'autres microorganismes, ce qui peut compliquer leur interprétation²⁴.

Par ailleurs, les techniques d'immunofluorescence (IF) utilisant des anticorps-monoclonaux dirigées contre Pj et marqués à la fluorescéine (méthode directe), ou des anticorps anti-IgG (méthode indirecte), sont plus sensibles que les méthodes de coloration conventionnelles (Figure 44). Les anticorps de détection utilisés peuvent être spécifiques ou non d'un stade parasite, certains kits permettant le ciblage et des formes trophiques et des kystes, avec d'excellentes Ss et Sp proche de 100% sur l'analyse du LBA chez le patient VIH, du fait d'une charge fongique élevée. Pour améliorer la Ss du test, il est recommandé de combiner 2 méthodes de colorations, une technique d'IF pour la mise en évidence des kystes et une technique de coloration standard pour les formes trophiques¹⁴³.

L'efficience diagnostique de l'examen direct reste toutefois soumise à l'expérience de l'observateur, à l'origine et la qualité du prélèvement mais également au type d'immunosuppression. En effet, dans la population non VIH, la faible charge alvéolaire de Pj, peut rendre difficile la détection du microorganisme en microscopie. Dans ces cas-là, il est indiqué d'utiliser les techniques d'amplification génique (PCR)^{42,142}.

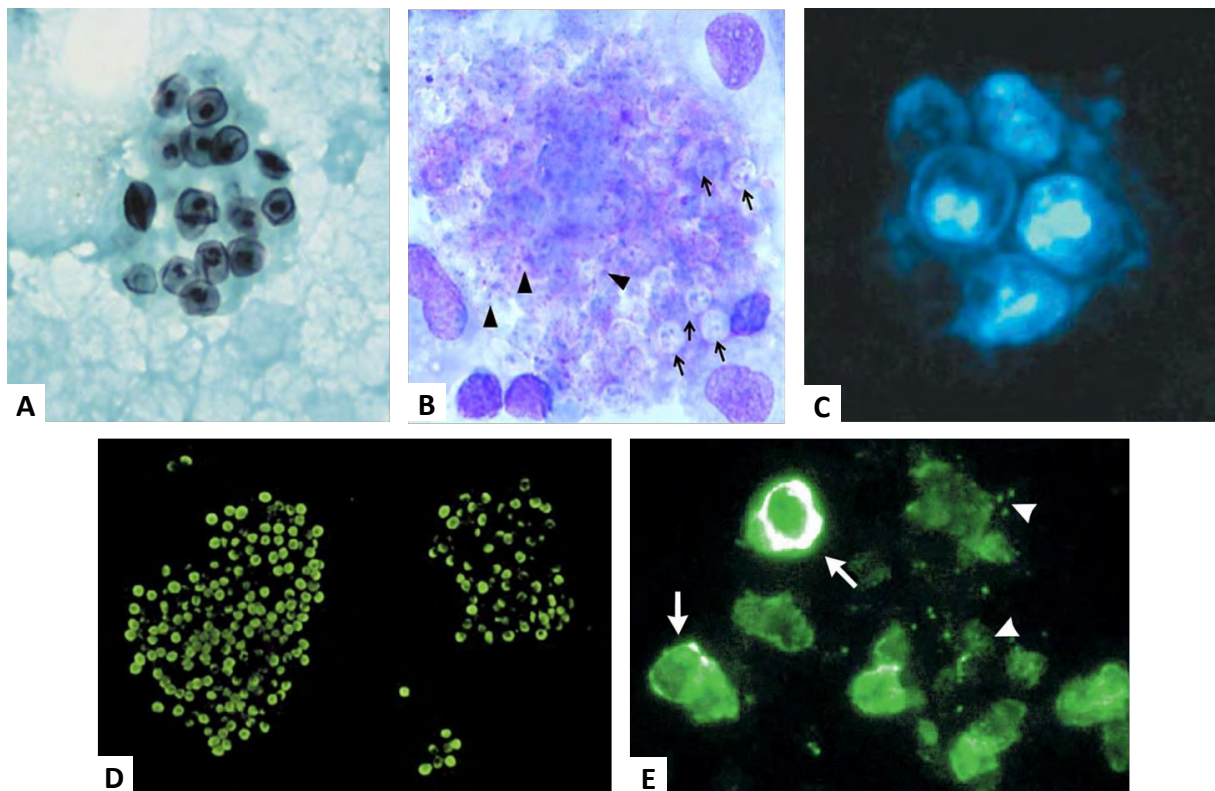


Figure 44. Différentes méthodes de coloration

[A] Coloration de Gomori-Grocott mettant en évidence des kystes de Pj, avec une coloration gris-noir ; [B] Coloration de Wright-Giemsa mettant en évidence un exsudat spumeux contenant des kystes (flèches) et des trophozoïtes (têtes de flèches) ; [C] Coloration au calcofluor-white, montrant des kystes de Pj ; [D] Immunofluorescence utilisant des anticorps dirigés uniquement contre les kystes, qui met en évidence de multiples kystes, répartis sous forme de clusters ; [E] Immunofluorescence utilisant des anticorps dirigés contre les kystes (flèches) et les trophozoïtes (têtes de flèche).

Images issues des revues de Thomas et Limper et al. [C] et [E], de Salzer et al. [A] et [D] et de Catherinot et al. [B]

3.1.3. Techniques moléculaires : PCR et qPCR

3.1.3.1. Principe de la PCR¹⁴⁴

La PCR est une technique d'amplification génique in vitro, à l'aide d'amorces spécifiques qui ciblent le ou les gènes à amplifier. Chaque cycle comporte 3 phases :

- Phase 1 = phase de dénaturation : consiste à séparer les 2 brins d'ADN, en chauffant à 95°C
- Phase 2 = phase d'amorçage : fixation des amorces sur l'extrémité du gène à amplifier, en refroidissant le mélange à 50°C
- Phase 3 = Phase de réplication : réplication du gène par l'ADN polymérase dont l'activité a été initiée par l'amorce

L'amplification génique est réalisée par la succession de plusieurs cycles, pendant lesquelles le nombre de copies du gène double, soit une croissance exponentielle selon une puissance de 2.

La technique dite de PCR en temps réel ou qPCR, permet de mesurer la quantité d'ADN produite à chaque cycle, via un marqueur fluorescent, proportionnelle au nombre de brins d'ADN présents dans le mélange initial.

3.1.4. Gènes impliqués^{24,142}

Il existe plusieurs cibles génomiques pour Pj : le gène de la heat shock protein (HSP70), le gène de la dihydrofolate reductase (DHFR), le gène de la dihydroptéroate synthetase (DHPS), le gène d'une protéine fonctionnelle du cycle de division cellulaire (Cdc2) et le gène codant le complexe de la glycoprotéine de surface MSG-GpA.

D'autres tests de qPCR visent l'ARN ribosomique ; les principaux locus retenus, notamment dans des kits commerciaux sont le gène de la petite sous-unité (mtSSUrRNA) ou de la grande sous-unité de l'ARN ribosomal mitochondrial (mtLSUrRNA), gènes multi-copies induisant une sensibilité importante.

La cible préférentielle pour les PCR de la pratique courante est la grande sous-unité de l'ARN ribosomal mitochondrial (mtLSUrRNA).

3.1.4.1. Utilisation en pratique courante

Les tests par PCR permettent donc de détecter l'ADN de Pj, avec une grande sensibilité (amplification), et sont particulièrement recommandée dans la population non VIH où la sensibilité de l'examen direct est faible^{42,143}.

La PCR dispose d'une forte valeur prédictive négative (VPN) proche de 100% sur l'analyse du LBA, et permet ainsi d'écarter le diagnostic de PCP en cas de négativité du test¹⁴³. Son utilisation sur des prélèvements respiratoires non invasifs (expectorations, aspirations, rinçages) est possible mais, moins sensible que dans le LBA, et ne permet pas d'écarter une PCP^{24,143}.

La PCR conventionnelle est la technique de diagnostic moléculaire la plus ancienne.

Cependant, elle dispose d'une mauvaise spécificité, par risque de contamination de matériel (amplification de gènes apparentés n'appartenant pas au génome de Pj) entre les cycles. C'est une technique de réalisation longue (24 à 48 heures)²⁴.

La qPCR a remplacé les techniques conventionnelles, devenue désormais la technique recommandée, depuis que des méta-analyses ont confirmé sa supériorité en termes de Ss et Sp par apport à la PCR conventionnelle. Elle présente l'avantage d'une rapidité d'exécution

(moins de trois heures de réalisation) et d'une meilleure reproductibilité^{24,143}. En outre, la quantification de la charge d'ADN fongique permet l'élaboration de seuils diagnostique dont l'intérêt serait de différencier une réelle infection d'une simple colonisation^{24,42,142}. Plusieurs études ont établi des seuils, afin de guider l'interprétation des résultats, mais la généralisation reste compliquée du fait du manque de standardisation des techniques²⁴. Habituellement deux seuils sont choisis, le plus bas permettant d'obtenir une Ss de 100% et le plus haut une Sp de 100%. Mais, il persiste une zone grise dans l'intervalle entre les deux seuils où la différenciation entre colonisation et infection est plus délicate^{24,42,142}. En outre, les concentrations fongiques varient chez un même patient en fonction du prélèvement, nettement plus élevées dans l'alvéole que pour les expectorations induites ou les URS, ce qui nécessite l'élaboration de seuils diagnostiques spécifiques à chaque type de prélèvement¹⁴³. Enfin, la qPCR permettrait l'étude des résistances au traitement (mutations dans le gène de la DHPR) et le suivi de traitement (réduction puis négativation de la charge fongique). Cependant, cela n'est pas recommandé actuellement dans la pratique courante^{24,42}.

3.2. Analyses biochimiques

3.2.1. Dosage du β -D-glucane

Le BG est un des polysaccharides de la paroi fongique. La molécule, non spécifique du genre *Pneumocystis*, est exprimée en quantité mesurable par plusieurs genres de champignons et de levures, notamment *Aspergillus* et *Candida*. Ce test est réalisé par dosage sanguin, à partir d'un prélèvement veineux, peu invasif et facile d'accès. Il dispose d'une très bonne VPN, et permet d'écarter le diagnostic de PCP en cas de négativité^{43,143}.

Par ailleurs, ce test reste peu spécifique avec de nombreux faux positifs en lien avec la technique de dosage (pollution par des lipopolysaccharides d'autre origine) et avec la quasi-ubiquité du BG au sein des champignons pathogènes de l'arbre respiratoire chez l'homme⁴³. La positivité du test doit être intégrée dans l'équation diagnostique associant les critères radiologiques, cliniques et le résultat de la qPCR^{142,143}.

Le dosage du BG n'est actuellement pas indiqué dans le suivi thérapeutique²⁴.

3.2.2. Dosage de la S-adénosyl méthionine (SAM)

La SAM est une molécule indispensable au métabolisme du pneumocyste, mais qu'il ne peut pas synthétiser. Le taux circulant de SAM diminue donc au cours d'une PCP, d'autant que la charge fongique est importante. Mais, il a été montré qu'il a un faible impact diagnostique en pratique courante⁴².

3.3. Interprétation des résultats biologiques

Le *gold standard* permettant d'affirmer le diagnostic est l'observation de Pj sur l'examen microscopique du LBA. Or, les faibles charges fongiques chez les patients non VIH et/ou sous prophylaxie, limitent la sensibilité de cet examen et nécessitent une recherche par PCR. La qPCR dispose d'une excellente sensibilité et d'une bonne spécificité. Sa grande VPN, permet d'infirmier rapidement le diagnostic, mais uniquement lorsqu'il est réalisé sur le liquide du LBA. La négativité du test dans les prélèvements non invasifs doit être corrélée à d'autres éléments et notamment le dosage du BG et l'évaluation tomodensitométrie¹⁴³.

La positivité d'une qPCR reste délicate dans la différenciation entre infection et simple colonisation, même dans les centres où des seuils diagnostiques ont été établis.

Ce résultat doit donc systématiquement être confronté au reste du bilan clinique, radiologique et biologique^{42,142}. Plusieurs études ont tenté de stratifier le degré de probabilité d'une PCP en fonction des divers éléments diagnostiques disponibles, en analogie aux modèles de l'EORTC/MGS sur les mycoses invasives. Voici un exemple de classification en 4 groupes, utilisée en pratique clinique et inspirée de plusieurs études, dont celle de de Louis et al.¹⁴⁵ :

- Pneumocystose certaine :
 - PCP clinique
 - Aspect radiologique compatible
 - Visualisation microscopique de kystes et/ou trophozoïtes de Pj sur un des prélèvements
- Pneumocystose probable :
 - PCP clinique **et** amélioration après traitement de la pneumocystose
 - **Et** aspect radiologique compatible avec une PCP
 - **Et** qPCR positive

- Et Pj non visible sur les examens microscopiques
- Pneumocystose possible :
 - PCP clinique **et** :
 - aspect radiologique compatible avec une PCP
 - Ou amélioration après traitement de la PCP
 - Et qPCR positive
 - Et Pj non visible sur les examens microscopiques
- Colonisation à Pj :
 - Absence d'argument clinique ou radiologique de PCP
 - Et qPCR positive
 - Et Pj non visible sur les examens microscopiques

On comprend que plusieurs problèmes diagnostiques se posent, notamment chez les patients présentant une présentation clinique compatible mais dont les caractéristiques radiologiques ne sont pas en faveur (absence de traduction radiologique, profil atypiques orientant vers un diagnostic différentiel en premier lieu), et présentant une qPCR faiblement positive. Le dosage du BG pourrait alors aider à confirmer une réel PCP, comme rapporté par Damiani et al.¹⁴⁶. Ces recommandations sont reprises dans le rapport de l'ECIL de 2016 (Figure 45)¹⁴³.

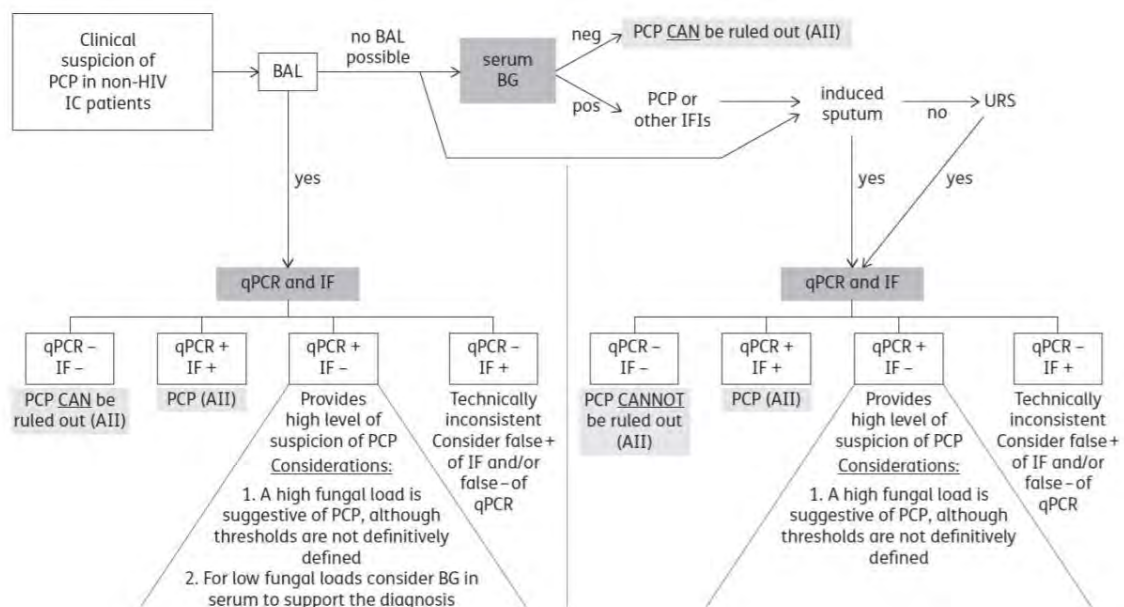


Figure. 45 Flow chart de la démarche diagnostique biologique devant une suspicion de pneumocystose pulmonaire chez le patient immunodéprimé non VIH

Les tests biologiques sont représentés en gris foncé et les recommandations en gris clair.

BAL : lavage bronchioloalvéolaire ; BG : β -D-Glucane ; IFI : infection fongique invasive. IF : Immunofluorescence

ECIL guidelines from Journal of Antimicrobial Chemotherapy, September 2016¹⁴³

4. Evaluation cyto-pathologique du liquide de LBA

Les échantillons représentant la fraction alvéolaire, recueillis au cours du LBA, sont adressés au laboratoire d'anatomo-pathologie pour l'analyse cytologique et la détermination de la formule alvéolaire.

4.1. Principes de l'examen cytopathologique^{139,147}

Le premier temps d'examen consiste à déterminer la cellularité du liquide, sur lame quadrillée. Chez un individu sain, on compte 150 000 à 300 000 éléments nucléés par millilitre (ml). Un liquide n'est pas représentatif si sa cellularité est inférieure à 50 000/ml. Puis après cytocentrifugation, le liquide est étalé sur lame pour analyse microscopique. Diverses colorations et/ou techniques d'immunofluorescence sont appliquées pour l'analyse cellulaire et la recherche d'agents infectieux. Cela permet entre autre de déterminer la formule du liquide qui correspond à la proportion de chaque population cellulaire immune.

4.2. Les alvéolites

4.2.1. Définition

A l'étage physiologique, il existe une nette prédominance de macrophages, représentant 85 à 95% des cellules. Les sidérophages sont des macrophages ayant phagocyté une hématie et correspondent à moins de 10% des macrophages. Les lymphocytes sont représentés dans une proportion de 5 à 10% avec une prédominance de LT CD4 dans un rapport de 2/1 avec les LT CD8. Les autres leucocytes sont nettement minoritaires. La figure 46 illustre par un schéma la formule normale du liquide de LBA.

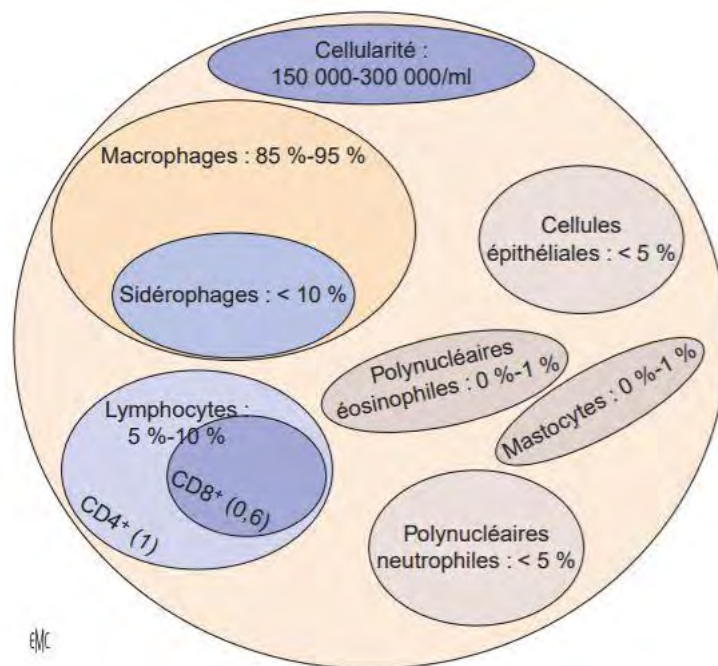


Figure 46. Formule normale du liquide de lavage bronchioloalvéolaire

EMC Lavage bronchioloalvéolaire P. Dorfmueller et al. 2011¹³⁹

Une alvéolite est le reflet d'une inflammation alvéolaire se traduisant par une anomalie dans la formule cellulaire. Elle s'accompagne le plus souvent d'une hypercellularité dont l'importance est variable. On retrouve ainsi les alvéolites lymphocytaire, neutrophilique, éosinophilique, macrophagique ou mastocytaire, et le plus souvent mixte. En outre les diverses cellules immunes peuvent présenter des modifications morphologiques, en lien avec leur activation. L'analyse de l'ensemble de ces critères a permis l'élaboration de patterns d'alvéolite plus spécifiques d'une pathologie particulière.

4.2.2. Alvéolite lymphocytaire

Dans l'alvéolite lymphocytaire, la proportion de lymphocytes est supérieure à 10% et le rapport LT CD4/LT CD8 peut changer. Les pathologies habituellement responsables sont d'origine infectieuse (tuberculose, pneumocystose, infections virales), la sarcoïdose, les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS), certaines pneumopathies médicamenteuses et infiltrantes idiopathiques et les pathologies lymphoprolifératives^{139,147}.

Un profil particulier d'alvéolite lymphocytaire dite alvéolite immune, se caractérise par une formule contenant plus de 10% de lymphocytes, plus de 5% de neutrophiles et la présence de signes d'activation macrophagique, qu'on retrouve habituellement dans les PHS¹⁴⁸.

4.2.3. Alvéolite neutrophilique

L'alvéolite neutrophilique est caractérisée par élévation du taux de PNN à plus de 5%. La présence de PNN est habituellement associée au degré d'inflammation alvéolaire, sans spécificité pathologique. Une neutrophilie alvéolaire élevée (>50%) est retrouvée dans les pneumopathies infectieuses bactériennes, ou d'origine non infectieuse lors de pneumopathies sévères (pneumopathie interstitielle aiguë, SDRA, décompensation de pneumopathie interstitielle chronique)^{147,149}. Une neutrophilie plus modérée est moins spécifique, visible dans les contextes infectieux viraux ou fongiques, ou dans les PHS, à la phase subaiguë^{139,149}.

4.2.4. Alvéolite éosinophilique

L'alvéolite éosinophilique est plus rare, caractérisée par plus de 5% d'éosinophiles dans le LBA. Elle est surtout retrouvée dans les pneumopathies éosinophiliques idiopathiques ou liées à une réaction immuno-allergique médicamenteuse, la maladie de Churg et Strauss, l'asthme et les pneumopathies parasitaires (syndrome de Löffler)^{139,147}.

4.2.5. Alvéolite macrophagique

L'alvéolite macrophagique est caractérisée par une accumulation intra-alvéolaire exubérante de macrophages, souvent en « paquets » et témoigne, en règle générale, d'un processus de détersion de particules. Les macrophages subissent alors des modifications morphologiques, prenant un aspect pigmenté (tabac), vacuolisé ou spumeux (PHS).

Les étiologies les plus fréquentes sont le tabagisme et l'hémorragie intra-alvéolaire (sidérophages visibles par la coloration de Perls)¹³⁹.

4.3. Apport diagnostique dans la pneumocystose pulmonaire

Le LBA permet avant tout le diagnostic microbiologique par la mise en évidence microscopique du pathogène à l'aide des colorations spécifiques¹³⁹. Cependant nous avons vu que l'examen direct était souvent mis en défaut chez le patient immunodéprimé non VIH, et l'interprétation d'une PCR faiblement positive est parfois délicate entre colonisation et réelle PCP. Dans ces cas-là, l'analyse cellulaire du LBA peut apporter des éléments

diagnostiques complémentaires. Comme nous le verrons par la suite, l'analyse de la formule aura également un apport pronostique.

Dans les pneumopathies infectieuses, il est aisé de comprendre que la formule alvéolaire est le reflet de la réponse immunitaire induite par le pathogène qui coordonne la migration alvéolaire des divers effecteurs. Le type et la proportion des effecteurs de l'immunité varient en fonction du stade de la réponse immune comme nous l'avons vu précédemment¹⁹. Dans l'infection à Pj, après une phase d'activation macrophagique, une réponse cellulaire T s'installe rapidement avec un afflux de lymphocyte T CD4. Puis, le pool macrophagique alvéolaire diminue. La réponse éosinophilique semble plus rare et plus particulièrement retrouvée chez le patient colonisé avec une bronchopathie chronique^{40,58}.

Ainsi, il est courant d'observer une alvéolite à prédominance lymphocytaire, et parfois des stigmates d'activation macrophagique (alvéolite immune), au cours de la PCP¹⁴⁸. Les diagnostics différentiels infectieux sont surtout viraux, l'hypercellularité lymphocytaire étant nettement plus importante dans les infections mycobactériennes. Les causes non infectieuses d'alvéolite immune sont surtout la PHS, facilement écartée par les autres éléments cliniques, radiologiques et biologiques¹³⁹.

Dans les formes d'évolution défavorables, la proportion de lymphocytes diminue au profit d'une augmentation des PNN^{59,60} (cf. ci-après).

Evaluation pronostique

Outre la démarche diagnostique, l'évaluation à la phase aiguë doit également déterminer les patients à risque d'évolution défavorable, nécessitant une prise en charge adaptée (hospitalisation en unité de soins intensifs, corticothérapie adjuvante), ceci basé sur de multiples facteurs pronostiques, clinico-biologiques, radiologiques et anatomo-pathologiques.

1. Evaluation clinico-biologique

1.1. Population VIH

Le pronostic de la PCP est meilleur dans cette population avec un taux de mortalité évalué entre 5 et 15%^{41,44}. Cependant, la sévérité de l'atteinte nécessite une hospitalisation en réanimation dans environ 30% des cas avec une mortalité s'élevant à 28% en cas de ventilation mécanique⁴¹.

Plusieurs facteurs pronostiques, évalués à la phase aiguë, ont été associés à une surmortalité dans cette population^{42,44,150} :

- l'âge élevé
- la présence de comorbidité
- un antécédent de PCP
- l'association à un sarcome de Kaposi
- une élévation du taux de LDH
- une baisse de l'albuminémie
- une diminution du rapport PaO₂/FiO₂ à l'admission
- une co-infection bactérienne ou virale à CMV

Un score pronostique d'aide à la prise en charge, a par ailleurs été créé en prenant compte de ces différents facteurs¹⁵¹.

1.2. Population non VIH

La sévérité de la maladie et la mortalité induite sont nettement plus élevées dans cette population, avec une hospitalisation en USI dans 50% des cas et un taux de mortalité globale de 30 à 40%^{41,42}. Elle s'élève entre 60 et 75% en cas de nécessité de ventilation mécanique^{42,71,74,152,153}. De nombreuses études ont évalué les facteurs pronostiques dans cette population au cours des 10 dernières années.

Les terrains indépendamment associés à un sur-risque de mortalité précoce sont⁷¹ :

- les patients porteurs de tumeurs solides
- les patients sous chimiothérapie au long cours
- l'âge élevé
- le sexe féminin

A contrario, la mortalité dans le groupe des patients TOS est plus faible⁴¹.

Sur le plan clinique, une présentation initiale bruyante avec signes de détresse respiratoire aiguë, associant désaturation, tachypnée, hypoxémie, tachycardie, doit faire considérer le transfert du patient en unité de soins intensifs¹⁵⁴.

Un bilan biologique doit, en outre, être rapidement réalisé, comprenant outre les explorations habituelles, des gaz du sang, un dosage sanguin des LDH, de l'albumine, de la CRP et de la bilirubine.

Les facteurs biologiques indépendamment associés à la mortalité précoce sont^{71,140,153,154} :

- une élévation du taux sanguin de LDH et de la CRP
- une baisse de l'albuminémie

Ils correspondent aux marqueurs de l'inflammation (CRP) et des dommages alvéolaires (LDH et albuminémie).

La co-infection virale à CMV est associée à la sévérité de la maladie mais, n'a pas d'impact pronostique sur la mortalité¹⁵⁵. Cependant, une charge virale élevée ($>1 \times 10^5$ copies/ml) est indépendamment associée à une surmortalité¹¹⁸.

Plusieurs scores d'aide à l'évaluation pronostique existent désormais, notamment le score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score) qui s'appuie sur six scores, basés sur les différents systèmes¹⁵⁶:

- respiratoire (PaO₂/FiO₂)
- neurologique (score de Glasgow)

- cardio-vasculaire (pression artérielle moyenne et utilisation de drogues vasopressives)
- rénal (créatininémie)
- hépatique (bilirubinémie)
- Coagulation (Plaquettes)

Gaborit et al. ont récemment démontré qu'une élévation du score SOFA au cours d'une PCP, était indépendamment associée à une surmortalité précoce¹⁴⁸. Un score simplifié appelé QuickSOFA, basé sur 3 critères (1 point par item) : Score de Glasgow, tension artérielle et fréquence respiratoire, a été développé pour être facilement applicable lors de l'évaluation initiale par un médecin non réanimateur. Un score >2 nécessite une évaluation par un réanimateur¹⁴⁸.

Bien entendu, une hospitalisation en unité de soins intensifs et notamment la nécessité d'une ventilation mécanique sont deux facteurs prédictifs de mortalité précoce.

2. Evaluation radiologique

2.1. Population VIH

La présence d'un pneumothorax et d'opacités alvéolaires sont les deux seuls critères pronostiques péjoratifs démontrés dans la population VIH^{44,84,87}. Les pneumothorax sont plutôt liés à une rupture d'un kyste dans l'espace pleural. Ils sont parfois bilatéraux. Leur prise en charge est délicate, avec l'inefficacité fréquente des drainages, du fait de la persistance d'une fuite dans l'espace pleural. Leur présence est associée à une mortalité élevée, estimée entre 30 et 60%⁸⁴.

2.2. Population non VIH

Quelques études ont souligné l'intérêt de la RT et de la TDM thoracique dans l'évaluation de la gravité de l'infection et son pronostic dans la population non VIH⁸⁹.

Tout d'abord, Mu et al.⁸⁵ ont développé une classification pronostique simple en trois stades, issue de l'évaluation des RT et des TDM thoraciques à la phase aiguë d'une PCP dans la population non VIH.

Les 3 stades radiographiques sont définis selon :

- Stade 1 : radiographie normale
- Stade 2 : infiltrats bilatéraux
- Stade 3 : opacités alvéolaires extensives bilatérales

Par analogie, les stades tomодensitométriques sont :

- Stade 1 : plages de verre dépoli sans condensation
- Stade 2 : profil mixte associant verre dépoli plus ou moins extensif et condensations éparses
- Stade 3 : condensations bilatérales et extensives plus étendues que les plages de verre dépoli

Le stade 1 ou présentation en verre dépoli exclusif est celui de meilleur pronostic, à l'instar du stade 3 associé à une surmortalité précoce. Les résultats sur le stade 2 n'étaient statistiquement pas significatifs.

En outre, l'étude de Akiyama et al.⁸¹ a montré, que la présence d'un profil mixte associant verre dépoli et condensations patchy (équivalent au stade 2 de Mu et al.) est corrélée à la mortalité précoce, ce qui corrobore l'idée que la simple présence de condensations, outre leur étendue, indique une forme plus sévère de la maladie. D'après Akiyama et al., elles seraient le reflet de l'œdème exsudatif associé aux lésions de DAD⁸¹.

Plus récemment, Kumagai et al. ont montré que la présence de crazy paving était associée à la mortalité précoce (au jour 90), en analyse multivariée, à l'instar des condensations dans la même étude⁸⁰. En outre, ce critère a également été corrélé à une élévation des taux de LDH, KL-6 et une baisse du taux d'albumine et du rapport PaO₂/FiO₂, autant de marqueurs suggestifs d'œdème lésionnel par atteinte de la paroi alvéolo-capillaire⁸⁰.

La présence d'un pneumothorax et/ou d'un pneumomédiastin est un critère prédictif puissant de surmortalité, car conséquence de lésions de barotraumatisme chez le patient sous ventilation mécanique^{85,157}.

Par ailleurs, une étude à la méthodologie originale a mesuré l'atténuation pulmonaire moyenne (en Unité Hounsfield) et l'étendue des zones d'atténuation supérieure à -750 UH¹⁵⁸. Ces deux critères étaient corrélés aux scores de gravité initiaux, notamment le score APACHE II, mais sans corrélation significative à la mortalité. Par ailleurs, de telles analyses sont difficiles à mettre en œuvre en pratique, car elles sont chronophages et nécessitent des techniques de post-traitement, variables selon les centres et responsables d'un important biais de mesure.

Enfin, les formes granulomateuses de pneumocystose auraient un taux de mortalité plus élevé, estimé entre 40 et 50% contre environ 30% en moyenne dans la population non VIH. Cela s'explique peut-être par le retard à la mise en route du traitement du fait des difficultés diagnostiques inhérentes à ces formes⁵².

3. Evaluation anatomo-pathologique

L'analyse de la formule du LBA est le reflet direct de la réaction immunitaire en réponse au pneumocyste. Plusieurs études ont montré que la présence d'une alvéolite neutrophilique est un facteur prédictif de surmortalité précoce. Chez le patient VIH, même modérée (entre 5 et 10%), l'alvéolite neutrophilique est associée à une issue défavorable avec un recours fréquent à une assistance ventilatoire mécanique et une surmortalité^{60,149}. Chez le patient non VIH, une neutrophilie alvéolaire supérieure à 15 à 30% est un facteur prédictif de surmortalité^{159,160}. Aussi, Lee et al. ont montré une majoration d'environ 20% de la mortalité précoce à chaque incrément de 10% de la neutrophilie alvéolaire⁵⁹. La migration alvéolaire des neutrophiles serait donc le marqueur d'une réponse inflammatoire plus sévère responsable de lésions de la paroi alvéolo-capillaire et de la gravité de la maladie¹⁸. Une étude chez l'animal a cependant infirmé l'implication directe des PNN dans les lésions tissulaires⁶¹. Ainsi, bien que les PNN soient un marqueur inflammatoire pertinent, leur rôle exact dans la pathogénie reste incertain.

La réponse immune à médiation cellulaire T, indispensable pour l'élimination de Pj, est responsable d'une alvéolite lymphocytaire au cours de la PCP. Un taux de lymphocyte en-dessous de 45% au cours d'une PCP, a été considéré comme un facteur de mauvaise réponse au traitement par Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)¹⁶¹. En outre, Gaborit et al. ont montré que la présence d'une alvéolite immune, associant lymphocytose alvéolaire et signes d'activation macrophagique, était un facteur protecteur¹⁴⁸.

	POPULATION VIH		POPULATION NON VIH	
	Bon pronostic	Mauvais pronostic	Bon pronostic	Mauvais pronostic
Cliniques		Age élevé Comorbidités Antécédent de PCP Sarcome de Kaposi pulmonaire Retard diagnostique Hospitalisation en USI Ventilation invasive	Transplantés d'organes solides	Age élevé Sexe féminin Tumeurs solides Chimiothérapie au long cours Tachypnée et tachycardie Retard diagnostique Score SOFA > 2 Hospitalisation en USI Ventilation invasive
Biologiques		Elévation des LDH Baisse de l'albuminémie Baisse du rapport PaO ₂ /FiO ₂ à l'admission. Co-infections bactériennes et CMV		Elévation des LDH, de la CRP Baisse de l'albuminémie Baisse du rapport PaO ₂ /FiO ₂ à l'admission Charge virale CMV élevée
Radiologiques	RT normale	PTX	RT normale (= Stade 1 radio) VD exclusif (= Stade 1 scanner)	Profil mixte : VD + Cd Cd extensives (Stade 3 radio et scanner) Crazy paving PTX/Pneumomédiastin Formes granulomateuses
Anatomo- pathologiques	Alvéolite lymphocytaire	Alvéolite neutrophilique	Alvéolite lymphocytaire	Alvéolite neutrophilique (croît avec l'importance du taux de neutrophiles).

Tableau 1. Facteurs pronostiques à la phase aiguë d'une PCP (données de la littérature)

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine ; PCP : Pneumocystose Pulmonaire ; USI : Unité de Soins Intensifs ; SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; LDH : Lactate Deshydrogenase ; CRP : C-reactive protein ; PaO₂ : Pression artérielle en O₂ ; FiO₂ : Fraction Inspirée en O₂ ; CMV : Cytomégalovirus ; RT : Radiographie de thorax ; PTX : Pneumothorax ; VD : Verre Dépoli ; Cd : Condensations

Traitement

1. Patient VIH^{24,42}

Le traitement de référence est le cotrimoxazole, association de triméthoprim et sulfaméthoxazole (TMP-SMX) pendant trois semaines par voie orale dans les formes modérées et par voie intra-veineuse dans les formes sévères. Cette molécule serait active sur les trophozoïtes de Pj. En cas de contre-indication ou d'intolérance au cotrimoxazole, les alternatives principales sont l'atovaquone ou la dapsone (+/- triméthoprim) dans les formes légères à modérées et l'association clindamycine-primaquine ou la pentamidine intra-veineuse (IV) dans les formes sévères.

L'association d'une corticothérapie au plus tard 72 heures après l'initiation du traitement de la PCP est recommandée dans les formes hypoxémiques avec $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg. Toutefois, chez les patients avec forte déplétion lymphocytaire, il convient de rechercher au préalable la coexistence d'une infection à CMV ou à mycobactéries qui pourrait être aggravée par la corticothérapie.

La surveillance biologique de l'efficacité des traitements antifongiques est réalisée par les gaz du sang artériel et non par des tests spécifiques. Le traitement par TMP-SMX doit par ailleurs faire l'objet d'une surveillance clinico-biologique des divers effets indésirables, notamment cutanés, apparaissant habituellement vers le 10^{ème} jour.

2. Patient non VIH

La plupart des données sur le traitement et sa durée sont extrapolées des études chez le patient VIH. Le traitement curatif de première intention est également le TMP-SMX, en cure de deux à trois semaines, son efficacité ayant été confirmée chez des patients d'onco-hématologie et d'oncologie pédiatrique. La voie IV est préférée en cas de forme sévère^{24,55}. En raison des résultats contradictoires concernant son bénéfice, il n'existe pas de consensus sur la corticothérapie adjuvante chez le patient non VIH²⁴. Toutefois, dans l'étude de Pareja et al., elle était associée à une diminution de la durée de ventilation mécanique, d'oxygénothérapie et de séjour en réanimation¹⁶².

Bolle et al. ont montré une tendance à la diminution de la mortalité avec la corticothérapie adjuvante mais sans significativité. Son instauration doit donc se faire au cas par cas, et en tenant compte des co-infections. Elle reste habituellement utilisée dans les formes très sévères de SDRA avec $PaO_2/FiO_2 < 100 \text{ mmHg}$ ¹⁴⁰. En cas de contre-indication au cotrimoxazole, les alternatives sont la pentamidine IV en cas de forme sévère et l'atovaquone pour les formes modérées⁴². La caspofungine, un inhibiteur du β -D-Glucane, a récemment été proposé comme adjuvant dans les formes graves des patients immunodéprimés¹⁶³⁻¹⁶⁵.

Le tableau 2 résume les modalités thérapeutiques et leurs posologies.

Traitement du patient VIH	
Formes modérées	
Référence : TMP-SMX voie orale 15–20 mg/kg (TMP); 75–100 mg/kg (SMX) /jour pour 21 jours	Alternatives Dapsone 100mg / jour + TMP 15mg /kg/jour Primaquine 30 mg / jour + Clindamycine 450 mg/ 6h Atovaquone 750 mg 2 fois / jour
Formes sévères	
Référence : TMP-SMX voie IV 15–20 mg/kg (TMP); 75–100 mg/kg (SMX) /jour pour 21 jours	Alternatives Pentamidine IV 4 mg/kg/jour Primaquine 30 mg/jour + Clindamycine 450 à 600mg/6h
Corticothérapie adjuvante à débiter <72h si PaO₂ <70 mmHg : Doses recommandées : - Jours 1–5: 40mg x 2 - Jours 6–10: 40mg - Jours 11–20: 20 mg	
Traitement du patient NON VIH	
Formes modérées	
Référence : TMP-SMX voie orale 15–20 mg/kg (TMP); 75–100 mg/kg (SMX) /jour en 3 doses séparées pour 21 jours	Alternatives Atovaquone 750 mg / jour Primaquine 30 mg/jour + clindamycine 600 mg × 3/jour
Formes sévères	
Référence : TMP-SMX voie IV 15–20 mg/kg (TMP); 75–100 mg/kg (SMX) /jour pour 21 jours	Alternatives Pentamidine IV 4 mg/kg/jour Primaquine 30 mg/jour + Clindamycine 600 mg × 3/jour
Corticothérapie adjuvante discutée au cas par cas : Formes très sévères (PaO₂/FiO₂ < 100)	

Tableau 2. Modalités thérapeutiques de la pneumocystose pulmonaire chez le patient VIH et non VIH
Abréviations : TMP : Triméthoprine ; SMX : Sulfaméthoxazole ; IV : Intra-veineuse.

PARTIE 2

Evaluation de facteurs pronostiques
radiologiques à la phase aiguë d'une
pneumocystose pulmonaire

Problématique et objectifs de l'étude

Avec l'avènement des trithérapies antirétrovirales, l'incidence de la PCP chez le patient infecté par le VIH a nettement diminué. Cependant, elle est en augmentation dans les immunodépressions non liées au VIH, avec l'utilisation de plus en plus large des thérapies immunosuppressives. C'est une infection très sévère dans cette population avec une mortalité d'environ 30 à 40%, et jusqu'à 50% de formes sévères nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs. La précocité du diagnostic permettant la mise en route du traitement spécifique est primordiale pour la survie du patient. Cela nécessite une évaluation pluridisciplinaire, clinique, biologique, microbiologique, anatomo-pathologique et radiologique. Aussi, l'évaluation pronostique à la phase aiguë doit permettre le bon aiguillage du patient dans la filière de soins et la mise en route de traitements spécifiques (corticothérapie, assistance ventilatoire..) afin de prévenir une aggravation clinique et une surmortalité. Plusieurs scores de gravité clinico-biologiques ont été validés afin d'aider le clinicien dans la démarche de soins. En outre, l'évaluation radiologique à visée diagnostique étant systématiquement réalisée à la phase aiguë et de plus en plus fréquemment par TDM thoracique, quelques études ont tenté d'en analyser les facteurs pronostiques associés. Mais pour la plupart les effectifs étaient faibles, et l'analyse n'a pas porté sur l'ensemble des éléments sémiologiques. Enfin, aucune étude ne s'est intéressée à la corrélation entre l'atteinte radiologique et la formule cytologique alvéolaire.

Le travail qui va suivre a pour objectif primaire d'évaluer les facteurs prédictifs de mortalité issus de l'analyse tomodensitométrique à la phase aiguë d'une pneumocystose pulmonaire. Secondairement nous étudierons leur corrélation avec les résultats de l'analyse cytologique du LBA et enfin, nous élaborerons un recueil iconographique des présentations tomodensitométriques de la PCP dans les groupes de patients VIH et non VIH issus de notre échantillon.

Matériel et méthodes

1. Etude et population

Il s'agit d'une analyse rétrospective de cohorte prospective monocentrique du CHU de Nantes, recueillie de janvier 2011 à mai 2019, depuis le registre français de surveillance prospective (RESSIF). Parmi tous les échantillons respiratoires étudiés pendant 9 ans (n=4114), tous les tests positifs à *Pneumocystis jirovecii* (n=650) ont ensuite été évalués par un biologiste et un clinicien pour rechercher les critères diagnostiques de PCP et les inclure dans cette cohorte prospective.

Une PCP était retenue lorsque les 4 critères suivant étaient présents :

- 1) Présence d'un terrain d'immunodépression à risque
- 2) Présence de symptômes cliniques suggérant une infection des voies respiratoires inférieures : toux et/ou dyspnée inhabituelles
- 3) Présence d'infiltrats pulmonaires sur la radiographie de thorax ou la TDM thoracique réalisées au cours de l'épisode
- 4) Mise en évidence de Pj dans un échantillon respiratoire (LBA ou crachat) par qPCR et/ou coloration lors de l'examen direct

Les critères d'exclusion pour notre étude radiologique étaient :

- 1) L'absence de TDM thoracique disponible au cours de l'épisode de PCP
- 2) Un délai de plus de 10 jours entre la date de mise sous traitement et la réalisation de la TDM thoracique. Ce délai a été choisi par rapport à l'étude de Vogel et al., sur l'analyse évolutive des lésions tomodensitométriques des pneumocystoses sous traitement, qui retrouvait une disparition des lésions de VD initiales dans une moyenne de 26 jours⁷⁹
- 3) La mauvaise qualité de l'examen rendant l'interprétation non contributive

2. Données recueillies

Tout d'abord, les données suivantes ont été recueillies de manière prospective : âge, sexe, maladie sous-jacente, prophylaxie de la PCP, autres traitements, y compris les corticothérapies prises au cours du mois précédent, types de symptômes et durée des symptômes au moment du diagnostic de la PCP et temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital.

Secondairement, le reste des données clinico-biologiques a été recueilli rétrospectivement pour tous les patients à partir des dossiers médicaux :

- **Résultats biologiques sanguins** : numération des globules blancs et formule leucocytaire, LDH, CRP, albuminémie, ionogramme
- **Analyses du liquide de LBA** :
 - Résultats cytologiques évalués en anatomo-pathologie sur des échantillons de liquide de LBA centrifugés puis préparés avec les colorations de Wright-Giemsa et Perls afin de déterminer les formules alvéolaires des macrophages, lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles et basophiles
 - Résultats microbiologiques :
 - Présence de Pj analysée sur liquide centrifugé avec les colorations de Wright-Giemsa et par immunofluorescence, et recherche d'ADN de Pj par qPCR
 - Autres germes : champignons ; bactéries ; virus (virus de la grippe, virus respiratoire syncytial, adénovirus, cytomégalovirus) évalués par PCR et/ou culture
- **Éléments cliniques** :
 - Score SOFA et le rapport de la pression partielle artérielle d'O₂ sur la fraction inspirée d'O₂ (PaO₂/FiO₂), mesurés au jour 1
 - Les divers traitements spécifiques administrés :
 - Traitements anti-PCP
 - Traitement adjuvant par corticoïdes
 - Oxygénothérapie

- Nécessité d'un soutien ventilatoire
 - Suivi des patients et recueil la mortalité toute cause confondue au jour 90, et au cours du suivi

Enfin, l'analyse radiologique a été réalisée sur les scanners thoraciques réalisées au plus proche de la date d'hospitalisation. Les acquisitions ont toutes été réalisées sur un des quatre scanners multibarettes suivants : les General Electrics Lightspeed ou Optima 660 (64 barettes) (GE healthcare, Wauwatosa, Etats-Unis), le Toshiba Aquilion prime (80 barettes) (Canon Medical Systems Europe) ou le Siemens Somatom AS20 (20 barettes) (Siemens Medical Engineering, Forchheim, Germany). Au total, 72 scanners ont été réalisés après injection de produit de contraste iodé et 40 scanners sans injection. Les acquisitions étaient dans l'ensemble réalisées en inspiration profonde, excepté lorsque la demande d'examen stipulait une recherche d'embolie pulmonaire, ce qui correspondait à 17 examens (16%), mais qui étaient d'une qualité jugée suffisante pour interprétation (7 de bonne qualité et 10 de qualité correcte).

L'ensemble des acquisitions a été réalisé avec une tension de 120Kv pour les patients dont l'index de masse corporelle était supérieur à 25kg/m² et de 100Kv lorsqu'il était inférieur, ainsi qu'avec une calibration automatique de l'intensité. L'épaisseur de coupe d'acquisition était infra-millimétrique, excepté pour les acquisitions sur le scanner GE Optima 660 où elle était de 1,25mm.

Les reconstructions ont été réalisées sur une matrice de 512x512 pixels, à l'aide d'un filtre dit « mou » pour l'analyse du médiastin et d'un filtre dit « air » pour l'analyse parenchymateuse pulmonaire.

Le fenêtrage utilisé pour l'analyse médiastinale était par défaut (40 : 400 UH) et celui pour l'analyse parenchymateuse pulmonaire était (-400 : +1600 UH).

L'analyse radiologique a été réalisée par deux radiologues indépendants, un junior et un sénior avec plus de 10 ans d'expérience en imagerie thoracique. Ils étaient mis au courant du diagnostic de PCP mais travaillaient en aveugle sur le devenir des patients.

Au total, 26 critères relatifs à la sémiologie élémentaire, la distribution lésionnelle, l'analyse topographique et l'étendue des lésions, ont été recueillis:

- Le verre dépoli, sa distribution, sa topographie, son étendue, la symétrie
- Les condensations, leur distribution, leur topographie, la symétrie et leur étendue

- La stadification de Mu⁸⁵
- L'épaississement des septa interlobulaires (SIL)
- Les kystes
- Le crazy paving
- Les signes de fibrose
- L'épanchement pleural
- Les pneumothorax ou pneumomédiastins
- Les nodules
- Les micronodules et leur distribution
- L'épaississement des parois bronchiques
- La présence d'adénomégalies

La collecte de l'ensemble des données de suivi a pris fin en décembre 2019.

3. Définitions

3.1. Radiologiques

La qualité d'examen était jugée comme « bonne » si le scanner était réalisé en inspiration profonde, et ne présentait pas d'artefacts de mouvements, permettant une analyse fine du parenchyme pulmonaire. Elle était jugée correcte lorsque l'inspiration était partielle et /ou il existait des artefacts de mouvements, mais dont l'importance ne gênait pas l'analyse, contrairement aux examens de mauvaise qualité qui ont été exclus de la cohorte.

L'ensemble des éléments sémiologiques du recueil a été défini à partir du glossaire de la Fleischner Society⁹⁸ et de l'analyse de la littérature radiologique au sujet de la PCP.

3.1.1. Sémiologie élémentaire

Le verre dépoli correspond à une densification de la trame parenchymateuse qui n'efface ni les structures vasculaires, ni les structures bronchiques.

Les condensations correspondent à une densification de la trame parenchymateuse qui efface les structures bronchovasculaires, résultant d'un comblement complet de l'alvéole.

L'épaississement des SIL correspond à la visibilité anormale de l'espace interlobulaire, sous la forme d'une ligne délimitant la périphérie du lobule pulmonaire secondaire.

Les réticulations intralobulaires, sont l'enchevêtrement de multiples structures linéaires au centre du lobule, normalement invisibles et correspondant à l'infiltration de l'interstitium inter-alvéolaire.

Le crazy paving résulte de la coexistence de lésions en verre dépoli, d'un épaississement des septa interlobulaires et de réticulations intralobulaires.

Les kystes sont des lésions arrondies, à contenu strictement aérique et cerné par une fine paroi. A la différence des lésions d'emphysème, on ne voit pas d'artère centrolobulaire en leur centre. La présence de kystes a été recueillie uniquement lorsqu'on disposait d'un examen antérieur attestant de l'absence de lésion kystique préalable.

L'épanchement pleural ou pleurésie correspond à la présence de liquide au sein de l'espace pleural.

Le pneumothorax correspond à un décollement aérique de l'espace pleural et le pneumomédiastin à la présence d'air au sein de la graisse médiastinale.

Les micronodules sont des lésions denses sphériques, dont la taille est inférieure à 3 mm.

Les nodules sont des lésions denses sphériques définis par une taille supérieure à 3 mm et inférieure à 3 cm.

La fibrose a été cotée comme un critère générique défini par la présence en proportion variable de distorsions bronchiques, septales ou scissurales, bronchectasies ou bronchiolectasies par traction, et pertes de volume.

3.1.2. Distribution

La distribution a été définie dans notre étude pour l'analyse du verre dépoli, des condensations et des micronodules. Le critère est restrictif, c'est dire qu'une lésion élémentaire ne peut présenter qu'une seule distribution, correspondant à celle prédominante. En cas de forme frontière ou atypique, le critère est coté en « non classable ».

3.1.2.1. Distribution du verre dépoli

Pour le verre dépoli, la distribution a été cotée en mosaïque, patchy, homogène, périlobulaire ou non classable.

La distribution dite mosaïque traduit une atteinte hétérogène du parenchyme pulmonaire, à limites lobulaires nettes, donnant un aspect en carte de géographie.

La distribution dite patchy traduit une atteinte hétérogène du parenchyme pulmonaire à contours flous, sans limite anatomique lobulaire nette.

La distribution homogène traduit une atteinte panlobulaire, contiguë, et globalement extensive, atteignant tout un segment voire tout un lobe.

La distribution périlobulaire traduit une répartition en périphérie du lobule.

Le critère non classable a été utilisé pour les formes frontières où coexistent plusieurs patterns, sans prédominance. Les VD d'aspect micronodulaire diffus ont été cotés comme « non classable ».

3.1.2.2. Distribution des condensations

Pour les condensations, la distribution a été cotée comme homogène, patchy, périlobulaire ou non classable, selon les mêmes critères qu'utilisés précédemment. Le terme de mosaïque n'est habituellement pas été utilisé pour les condensations, l'ensemble des atteintes éparées a été classé comme patchy.

3.1.2.3. Distribution des micronodules

La distribution des micronodules a été définie comme habituellement, centrolobulaire, périlymphatique, hématogène ou non classable :

- Distribution centrolobulaire : Répartition autour des axes bronchiolaires, respectant la périphérie du lobule pulmonaire et l'interface sous-pleurale
- Distribution périlymphatique : Répartition le long des axes lymphatiques, qui correspondent à l'interstitium centrolobulaire, à la périphérie du lobule et aux régions sous-pleurales et scissurales
- Distribution hématogène : Distribution aléatoire, souvent bilatérale et diffuse

3.1.3. Topographie

L'analyse topographique a concerné les lésions de verre dépoli et les condensations.

Le recueil a consisté en une analyse dichotomique :

- Topographies supérieure versus inférieure : définies respectivement par la présence de plus de 50% de l'atteinte lésionnelle au-dessus ou au-dessous, du niveau carénaire
- Topographies centrale versus périphérique : définies par la prédominance lésionnelle en dedans ou en dehors de la ligne de jonction cortico-médullaire du poumon, située à 3 centimètres de l'interface pleurale

La topographie péribronchovasculaire (PBV) correspond à la répartition des lésions le long des axes bronchovasculaires, critère utilisé uniquement pour l'analyse des condensations. Ce critère n'est pas restrictif, une condensation pouvant par exemple être de topographie à la fois centrale et PBV.

3.1.4. Etendue des lésions

L'analyse de l'étendue lésionnelle a concerné le verre dépoli et les condensations, uniquement. Elle a été évaluée selon un grade d'étendue, habituellement utilisé dans les publications d'imageries thoraciques, basé sur une division volumique du poumon en quart :

- Grade 1 : Atteinte de moins de 25%
- Grade 2 : Atteinte de 25 à 50%
- Grade 3 : Atteinte de 50 à 75%
- Grade 4 : Atteinte de plus de 75%

3.1.5. Symétrie

La symétrie est une appréciation subjective désignant une atteinte bilatérale dont la distribution, la topographie et l'étendue lésionnelles sont globalement similaires sur chaque poumon. Ce critère était recueilli pour le verre dépoli et les condensations.

3.1.6. Stadification de Mu

Mu et al. ont créé une classification en 3 stades⁸⁵, selon l'étendue des condensations par rapport aux lésions de VD, au cours d'une PCP dans une population immunodéprimée non VIH:

- **Stade 1** : Atteinte en VD exclusif
- **Stade 2** : Pattern mixte associant lésions de VD et condensations éparses dont l'étendue reste inférieure à celle du VD
- **Stade 3** : Atteinte condensante dont l'étendue prédomine sur celle du VD

L'illustration du stade est donnée en annexe 1.

3.2. Clinico-biologiques

Le score Sequential Organ Failure Assessment (score SOFA), est un score consensuel d'évaluation de la gravité des patients en réanimation, calculé selon la définition reprise dans l'étude de Lambden et al.¹⁵⁶.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) était défini, selon les critères de Berlin, par la présence dans la semaine suivant l'admission en unité de soins intensifs, de l'association d'une hypoxémie aiguë ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg) chez un patient ventilé avec une pression expiratoire positive (PEP) de 5 cmH₂O au moins, ainsi que des condensations parenchymateuses pulmonaires bilatérales non entièrement expliquées par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique¹⁶⁶.

Le profil cellulaire ou formule alvéolaire sur l'analyse du liquide de LBA était défini selon la prédominance d'une population par rapport aux autres. Trois profils cellulaires ont ainsi été rapportés dans notre étude, lymphocytaire, macrophagique ou neutrophilique.

4. Statistiques

Les caractéristiques de la population ont été décrites en utilisant la moyenne $\pm$ écart-type (SD) pour les variables continues (ou l'intervalle de confiance à 95% [IC95%] lorsque cela était approprié) et les proportions pour les variables qualitatives. Les variables continues ont été comparées à l'aide des tests de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis et les variables qualitatives à l'aide du test exact de Fisher ou du Chi 2 avec calcul des rapports de cotes (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95 %. La survie globale au cours du suivi a été évaluée à l'aide des courbes de Kaplan-Meier et des tests du log-rank. Les facteurs associés à la mortalité toutes causes confondues au cours du suivi ont été identifiés par une analyse de régression logistique (hazard ratio), des patients en vie à la fin du suivi par rapport aux patients décédés en cours. Seuls les facteurs atteignant une significativité statistique ($p < 0.05$), avec un maximum de 10 % de données manquantes, ont été inclus dans le modèle multivarié. Lorsqu'une colinéarité entre les covariables était retrouvée, seule la variable ayant l'hazard ratio le plus élevé a été conservée pour l'analyse multivariée.

Les analyses d'efficience entre deux modèles pronostiques ont été réalisées selon le Bayesian information criterion et le C-index.

Résultats

1. Caractéristiques de la population

1.1. Caractéristiques clinico-biologiques

Sur les 4114 échantillons respiratoires testés pendant la période d'étude, 650 patients étaient positifs pour Pj. Sur ces 650 patients, 175 répondaient à nos critères clinico-biologiques de PCP. Les 475 patients restants ont été classés comme ayant une colonisation bronchique par Pj. Parmi les 175 patients, 59 patients ne disposaient pas de TDM thoracique à la phase aiguë, pour 5 patients la TDM disponible avait été réalisée à plus de 10 jours du début de traitement et pour 4 patients la qualité d'examen était jugée trop mauvaise pour analyse, soit 68 patients exclus. Au total 107 patients ont été inclus dans la cohorte (Annexe 2).

Le nombre moyen de patients inclus par année était de 12, le maximum étant atteint pour l'année 2018 avec 24 patients inclus.

Les principales caractéristiques clinico-biologiques de la population sont représentées dans le tableau de l'annexe 3. L'âge moyen était de 57 ans (17-87 ans). Tous les patients étaient immunodéprimés, les hémopathies étant la cause la plus fréquente ($n=41$, 38%), suivi par les maladies systémiques ($n=20$, 19%), les transplantations d'organe solide ($n=19$, 18%), l'infection par le VIH ($n=19$, 18%), puis les cancers solides ($n=12$, 11%). Au total, 77 patients (72 %) étaient sous immunosuppresseurs dont 44 (41%) sous corticothérapie. Dix-neuf patients (18%) étaient sous prophylaxie anti-PCP mais seulement 5 patients étaient compliants au cours des deux derniers mois, avec parmi eux, 4 patients sous aérosols de Pentamidine et 1 patient sous TMP-SMX.

La mise en évidence de Pj a été faite sur l'analyse du liquide de LBA dans 96 cas (90%), par mise en évidence à l'examen direct chez 44 patients et par PCR uniquement pour les 52 autres patients. L'analyse des crachats induits était positive chez 18 patients (17%), à l'examen direct chez 2 patients et par PCR uniquement pour les 16 autres. Une co-infection était retrouvée chez 44 patients (41%), en particulier à CMV chez 15 patients (14%).

Tous les patients ont reçu un traitement anti-PCP, dans la majorité des cas par TMP-SMX (103 patients, 96%), et 51 ont bénéficié d'une corticothérapie adjuvante (48%).

Chez 49 patients (46%), la sévérité de la maladie a nécessité une admission en soins intensifs, et une ventilation mécanique invasive dans 27 cas (25%).

Au total, 32 patients (30%) sont décédés au cours du suivi, dont 20 (19%) au jour 90 (J90).

Dans la population VIH, un seul patient est décédé (5%) au cours du suivi, mais aucun à J90.

Dans la population non VIH, 31 patients sont décédés (35%) au cours du suivi, dont 20 à J90 (23%).

1.2. Caractéristiques radiologiques

Le délai moyen entre la date d'hospitalisation et le scanner était de 3 jours (min-max 0-21 jours). Au total, 21 scanners ont été réalisés après le début du traitement, avec une médiane de 3 jours, une moyenne de 4 jours et un maximum de 10 jours. La qualité était jugée bonne pour 60 patients (56%) et correcte chez 47 patients (44%). La TDM était réalisée pour « recherche d'embolie pulmonaire » chez 17 patients (16%), « recherche de pneumocystose » chez 40 patients (37%) et pour une indication autre du type « exploration d'une dyspnée » chez 45 patients (42%) et pour 5 patients (5%) on ne disposait pas de l'indication.

Les caractéristiques sémiologiques de l'atteinte scanographique sont résumées dans le tableau de l'annexe 4. Tous les patients présentaient des lésions en verre dépoli. La distribution était mosaïque dans 34 cas (32%), patchy dans 35 cas (32%), homogène dans 22 cas (21%), périlobulaire dans 2 cas (2%) et non classable dans 14 cas (13%). Parmi les 14 cas non classables, 7 étaient des formes en VD avec syndrome micronodulaire diffus (4 de distribution périlymphatique, 2 centrolobulaire et une miliaire), 1 était une forme macronodulaire avec halo, et 6 étaient des formes de distribution frontière. La prédominance topographique était supérieure dans 41 cas (38%) et centrale chez 18 patients (17%). L'atteinte était symétrique dans 85 cas (79%). Les formes symétriques à prédominance supérieure et centrale étaient retrouvées chez 7 patients (6%). L'étendue du VD atteignait plus de 50% (grade ≥ 3) du parenchyme pulmonaire chez 74 patients (69%).

Les condensations étaient présentes chez 41 patients (38%). Elles étaient patchy dans 25 cas (61%), homogènes dans 12 cas (29%). La topographie était péribronchovasculaire dans 20 cas (49%). La prédominance était inférieure dans 22 cas (54%) et supérieure dans 9 cas (22%).

En ce qui concerne le stade de Mu, 66 patients (62%) étaient au stade 1, 30 patients (28%) au stade 2, 11 patients (10%) au stade 3, et 2 (2%) étaient inclassables (une forme de condensation périlobulaire diffuse et une forme macronodulaire avec halo).

L'épaississement des SIL était présent chez 56 patients (52%), avec présence de crazy paving dans 21 cas (20%).

Les épanchements pleuraux étaient présents chez 29 patients (27%), les pneumomédiastins chez 2 patients (2%) et les pneumothorax dans un seul cas (1%). Les kystes n'étaient retrouvés que chez 6 patients (6%) dont 3 dans la population VIH (16%) et 3 dans la population non VIH (3%). Il existait des signes de fibrose chez 18 patients (17%). Chez 26 patients (24%) il y avait des micronodules, dans 21 cas centrolobulaires (20%), 4 cas périlymphatiques (4%), et un cas miliaire (1%). Cinq patients présentaient une forme macronodulaire (5%), dont une seule avait un halo (1%).

1.3. Analyse comparative radiologique et cytologique des sous-populations VIH et non VIH

Les analyses comparatives des critères radiologiques et anatomo-pathologiques pour les populations VIH et non VIH sont rapportées dans le tableau de l'annexe 4.

L'atteinte radiologique était globalement homogène entre les deux populations. Il y avait une tendance non significative à une fréquence plus élevée des kystes dans la population VIH (16% contre 3%, $p=0,06$). Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne la présence de condensation.

Sur le plan cytologique, les alvéolites à prédominance macrophagiques étaient significativement plus fréquentes dans la population VIH (69% versus 25% ; $p=0.01$). De la même façon, le taux moyen de macrophages était plus élevé dans la population VIH (63% contre 40% ; $p=0.004$). A l'inverse, la numération lymphocytaire était plus faible dans le groupe VIH (21% contre 42% ; $p=0.015$). Les taux de PNN alvéolaires étaient similaires dans les deux populations (19% vs 19%, $p=1$).

1.4. Corrélation inter-observateur

La corrélation inter-observateur a porté sur l'analyse du verre dépoli (présence ou non), sa distribution, sur l'analyse des condensations (présence ou non) et sur le stade de Mu.

La corrélation était parfaite sur le critère « présence de verre dépoli », ($\kappa=1$), et excellente pour les critères « présence de condensations », $\kappa=0.929$, et « stade », $\kappa=0.927$.

Elle était bonne (« strong agreement ») pour l'analyse de la distribution des lésions de verre dépoli, $\kappa=0.657$. Les erreurs concernaient principalement le critère « non classable », chez les patients porteurs de formes frontières, notamment à propos de la distribution mosaïque.

2. Résultats pronostiques

2.1. Population globale

Les analyses pronostiques ont porté sur l'ensemble des critères radiologiques et le statut VIH avec pour critère de jugement principal la mortalité toute cause confondue au cours du suivi. Les résultats des analyses uni et multivariées sont rapportés dans le tableau de l'annexe 5.

2.1.1. Analyse univariée

Parmi les facteurs radiologiques analysés, cinq étaient significativement associés à la mortalité, sur les analyses univariées :

- La présence de condensation : HR=3.6; IC95% [1.7-7.5]; $p=0.0004$. L'impact pronostique des condensations est représenté par la courbe de survie de la figure 47.
- Une étendue des condensations supérieure à 50% : HR=3.6; IC95% [1.3-10.6]; $p=0.02$
- Le stade de Mu : stade 2 versus 1 (HR=3; IC95% [1.3-6.5]; $p=0.008$) et stade 3 versus 2 (HR=5.7; IC95% [2.2-15]; $p=0.0001$). L'impact pronostique du stade est représenté sur la courbe de survie de la figure 48.
- L'épaississement des septa interlobulaires : HR=3.4; IC95% [1.5-7.5]; $p=0.001$
- La présence d'un épanchement pleural : HR=4.5; IC95% [2.2-9.3]; $p=0.00007$

L'immunosuppression VIH était un facteur protecteur (HR=0.11; [95% CI, [0.01-0.8]; p=0.001).

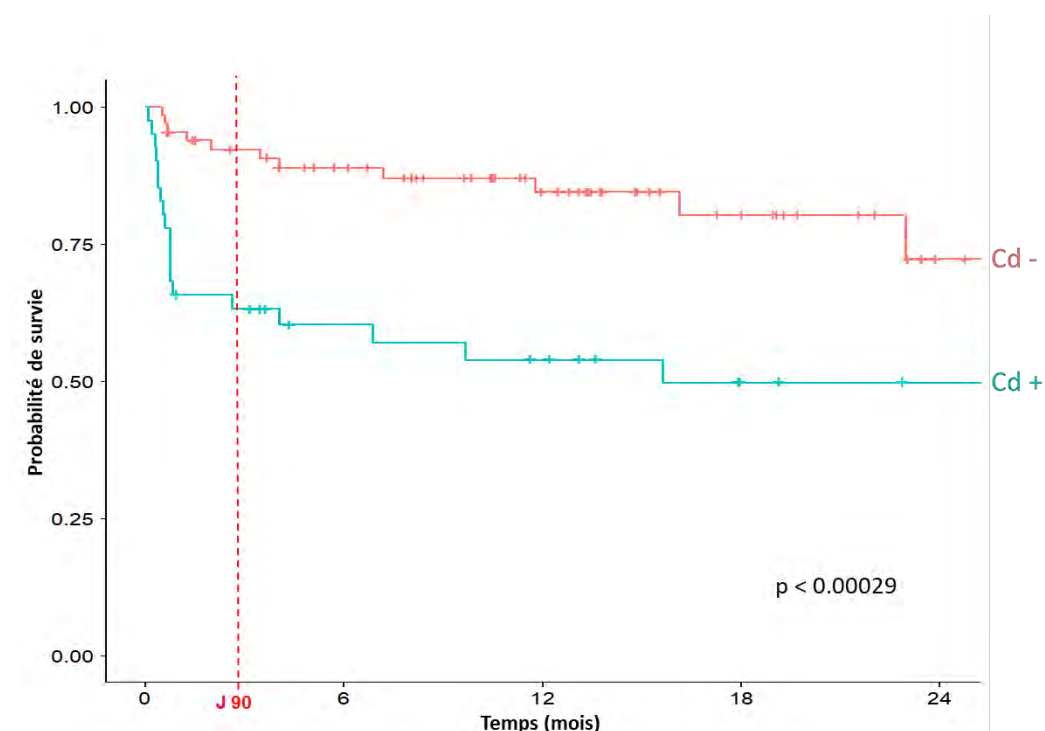


Figure 47 : Courbe de survie en fonction du critère « condensation »

En abscisse, est indiqué le temps avec le jour 90 (trait en pointillé) ; la courbe rouge représente les patients sans condensation et la courbe bleue, ceux avec condensations.

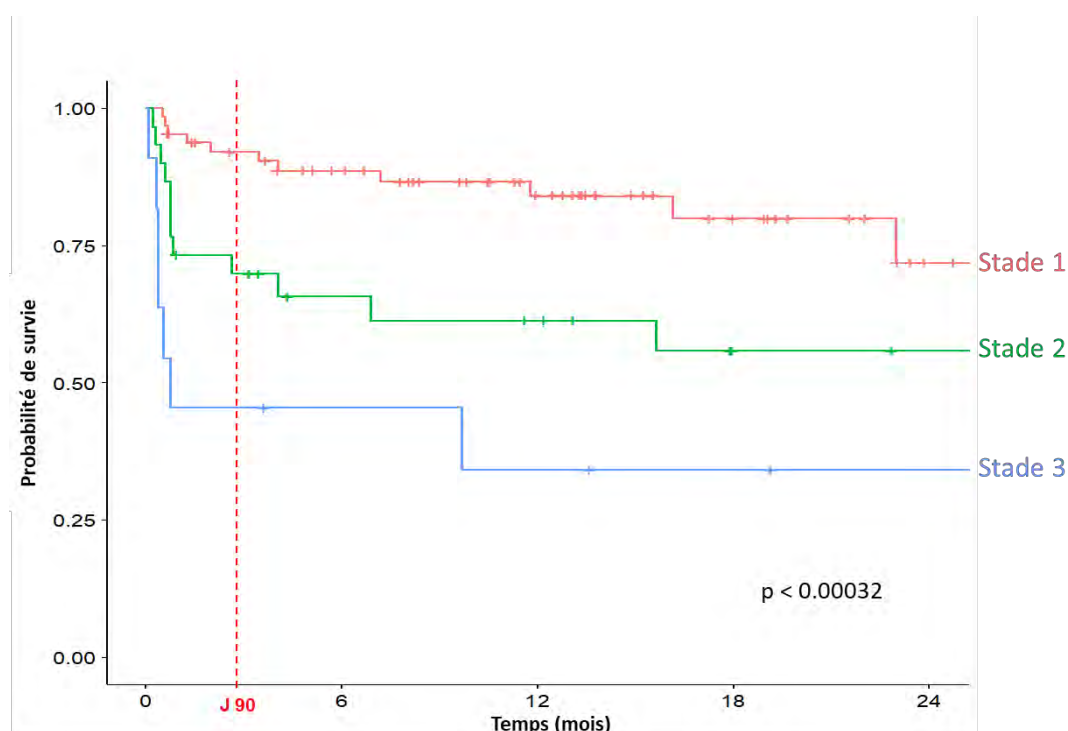


Figure 48 : Courbe de survie selon le stade de Mu

En abscisse est indiqué le temps avec le jour 90 (trait en pointillé) ; Les stades 1, 2 et 3 sont respectivement représentés par les courbes rouge, verte puis bleue.

2.1.2. Analyse multivariée

Les associations significatives de l'analyse multivariée sont représentées dans le tableau de l'annexe 5.

En analyse multivariée, deux facteurs étaient indépendamment associés à la mortalité globale, l'épaississement des SIL (HR=1.5; IC95% [1.1-5.7]; $p=0.03$), et la présence d'un épanchement pleural (HR=3.9; IC95% [1.8-8.5]; $p=0.0005$). Nous avons ainsi créé un score combiné, coté de 0 à 2, avec 1 point pour chaque item « épaississement des SIL » et « épanchement pleural ». L'analyse de survie a montré que le pronostic était d'autant moins bon avec l'élévation du score. La courbe de survie correspondante est représentée par la figure 49.

Le stade de Mu était également un facteur indépendamment associé à la mortalité sur l'analyse multivariée. Cependant il existait une forte colinéarité entre le stade de Mu et l'épaississement des SIL ou la présence d'un épanchement pleural. Les stades 2 et 3 sont associés à plus d'épaississement des SIL (76% versus 38%, $p=0.0002$) et d'épanchement pleuraux (51% versus 13%, $p=0.00002$) que les stades 1. L'analyse d'efficacité pronostique entre le stade de Mu et notre score combiné a montré que ce-dernier était le plus discriminant.

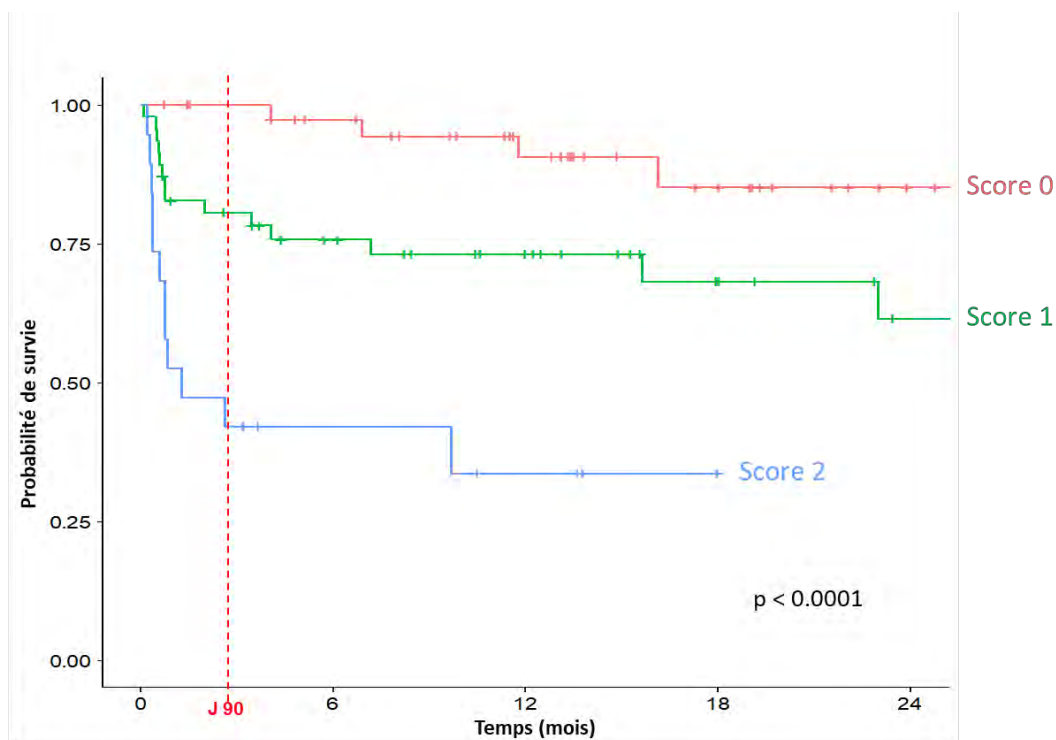


Figure 49 : Courbe de survie selon le score combiné

En abscisse est indiqué le temps avec le jour 90 (trait en pointillé) ; Les scores 0, 1 et 2 sont respectivement représentés par les courbes rouge, verte puis bleue

Le score est calculé selon la présence des critères « pleurésie » et « SIL », avec un point pour chaque critère

2.2. Population non VIH

Dans le sous-groupe des patients immunodéprimés non VIH, des résultats similaires ont été obtenus sur les analyses uni et multivariées, représentés dans le tableau de l'annexe 6. En outre, la topographie centrale du verre dépoli et des condensations était associée à la mortalité, HR=2.6; IC95% [1.12-5.9]; $p=0.02$ et HR=8.1; IC95% [2.6-25]; $p=0.002$, respectivement sur l'analyse univariée.

Les deux seuls facteurs indépendamment associés à une surmortalité étaient également l'épaississement des SIL (HR=2.5; IC95% [1.1-5.7]; $p=0.03$) et l'épanchement pleural (HR=3.9; IC95% [1.8-8.5]; $p=0.0005$). Les résultats sont rapportés dans le tableau, en annexe 6.

3. Influence des facteurs pronostiques radiologiques sur les paramètres clinico-biologiques et anatomo-pathologiques

Le taux de PNN alvéolaires était plus élevé en présence de condensations, (29.3% contre 12.1%, $p=0.001$) ou d'un épaississement des SIL, (26.6% contre 9.6%, $p=0.0001$). Mais, il n'existait pas de différence significative en cas d'épanchement pleural.

Les patients du stade 1 de Mu (VD exclusif) présentaient plus d'alvéolite à prédominance lymphocytaire (OR=5; IC95% [1.8-13.8]; $p=0.001$). De la même façon le taux de lymphocytes alvéolaires était plus élevé dans cette population (45.7% contre 27%, $p=0.005$).

L'albuminémie était significativement plus faible en cas d'épanchement pleural (26.5 mg/L contre 28.4 mg/L, $p=0.033$), mais sans différence significative en cas d'épaississement des SIL.

Il y avait plus de SDRA en cas de présence de condensations (OR=4.1; IC95% [1.7-9.4]; $p=0.0008$), d'épaississement des SIL (OR=2.6; IC95% [1.2-6]; $p=0.019$) ou d'épanchement pleural (OR = 5.1; IC95% [1.9-13.2]; $p=0.0005$). Le nombre de SDRA était également d'autant plus important que le stade de Mu était élevé :

- Stade 3 versus 2 : OR = 9.3; IC95% [1.1-82.6]; $p=0.022$
- Stade 2 versus 1 : OR = 2.5; IC95% [1-6.2]; $p=0.047$

L'ensemble de ces résultats sont rapportés dans l'annexe 7.

Discussion

A notre connaissance, cette étude est la plus large cohorte d'analyse pronostique radiologique, ce qui renforce la valeur des résultats.

1. Facteurs pronostiques

1.1. Analyse multivariée

Dans notre étude, la présence d'un épaissement des SIL et d'un épanchement pleural, sont les deux critères indépendamment associés à la mortalité sur l'analyse multivariée à la fois dans la population globale et dans le sous-groupe des patients non VIH.

1.1.1. Epanchement pleural

C'est la première étude à montrer l'association entre la présence d'un épanchement pleural et la mortalité, au cours d'un épisode de PCP. L'épanchement pleural est habituellement rare au cours d'une PCP, retrouvé dans moins de 5% des cas⁷⁷. La proportion des pleurésies dans notre étude est nettement plus élevée (27%), mais reste comparable à l'étude de Mu et al.⁸⁵. Son origine physiopathologique est probablement multifactorielle. On a retrouvé une association significative entre la présence d'une pleurésie, celle d'une hypoalbuminémie et celle d'un SDRA. Le SDRA est la condition clinique reflétant les lésions de dommages alvéolaires diffus, associées à une importante fuite protéique vers le secteur alvéolo-interstitiel. Ceci explique les hypoalbuminémies souvent observées au cours des SDRA, qui, en abaissant la pression oncotique, favorise une fuite transsudative vers les séreuses^{167,168}. Cet œdème interstitiel secondaire aux dommages alvéolaires augmente le gradient de pression entre l'interstitium et l'espace pleural, et favorise ainsi le passage de liquide à travers la plèvre viscérale, dans un mécanisme similaire à celui des pleurésies parapneumoniques¹⁶⁹. Aussi, l'augmentation de la masse pulmonaire au cours d'un SDRA favorise les atelectasies de déclivité, responsables d'une diminution de la pression intra-pleurale et donc d'une transsudation liquidienne¹⁶⁷. Enfin, une défaillance cardiaque gauche est une cause classique d'épanchement pleural bilatéral¹²⁶, favorisée au cours des PCP

graves par l'hypoxémie et un remplissage vasculaire excessif. Pour mémoire, les véritables pneumocystoses pleurales sont anecdotiques, et décrites uniquement chez le patient VIH¹⁷⁰. La présence d'un épanchement au sein de l'espace pleural augmente la pression transmurale diminuant ainsi la compliance pulmonaire. Ce phénomène, associé à l'œdème pulmonaire et le décubitus dorsal, aggrave les atélectasies déclives, diminuant la surface d'échange gazeux¹⁷¹. De plus, l'altération de la compliance pulmonaire nécessite une adaptation des paramètres ventilatoires chez le patient intubé, et notamment une augmentation de la pression expiratoire positive, exposant à un risque de barotraumatisme plus élevé¹⁶⁷. L'ensemble de ces facteurs pourrait contribuer à la surmortalité associée aux épanchements pleuraux dans notre étude. Plusieurs études ont, par ailleurs, montré une association pronostique entre les épanchements pleuraux et la mortalité au cours pneumopathies infectieuses d'étiologies différentes^{172,173}.

1.1.2. Épaississement des septa interlobulaires

Notre étude est également la première à montrer une association indépendante entre la présence d'un épaississement des SIL et la mortalité. Les septa interlobulaires correspondent aux cloisons qui séparent les lobules pulmonaires secondaires. Ils contiennent des veinules pulmonaires, des vaisseaux lymphatiques et de la matrice extracellulaire (interstitium)⁹⁸. Leur visualisation en TDM thoracique traduit un épaississement pathologique⁹⁸. Ils ont déjà été décrits au cours des PCP, leur origine étant probablement multifactorielle^{84,89}. Dans notre étude, il existait une association entre l'épaississement des SIL, la présence d'un SDRA et l'élévation du taux de PNN alvéolaire. L'épaississement des SIL serait donc un marqueur de l'inflammation^{59,70} et des lésions de DAD. L'œdème interstitiel induit par l'inflammation alvéolo-capillaire est initialement résorbé par le réseau lymphatique des espaces interlobulaires dont les canaux se dilatent. Lorsque les capacités de résorption lymphatique sont dépassées, de l'œdème s'accumule dans les espaces interlobulaires, expliquant l'épaississement des SIL¹⁷⁴. Aussi, une surcharge cardiaque gauche est parfois associée aux PCP graves, et l'hyperpression veineuse pulmonaire résultante, entraîne une transsudation dans les espaces interlobulaires, responsable d'un épaississement des SIL. La topographie des SIL est alors habituellement apicale¹²⁶. Par ailleurs, l'épaississement des SIL peut traduire l'existence de remaniements fibreux interstitiels à la phase résolutive de l'infection ou lors

de la phase fibro-proliférative du DAD^{105,175}, comme le suggère la coexistence de SIL épaissis et de distorsion lobulaire dans certaines de nos observations.

Une autre explication à l'épaississement des SIL serait l'accumulation de matériel intra-alvéolaire à la périphérie du lobule, de façon similaire à ce qui est observé au cours du processus de détersion des hémorragies intra-alvéolaires¹⁷⁶. Cependant, un tel pattern histologique n'a, à notre connaissance, pas été décrit au cours de la PCP, et ne semble pas être le reflet des modifications alvéolo-interstitielles induites par la réponse inflammatoire.

Récemment Kumagai et al. ont montré, sur un échantillon de patients non VIH, une association indépendante entre la présence de crazy paving et la mortalité⁸⁰. Le crazy paving est l'association de verre dépoli, réticulations intralobulaires et épaississement des SIL, et est habituellement retrouvé à une phase plus avancée de la maladie^{44,97}. Dans notre étude nous ne retrouvons qu'une association faiblement significative entre le crazy paving et la mortalité, uniquement sur l'analyse univariée dans population non VIH. Ce résultat peut s'expliquer par un manque de puissance lié au faible nombre de patients présentant du crazy paving, mesuré à 17% dans notre sous-groupe non VIH contre 48% dans la population de Kumagai et al.⁸⁰.

L'épaississement des SIL pourrait être ainsi un marqueur plus précoce et plus sensible de sévérité d'une PCP.

1.1.3. Score combiné

Nous avons créé un score combiné, coté de 0 à 2, avec un point pour chaque critère parmi « épaississement des SIL » et « épanchement pleural ». L'analyse d'efficacité pronostique a confirmé que ce score était un modèle statistique plus performant que le stade de Mu.

Par ailleurs, ce score est composé de deux critères simples à recueillir et semble facilement applicable en pratique courante.

1.2. Analyse univariée

1.2.1. Condensations

La présence de condensations était associée à la mortalité en analyse univariée, ce qui est concordant avec plusieurs études antérieures chez le patient non VIH^{81,85}. Les condensations sont associées à une forme plus sévère de la maladie, caractérisée par une inflammation

alvéolaire marquée et des lésions de dommages alvéolo-capillaires responsables d'un œdème exsudatif⁸¹. Notre étude est la première à notre connaissance à confirmer une association entre la présence de condensations et l'élévation du taux de PNN alvéolaires qui est un marqueur désormais admis de l'inflammation alvéolaire^{59,177}.

Nous avons retrouvé une association significative entre la présence de condensations et celle d'un SDRA, ce qui soutient l'hypothèse de Akiyama et al. où les condensations seraient le reflet des lésions de DAD⁸¹.

La stadification issue de l'étude de Mu et al. permet une évaluation quantitative de l'étendue des condensations, par rapport à celle du verre dépoli⁸⁵. Nos analyses de survie confirment la valeur pronostique de cette stadification. Elle illustre en effet l'étendue des dommages alvéolaires, responsables d'une diminution de la surface d'échange gazeux et par extension de la sévérité de l'insuffisance respiratoire. Mu et al. avaient par ailleurs souligné que de nombreux patients du stade 3 présentaient un SDRA⁸⁵. Dans notre étude, les patients du stade 3 ont plus de SDRA que ceux du stade 2, ce qui corrobore son hypothèse.

1.2.2. Stade 1 de Mu et alvéolite lymphocytaire

Le stade 1 de Mu, correspondant aux atteintes avec verre dépoli exclusif, était significativement associé à la présence d'une alvéolite à prédominance lymphocytaire. Ce résultat corrobore celui de l'étude de Gaborit et al. où la présence d'une alvéolite lymphocytaire était un facteur protecteur sur la mortalité¹⁴⁸. La réponse immune lymphocytaire est rapidement mise en jeu suite à l'interaction du pneumocyste avec les cellules alvéolaires et les macrophages. La sécrétion de diverses cytokines comme l'IL-1 et le TNF α et de chémokines comme la lymphotactine induisent la migration alvéolaire et l'activation lymphocytaire, indispensables pour l'élimination du pathogène^{58,67}. La présence d'une alvéolite à prédominance lymphocytaire pourrait ainsi être le reflet d'une réponse immunitaire efficace. Plus particulièrement, le recrutement de la sous-population T CD4 serait nécessaire pour contrôler la charge fongique⁶⁷. Les lésions de verre dépoli sont dans ce contexte expliquées par la coexistence intra-alvéolaire, de cellules immunes, de mucus et du pathogène⁸⁹.

Par ailleurs, ni la distribution ni même l'étendue des lésions de verre dépoli, n'étaient associées à une issue défavorable dans notre étude. Ce résultat suggère une nouvelle fois que les lésions de VD reflètent une forme précoce de la maladie, où la paroi alvéolo-

capillaire reste globalement intègre, et dont l'atteinte est rapidement réversible après mise sous traitement⁸⁵.

1.2.3. Statut VIH

Le statut VIH était associé à une issue favorable dans notre étude, avec une mortalité globale plus basse que dans la population non VIH (5% contre 23%), et sans aucun décès au jour 90. Le pronostic favorable du statut VIH a été rapporté de nombreuses fois^{44,140}. La réponse inflammatoire y serait prolongée mais plus modérée^{44,70}. Dans notre étude, le taux moyen de PNN alvéolaire chez les patients VIH était de 19% et ne diffèrait pas de celui de la population non VIH. Ce résultat est contradictoire avec celui de Limper et al. qui retrouvait une différence significative entre les taux de PNN alvéolaires des patients VIH et non VIH (2.3% contre 18.5%)⁷⁰. Toutefois, Azoulay et al. retrouvaient un taux de PNN alvéolaire comparable (16,5%) au nôtre dans leur étude chez le patient VIH¹⁷⁷.

Par ailleurs, les profils alvéolaires à prédominance macrophagique étaient nettement plus représentés chez les patients VIH (69% des patients contre 25% chez les non VIH). Une observation similaire a été rapportée dans la série de Limper et al.⁷⁰. L'augmentation du pool de macrophages alvéolaires était associée à une meilleure survie dans la population VIH¹⁷⁸. Ils sont en effet les effecteurs immunitaires indispensables dans l'élimination du pathogène. Cependant leur taux est habituellement abaissé, conséquence d'une part de la toxicité directe du pneumocyste et du recrutement d'autres effecteurs immunitaires (lymphocytes et PNN)⁶⁷. Notre résultat reste toutefois d'interprétation limitée en l'absence de recueil de la numération macrophagique absolue.

2. Présentation tomодensitométrique de la PCP

2.1. Population globale

Le diagnostic précoce d'une PCP et la mise sous traitement efficace sont deux éléments ayant un impact pronostique important⁷². L'apport diagnostique tomодensitométrique a donc une place centrale devant toute suspicion de PCP. La connaissance des diverses atteintes scanographiques est ainsi primordiale.

Tous nos patients présentaient des lésions en verre dépoli et la majorité (69%) avait une atteinte extensive, comme rapporté par Kanne et al.⁹⁷. Mais les topographies classiques à prédominance supérieure et/ou centrale⁸⁹ n'étaient pas majoritaires, observées dans seulement 40% et 20% des cas, respectivement. Une distribution mosaïque du verre dépoli était retrouvée dans 30% des cas, légèrement moins fréquente que ce qui a pu être rapporté^{79,80}. Cela s'explique probablement par le fait que la plupart des études ne prennent pas en compte la distribution « patchy », classant ainsi toutes les formes éparées de VD en distribution mosaïque.

La proportion de condensations dans la sous-population non VIH était de 40%, globalement similaire à celle décrite dans d'autres études^{79,80}. Dans la sous population VIH+ par contre, les condensations étaient présentes chez 32% des patients, ce qui nettement supérieur à ce qui est rapporté habituellement⁹⁹. Les condensations prédominaient dans les régions inférieures dans la moitié des cas.

La présence de crazy paving était nettement moins fréquente dans notre population (20% des cas), et notamment non VIH (17%), que dans celle des séries de Kumagai⁸⁰ et de Kunihiro⁸⁸. Cela peut s'expliquer par une divergence dans la définition du crazy paving, Kunihiro le positivant dès lors que coexistaient verre dépoli, SIL et/ou réticulations intralobulaires et non pas l'association stricte des trois éléments.

Parmi les aspects atypiques, des stigmates de fibrose étaient présents chez 18% des patients. Les distorsions parenchymateuses sont fréquentes au cours de l'évolution d'une PCP et sont probablement liées à la formation d'amas de fibroblastes et de fibrine intra-alvéolaires et parfois interstitiels, suite à l'altération de la paroi alvéolo-capillaire^{79,105}. La découverte d'une atteinte parenchymateuse d'allure fibrosante lors du bilan diagnostique d'une pneumopathie fébrile chez le patient immunodéprimé, doit faire rechercher une PCP⁷⁹. Les atteintes périlobulaires sont rares (2% dans notre série) et peu rapportées dans la littérature, possiblement liées avec l'organisation périlobulaire au cours de la phase fibroproliférative d'un DAD¹⁰⁵ ou à la présence de lésions de pneumopathie organisée secondaire^{104,179}. La présence de micronodules a été retrouvée chez 25% des patients, de distribution préférentiellement centrolobulaire, comparable à ce qui a été décrit⁸⁰. Ils sont d'interprétation difficile, et posent un problème de diagnostic différentiel avec les co-infections notamment bactériennes ou virales^{80,95,97,118}. Un aspect de miliaire était retrouvé chez un seul patient, forme rare et déjà rapportées^{111,112}. Par ailleurs, notre étude rapporte pour la première fois une distribution périlymphatique de micronodules au cours de la PCP,

retrouvée chez 4 patients (4%) (Annexe 8). Ce type d'atteinte pourrait s'expliquer par une réaction granulomateuse périlymphatique. Cependant, nous ne disposons pas de confirmation anatomo-pathologique. Cinq patients (5%) présentaient une forme macronodulaire dont l'aspect était comparable aux formes de pneumocystose granulomateuse décrite jusqu'alors, avec une prévalence de 5%^{96,97}. Chez un seul patient, les nodules présentaient un halo périphérique de verre dépoli. Ces formes posent un problème de diagnostic différentiel avec les infections fongiques invasives, notamment lorsque coexiste une forte neutropénie (patient en péri-greffe de CSH, et au cours des fortes chimiothérapies)⁵².

2.2. Analyse comparative entre les populations VIH et non VIH

La comparaison des atteintes radiologiques entre les populations VIH et non VIH, a montré une globale homogénéité des groupes, notamment en ce qui concerne l'étendue du verre dépoli, la présence de condensation ou de micronodules, contrairement aux précédentes publications^{44,86,97,99}. Les patients VIH ont une tendance non significative à présenter plus de kystes, 16% contre 3%. Cette proportion reste toutefois nettement inférieure aux 56% de la série de Hardak et al.⁹⁹. La formation des kystes serait due à une inflammation pulmonaire prolongée, responsable de destruction alvéolaire, et serait plus fréquemment observée chez le patient VIH du fait d'un délai plus long entre le début de la maladie et le diagnostic⁸⁹.

Limites

Malgré une inclusion prospective des patients, le recueil de données radiologiques a été réalisé rétrospectivement, avec toutefois un respect de l'aveugle sur le devenir des patients. Notre population présentait un effectif important, en comparaison aux précédentes études radiologiques sur la pneumocystose pulmonaire, mais restait monocentrique. En outre, l'effectif de la sous-population VIH était faible, 19 patients contre 88 patients, à l'origine de possible biais dans l'analyse comparative des deux populations.

La corrélation inter-observateur était moyenne ($\kappa = 0.657$) en ce qui concerne la distribution des lésions de verre dépoli, mais ce critère n'a pas d'incidence pronostique. La corrélation inter-observateur n'a pas été réalisée pour l'ensemble des critères radiologiques analysés et n'a notamment pas été évaluée sur les critères « épanchement pleural » et « épaissement des septa interlobulaires », qui constituent notre score pronostique combiné. Cependant ces deux critères sont de diagnostic aisé et peu soumis à l'expérience du radiologue.

Dans le sous-groupe des patients VIH, le décès est survenu chez un seul patient, et à distance de l'épisode, au-delà du jour 90, ce qui ne permet pas d'extrapoler nos résultats dans cette population. Cependant, il est désormais bien connu qu'une pneumocystose chez le patient VIH est de bon pronostique, avec une mortalité en moyenne de 10%⁴⁴, contre 5% dans notre étude. Par ailleurs, nos résultats se confirment dans le sous-groupe des patients non VIH, mais avec un biais supplémentaire lié à l'analyse en sous-groupe.

Conclusion

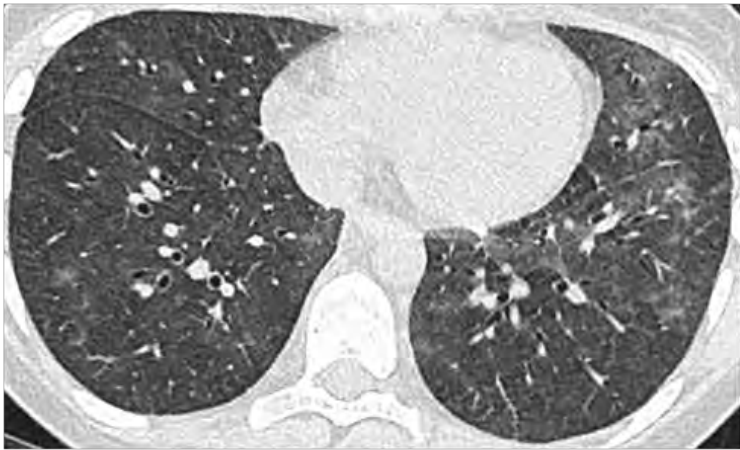
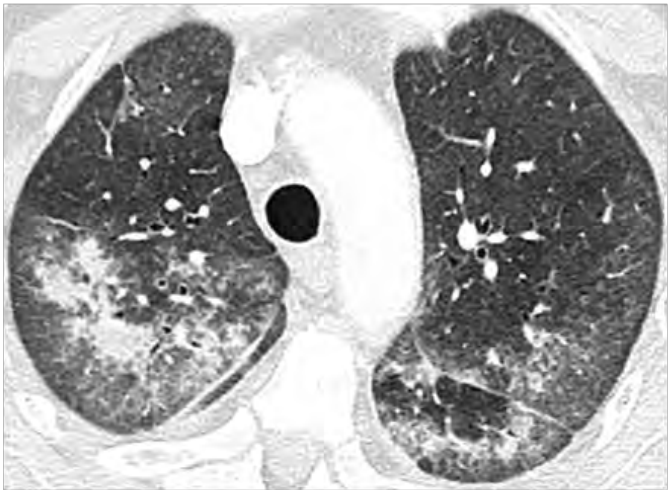
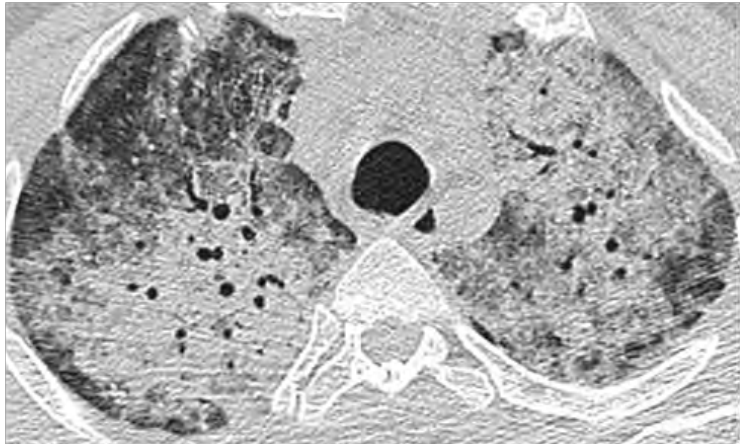
La pneumocystose pulmonaire reste de nos jours une pneumopathie opportuniste grave notamment dans la population immunodéprimée non VIH, dont la mortalité s'élève entre 30 et 40%. La sévérité de l'affection est liée à une réaction inflammatoire exacerbée. Le diagnostic et la mise sous traitement précoces sont deux facteurs pronostiques essentiels.

Notre étude, qui à notre connaissance est l'une des plus larges cohortes d'analyse radiologique des pneumocystoses pulmonaires, a permis une analyse sémiologique exhaustive des différentes présentations de la PCP. Le verre dépoli reste l'élément sémiologique systématiquement retrouvé. Des formes non décrites jusqu'alors, comme les atteintes micronodulaires de distribution périlymphatique ont été observées.

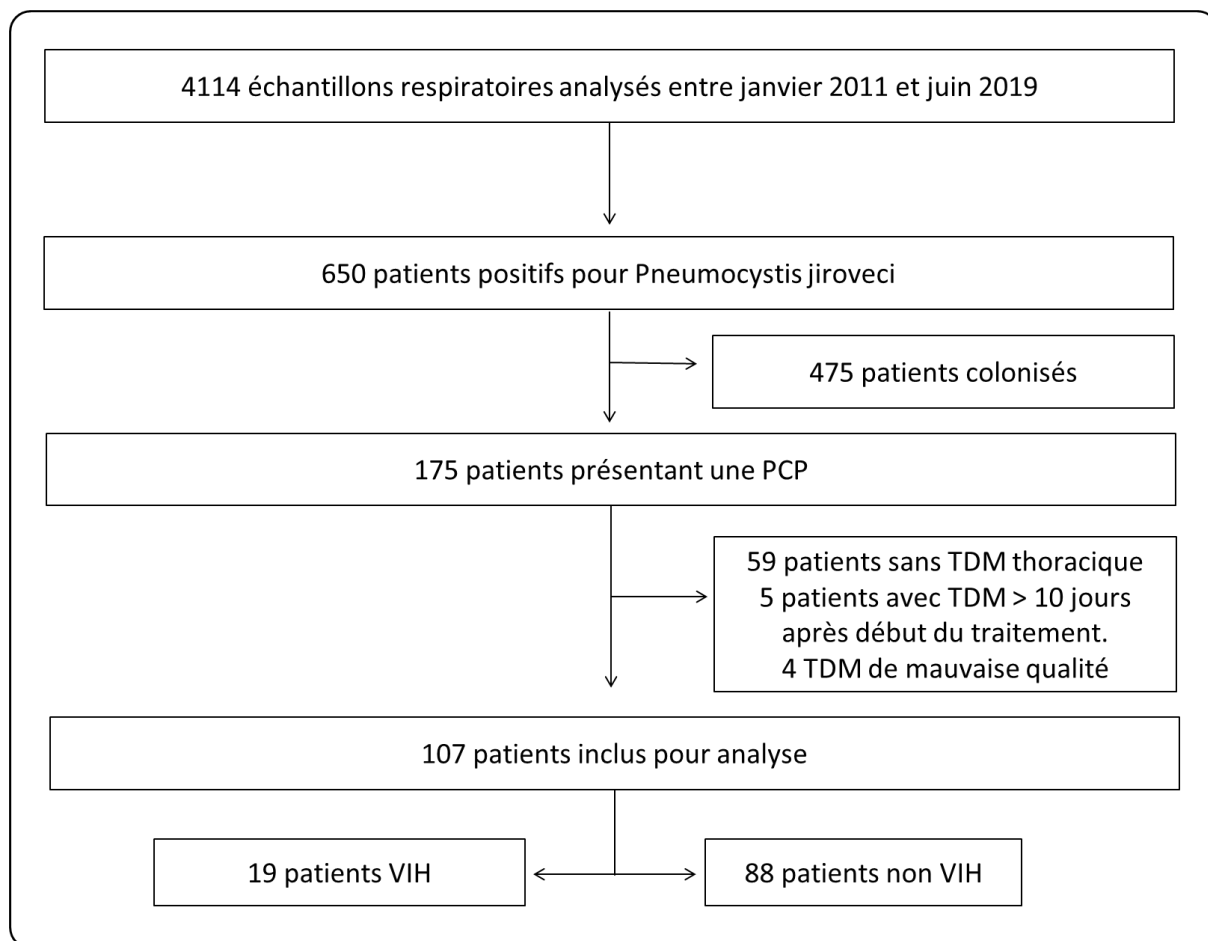
Dans notre étude à large effectif, nous confirmons les résultats pronostiques de la stadification de Mu et al., avec une excellente corrélation inter-observateur. L'alvéolite à prédominance lymphocytaire est associée aux stades 1 de Mu et semble être le reflet d'une réponse immune à médiation cellulaire efficace.

La présence d'un épaississement des septa interlobulaires et d'un épanchement pleural sont deux facteurs radiologiques indépendamment associés à une surmortalité. Ces deux critères ont permis l'élaboration d'un score dont l'efficacité pronostique paraît même supérieure à celle du stade de Mu. Ce score combiné pourra faire l'objet d'une confirmation au sein d'une autre cohorte distincte.

Annexes

	Stade 1
	Stade 2
	Stade 3

Annexe 1. Illustration des stades tomodensitométriques selon Mu et al.⁸⁵
Iconographie issue de notre population



Annexe 2. Diagramme de flux

PCP = Pneumocystose pulmonaire ; TDM = Tomodensitométrie ; VIH = Virus de l'immunodéficience humaine

Critères	Patients de la cohorte n = 107
Age, années, moyenne $\pm$ SD	57 $\pm$ 17
Sexe	
Hommes, n (%)	66 (62)
Femmes, n (%)	41 (48)
Cause d'immunodépression ^a	
VIH, n (%)	19 (18)
Non VIH, n (%)	88 (82)
Hémopathies, n (%)	41 (38)
Maladies systémiques, n (%)	20 (19)
TOS, n (%)	19 (18)
Cancers solides, n (%)	12 (11)
M+, n (%)	9 (8)
TTT immunosuppresseur, n (%)	77 (72)
Corticothérapie, n (%)	44 (41)
Prophylaxie, n (%)	19 (18)
SOFA, moyenne $\pm$ SD	3 $\pm$ 3
Résultats biologiques, moyenne $\pm$ SD	
Leucocytes, nb/ml	11,4 $\pm$ 21,5
Lymphocytes, nb/ml	3,2 $\pm$ 16,5
LDH, UI/L	433 $\pm$ 393
Albuminémie, g/L	27,4 $\pm$ 6,1
CRP, mg/L	117 $\pm$ 95
PaO ₂ /FiO ₂	171 $\pm$ 119
Mise en évidence de Pj	
Crachats, n (%)	18 (17)
Visible à l'ED, n (%)	2 (2)
PCR +, n (%)	17 (16)
LBA, n (%)	96 (90)
Visible à l'ED, n (%)	44 (41)
PCR +, n (%)	91 (85)
Co-infection pulmonaire	44 (41)
CMV	15 (14)
Traitement anti-PCP, n (%) ^b	107 (100)
TMP-SMX, n (%)	103 (96)
Atovaquone, n (%)	22 (20)
Pentamidive IV, n (%)	3 (3)
Corticothérapie adjuvante, n (%)	51 (48)
SDRA, n (%)	43 (40)
VIH	5 (26)
Non VIH	38 (43)
Admission en soins intensifs, n (%)	49 (46)
Support ventilatoire, n (%)	31 (29)
Non invasif	4 (4)
Invasif	27 (25)
Mortalité globale, n (%)	32 (30)
VIH	1 (5)
Non VIH	31 (35)
Mortalité J90, n (%)	20 (19)
VIH	0 (0)
Non VIH	20 (23)

Annexe 3. Caractéristiques clinico-biologiques des patients

VIH, Virus de l'immunodéficience humaine ; M+, Présence de métastases ; TOS, Transplantation d'organes solides ; TTT, Traitement ; SOFA, Score SOFA au jour 1 ; LDH, Lactate Deshydrogenase ; CRP, C-Reactive protein ; ED, Examen direct ; PCR, Polymerase Chain Reaction, LBA, Lavage bronchioalvéolaire ; IFI, Infection fongique invasive ; PCP, Pneumocystose pulmonaire ; IV, Intra-veineux ; TMP-SMX, Triméthoprime-Sulfaméthoxazole ; J90, Jour 90

^aLa somme est supérieure à 100% car certains patients cumulent plusieurs causes d'immunosuppression.

^b Le total dépasse 100%, car certains patients cumulent plusieurs traitements.

	Globale N (%), n=107	VIH N (%), n=88	Non VIH N (%), n=19	p-value
VERRE DEPOLI				
Présence	107 (100)	88 (100)	19 (100)	
Distribution				0.14
Homogène	22 (21)	15 (17)	7 (37)	
Mosaïque	34 (32)	31 (35)	3 (16)	
Patchy	35 (32)	29 (33)	6 (32)	
Périlobulaire	2 (2)	1 (1)	1 (5)	
Non classable	14 (13)	12 (14)	2 (10)	
Topographie				1
Inférieure	13 (12)	11 (12)	2 (10)	
Supérieure	41 (38)	34 (39)	7 (37)	
Indifférenciée	53 (50)	43 (49)	10 (53)	
Topographie				0.82
Centrale	18 (17)	15 (17)	3 (16)	
Périphérique	8 (7)	6 (7)	2 (10)	
Indifférenciée	81 (76)	67 (76)	14 (74)	
Atteinte bilatérale	103 (96)	84 (96)	19 (100)	1
Atteinte symétrique	85 (79)	68 (77)	17 (90)	0.35
Grade d'étendue				0.18
1	11 (10)	11 (12)	0 (0)	
2	22 (21)	18 (21)	4 (21)	
3	42 (39)	36 (41)	6 (32)	
4	32 (30)	23 (26)	9 (47)	
CONDENSATIONS				
Présence	41 (38)	35 (40)	6 (32)	0.61
Distribution				0.1
Patchy	25 (61)	23 (66)	2 (33)	
Homogène	12 (29)	8 (23)	4 (67)	
Périlobulaire	1 (2.5)	1 (3)	0 (0)	
Non classable	3 (7.5)	3(8)	0 (0)	
Topographie PBV	20 (49)	17 (49)	3 (50)	1.0
Topographie				0.44
Inférieure	22 (54)	18 (51)	4 (67)	
Supérieure	9 (22)	7 (20)	2 (33)	
Indifférenciée	10 (24)	10 (29)	0	
Topographie				0.69
Centrale	9 (22)	7 (20)	2 (33)	
Périphérique	6 (15)	5 (14)	1 (17)	
Indifférenciée	26 (63)	23 (66)	3 (50)	
Atteinte bilatérale	33 (80)	27 (77)	6 (100)	0,32
Atteinte symétrique	25 (23)	19 (54)	6 (100)	0.06

Grade d'étendue				0.64
1	24 (58)	21 (60)	3 (50)	
2	11 (27)	8 (23)	3 (50)	
3	6 (15)	6 (17)	0 (0)	
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
AUTRES CRITERES RADIOLOGIQUES				
Stade de Mu				0.8
1	66 (62)	53 (60)	13 (68)	
2	30 (28)	25 (28)	5 (26)	
3	11 (10)	10 (12)	1 (6)	
Crazy paving	21 (20)	15 (17)	6 (32)	0.2
Kystes	6 (6)	3 (3)	3 (16)	0.06
Atteinte bronchique	32 (30)	26 (29)	6 (32)	1
Epaississement SIL	56 (52)	48 (54)	8 (42)	0.44
Fibrose	18 (17)	16 (18)	2 (10)	0.5
Micronodules	26 (24)	22 (25)	4 (22)	1
Nodules	5 (5)	4 (5)	1 (5)	1
Pleurésie	29 (27)	27 (31)	2 (10)	0.09
Pneumomédiastin/PTX	2 (2)	2 (2%)	0	0.5
ADP	26 (24)	21 (24)	5 (26)	0.78
ANATOMO-PATHOLOGIE				
Profil du LBA				0.01
Macrophagique	26 (33)	17 (25)	9 (69)	
Lymphocytaire	33 (41)	31 (46)	2 (15)	
Neutrophilique	21 (26)	19 (28)	2 (15)	
Formule LBA, $m \pm SD$				
Lymphocytes	39 $\pm$ 28	42 $\pm$ 28	21 $\pm$ 18	0.015
Macrophages	44 $\pm$ 26	40 $\pm$ 25	63 $\pm$ 23	0.004
PNN	19 $\pm$ 23	19 $\pm$ 22	19 $\pm$ 27	1

Annexe 4. Caractéristiques radiologiques et anatomo-pathologiques de la population

PBV : Péribronchovasculaire ; SIL : Septa interlobulaires ; LBA : Lavage bronchioloalvéolaire ; ADP : Adénopathies ; PNN : Polynucléaires Neutrophiles ; m : moyenne ; SD : Ecart-type ; PTX : Pneumothorax

	Univariée			Multivariée		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
VERRE DEPOLI						
Distribution			0.52			
Topographie			0.6			
Supérieure						
Inférieure						
Indifférenciée	Réf					
Topographie			0.04			
Centrale	2.5	1.2-5.6	0.02			
Périphérique	0.4	0.05-3	0.37			
Indifférenciée	Réf					
Grade d'étendue			0.75			
CONDENSATION						
Présence	3.6	1.7-7.5	0.0004			
Distribution	1.17	0.5-2.9	0.74			
Topographie PBV	1.7	0.7-4	0.24			
Topographie			0.88			
Inférieure						
Supérieure						
Indifférenciée	Réf					
Topographie			0.13			
Centrale						
Périphérique						
Indifférenciée	Réf					
Atteinte bilatérale	1.2	0.4-3.7	0.7			
Grade d'étendue			0.016			
1	Réf					
2	0.4	0.1-1.5	0.2			
3	3.6	1.3-10.6	0.02			
AUTRES CRITERES						
Stade de Mu			0.001			
1	Réf					
2	3	1.3-6.5	0.008			
3	5.7	2.2-15	0.0004			
Crazy paving	1.6	0.7-3.5	0.24			
Kystes	0.74	0.1-5.4	0.76			
Epaississement des SIL	3.4	1.5-7.5	0.001	2.5	1.1-5.7	0.03
Fibrose	1.3	0.6-3.3	0.52			
Micronodules	0.67	0.3-1.6	0.35			
Nodules	2.1	0.80-5.5	0.16			
Pleurésie	4.5	2.2-9.3	0.00007	3.9	1.8-8.5	0.0005
ADP	1.05	0.5-2.34	0.9			
VIH	0.11	0.01-0.8	0.001			

Annexe 5. Facteurs de risque de mortalité dans la population globale

HR : Hazard Ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; Réf : Référence ; PBV : Périfonchovascularia ; SIL : Septa interlobulaires ; ADP : Adénopathies

	Univariée			Multivariée		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
VERRE DEPOLI						
Distribution			0.6			
Topographie			0.05			
Centrale	2.6	1.12-5.9	0.02			
Périphérique	0.36	0.05-2.7	0.32			
Indifférenciée	Réf					
Grade d'étendue			0.8			
CONDENSATIONS						
Présence	3.9	1.85-8.5	0.0004			
Topographie			0.002			
Centrale	8.1	2.6-25				
Périphérique	0.96	0.26-3.6				
Indifférenciée	Réf					
AUTRES CRITERES						
Stade de Mu			0.0004			
1	Réf					
2	3	1.3-7	0.008			
3	7.1	2.7-19	0.00008			
Epaississement SIL	3.1	1.4-6.9	0.006	2.5	1.1-5.7	0.03
Pleurésie	4.6	2.1-9.8	0.00009	3.9	1.8-8.5	0.0005

Annexe 6. Facteurs de risque de mortalité dans la population des 88 patients non VIH

HR : Hazard Ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; Réf : Référence ; SIL : Septa interlobulaires

Les résultats non représentés n'étaient pas significatifs.

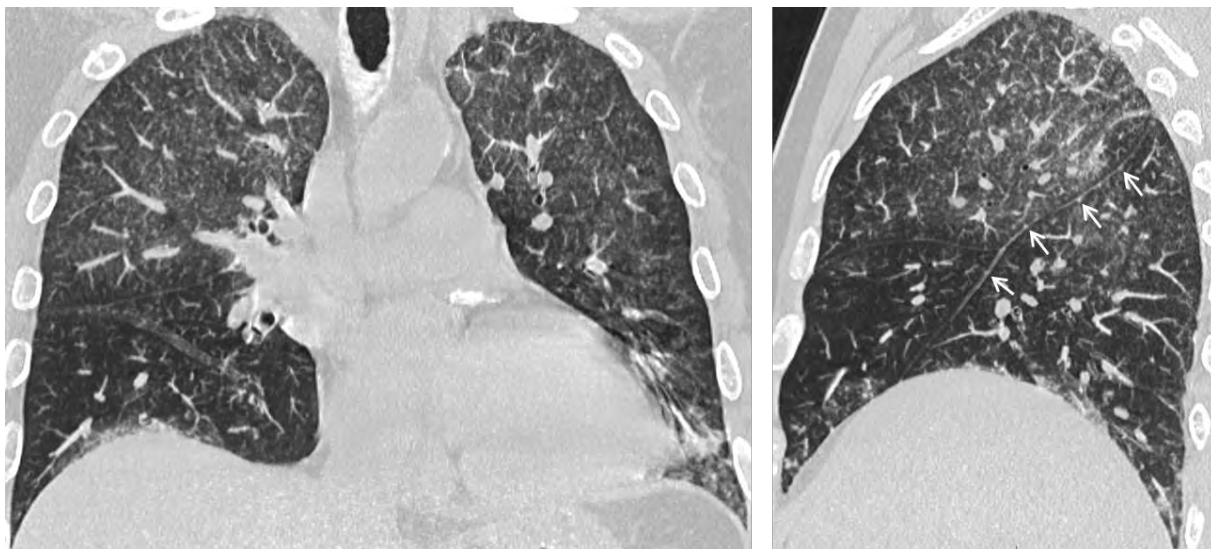
	Cd +	Cd - = Stade 1	p
PNN LBA %, m [IC95%]	29.3 [22.8 – 35.7]	12.1 [4.5 – 19.6]	0.001
Lymphocytes LBA %, m [IC95%]	27 [17.7 – 36.4]	45.7 [37.1 – 54.4]	0.005
Dominance Lymphocytaire, OR; [IC95%]	5; [1.8 – 13.8]		0.001
SDRA, OR; [IC95%]	4.1; [1.7 – 9.4]		0.0008

	SIL +	SIL -	p
PNN LBA %, m [IC95%]	26.6 [19.4 – 33.7]	9.6 [1.8 – 17.5]	0.0001
Albuminémie mg/L, m [IC95%]	26.5 [24.8 – 28.1]	28.4 [26.3 – 30.5]	0.37
SDRA, OR; [IC95%]	2.6; [1.2 – 6.0]		0.019

	Pleurésie +	Pleurésie -	p
PNN LBA %, m [IC95%]	24 [12.2 – 35.9]	17.9 [12 – 23.7]	0.18
Albuminémie mg/L, m [IC95%]	25.6 [23.4 – 27.8]	28.1 [26.5 – 29.7]	0.033
SDRA OR; [IC95%]	5.1; [1.9 – 13.2]		0.0005

Annexe 7. Corrélation des critères pronostiques radiologiques avec les éléments clinico-biologiques et cytologiques

M : moyenne ; Cd+ = Présence de condensation ; Cd- : absence de condensation ; SIL+ = Epaissement des septa interlobulaires ; SIL- : pas d'épaississement des SIL ; PNN = Polynucléaires neutrophiles ; LBA = Lavage bronchioalvéolaire ; SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aiguë



Annexe 8. Pneumocystose de forme micronodulaire périlymphatique

PCP prouvée chez un patient de 58 ans en aplasie dans un contexte de myélome traité par Revlimid et Corticoïdes.

TDM thoracique, en fenêtrage parenchymateux, MIP épaissi à 5 mm, en reformation coronale [A] et reformation sagittale [B].

Micronodulation profuse, prédominant dans les lobes supérieures dont les localisations à la fois centrolobulaire, scissurale (flèches) et sous-pleurale évoquent une distribution périlymphatique.

Bibliographie

1. Chagas C, Société de pathologie exotique. [New type of human trypanosomiasis]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 2009;102(5):352-355.
2. Carini A. Schizogony forms of *Trypanosoma lewisi* [in Portuguese]. *Soc Med Cir São Paulo* 1910; 38:8.
3. Delanoe P, Delanoe M Sur les rapports des kystes de Carinii du poumon des rats avec le trypanosoma Lewisii. *CR Acad Sci* .
4. Van der Meer, M. G., and S. L. Brug. 1942. Infection à *Pneumocystis* chez l'homme et chez les animaux. *Ann. Soc. Belge Me.*
5. Vanek J, Jírovec O, Lukes J. Interstitial plasma cell pneumonia in infants. *Ann Paediatr* 1953; 180:1–21.
6. Safrin S. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Respir Infect* 1993.
7. San-Andres FJ, Rubio R, Castilla J, et al. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic disease.
8. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux M-E, Lecuit M, Couderc L-J, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(1):107-138. doi:10.1016/j.idc.2009.10.010
9. Edman JC, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature.* 1988;334(6182):519-522. doi:10.1038/334519a0
10. Stringer SL, Stringer JR, Blase MA, Walzer PD, Cushion MT. *Pneumocystis carinii*: sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. *Exp Parasitol.* 1989;68(4):450-461. doi:10.1016/0014-4894(89)90130-6
11. Redhead SA, Cushion MT, Frenkel JK, Stringer JR. *Pneumocystis* and *Trypanosoma cruzi*: nomenclature and typifications. *J Eukaryot Microbiol.* 2006;53(1):2-11. doi:10.1111/j.1550-7408.2005.00072.x
12. Sinclair K, Wakefield AE, Banerji S, Hopkin JM. *Pneumocystis carinii* organisms derived from rat and human hosts are genetically distinct. *Mol Biochem Parasitol.* 1991;45(1):183-184. doi:10.1016/0166-6851(91)90042-5
13. Shah JS, Pieciak W, Liu J, Buharin A, Lane DJ. Diversity of host species and strains of *Pneumocystis carinii* is based on rRNA sequences. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996;3(1):119-127.
14. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A New Name for *Pneumocystis* from Humans and New Perspectives on the Host-Pathogen Relationship. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(9):891-896. doi:10.3201/eid0809.020096
15. Souza W de, Benchimol M. Basic biology of *Pneumocystis carinii*: a mini review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(8):903-908. doi:10.1590/S0074-02762005000800013
16. Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of *Pneumocystis* pneumonia: life cycle, cell wall and cell signal transduction. *FEMS Yeast Res.* 2015;15(6). doi:10.1093/femsyr/fov046
17. Thomas CF, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis* pneumonia. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(4):298-308. doi:10.1038/nrmicro1621
18. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* Pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2487-2498. doi:10.1056/NEJMra032588
19. Dhama A, Cermakova Z. *Pneumocystis jirovecii*: its history and emergence as a human pathogen. *Rev Med Microbiol.* 2015;26(3):91. doi:10.1097/MRM.0000000000000039
20. Pottratz ST, Paulsrud J, Smith JS, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* attachment to cultured lung cells by pneumocystis gp 120, a fibronectin binding protein. *J Clin Invest.* 1991;88(2):403-407. doi:10.1172/JCI115318
21. Cushion MT, Linke MJ, Ashbaugh A, et al. Echinocandin treatment of pneumocystis pneumonia in rodent models depletes cysts leaving trophic burdens that cannot transmit the infection. *PLoS One.* 2010;5(1):e8524. doi:10.1371/journal.pone.0008524
22. Dei-Cas E, Aliouat EM, Cailliez JC. *Pneumocystis* Cellular Structure. In: ; 2004. doi:10.1201/b14162-4
23. Limper AH, Thomas CF, Anders RA, Leof EB. Interactions of parasite and host epithelial cell cycle regulation during *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Lab Clin Med.* 1997;130(2):132-138. doi:10.1016/S0022-2143(97)90089-5
24. Évaluation des actes de diagnostic biologique de la pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*). Haute Autorité de Santé. Accessed January 21, 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2680246/fr/evaluation-des-actes-de-diagnostic-biologique-de-la-pneumocystose-pneumocystis-jirovecii
25. MCO par diagnostic ou acte | Stats ATIH. Accessed April 27, 2020. <https://www.scansante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostic-et-actes>

26. Chabé M, Durand-Joly I, Dei-Cas E. La transmission des infections à *Pneumocystis*. *médecine/sciences*. 2012;28(6-7):599-604. doi:10.1051/medsci/2012286012
27. Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics*. 1978;61(1):35-41.
28. Sokulska M, Kicia M, Wesołowska M, Hendrich AB. *Pneumocystis jirovecii*—from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res*. 2015;114(10):3577-3585. doi:10.1007/s00436-015-4678-6
29. Chen W, Gigliotti F, Harmsen AG. Latency is not an inevitable outcome of infection with *Pneumocystis carinii*. *Infect Immun*. 1993;61(12):5406-5409.
30. Chabé M, Nevez G, Totet A, et al. Transmission de *Pneumocystis*. *J Mycol Médicale*. 2009;19(4):276-284. doi:10.1016/j.mycmed.2009.09.001
31. Gajdusek DC. *Pneumocystis carinii*; etiologic agent of interstitial plasma cell pneumonia of premature and young infants. *Pediatrics*. 1957;19(4 Pt 1):543-565.
32. Choukri F, Aliouat EM, Menotti J, et al. Dynamics of *Pneumocystis carinii* air shedding during experimental pneumocystosis. *J Infect Dis*. 2011;203(9):1333-1336. doi:10.1093/infdis/jir018
33. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, et al. Quantification and spread of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis* pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;51(3):259-265. doi:10.1086/653933
34. de Boer MGJ, Walzer PD, Mori S. Healthcare related transmission of *Pneumocystis* pneumonia: From key insights toward comprehensive prevention. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(5):e12942. doi:10.1111/tid.12942
35. Chabé M, Dei-Cas E, Creusy C, et al. Immunocompetent hosts as a reservoir of pneumocystis organisms: histological and rt-PCR data demonstrate active replication. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2004;23(2):89-97. doi:10.1007/s10096-003-1092-2
36. *Pneumocystis*: unraveling the cloak of obscurity: Trends in Microbiology. Accessed November 10, 2019. [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(04\)00071-X](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(04)00071-X)
37. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):297-317. doi:10.1128/CMR.00013-12
38. Rivero L, de la Horra C, Montes-Cano MA, et al. *Pneumocystis jirovecii* transmission from immunocompetent carriers to infant. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1116-1118. doi:10.3201/eid1407.071431
39. Nevez G, Raccurt C, Vincent P, Jounieaux V, Dei-Cas E. Pulmonary colonization with *Pneumocystis carinii* in human immunodeficiency virus-negative patients: assessing risk with blood CD4+ T cell counts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999;29(5):1331-1332. doi:10.1086/313478
40. Hoving JC, Kolls JK. New advances in understanding the host immune response to *Pneumocystis*. *Curr Opin Microbiol*. 2017;40:65-71. doi:10.1016/j.mib.2017.10.019
41. Roux A, Canet E, Valade S, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9):1490-1497. doi:10.3201/eid2009.131668
42. Cillóniz C, Domínguez C, Álvarez-Martínez MJ, et al. *Pneumocystis* pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(10):787-801. doi:10.1080/14787210.2019.1671823
43. Alicia A. Haute Autorité de santé. Published online 2017:90.
44. Tasaka S. *Pneumocystis* Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus–infected Adults and Adolescents: Current Concepts and Future Directions. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9(Suppl 1):19-28. doi:10.4137/CCRPM.S23324
45. Ghadimi M, Mohammadpour Z, Dashti-Khavidaki S, Milajerdi A. m-TOR inhibitors and risk of *Pneumocystis* pneumonia after solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(11):1471-1480. doi:10.1007/s00228-019-02730-0
46. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, et al. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia among Groups at Risk in HIV-negative Patients. *Am J Med*. 2014;127(12):1242.e11-1242.e17. doi:10.1016/j.amjmed.2014.07.010
47. Fillâtre P, Revest M, Belaz S, et al. *Pneumocystose* chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH. *Rev Médecine Interne*. 2016;37(5):327-336. doi:10.1016/j.revmed.2015.10.002
48. Karam MB, Mosadegh L. Extra-pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection: a case report. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2014;18(6):681-685. doi:10.1016/j.bjid.2014.05.013
49. Terris B, Marche C, Potet F. [Extra-pulmonary pneumocystosis in the course of AIDS. Report of a case]. *Ann Pathol*. 1996;16(1):41-44.
50. Kim H-S, Do S-I, Kim YW. Histopathology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompetent laboratory rats. *Exp Ther Med*. 2014;8(2):442-446. doi:10.3892/etm.2014.1732

51. Genner J, Settnes OP. Pathological characteristics for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *APMIS*. 1990;98(7-12):1098-1104. doi:10.1111/j.1699-0463.1990.tb05040.x
52. Hartel PH, Shilo K, Klassen-Fischer M, et al. Granulomatous reaction to *pneumocystis jirovecii*: clinicopathologic review of 20 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(5):730-734. doi:10.1097/PAS.0b013e3181d9f16a
53. Askin FB, Katzenstein A-LA. *Pneumocystis* Infection Masquerading as Diffuse Alveolar Damage: A Potential Source of Diagnostic Error. *CHEST*. 1981;79(4):420-422. doi:10.1378/chest.79.4.420
54. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-1349. doi:10.1056/NEJM200005043421806
55. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Ann Pharmacother*. 2016;50(8):673-679. doi:10.1177/1060028016650107
56. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):1204-1209. doi:10.1164/ajrccm/140.5.1204
57. lungs - Humpath.com - Human pathology. Accessed April 5, 2020. <https://www.humpath.com/spip.php?article3950>
58. Kelly MN, Shellito JE. Current understanding of *Pneumocystis* immunology. *Future Microbiol*. 2010;5(1):43-65. doi:10.2217/fmb.09.116
59. Lee JY, Park HJ, Kim YK, et al. Cellular Profiles of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Their Prognostic Significance for Non-HIV-Infected Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2015;53(4):1310-1316. doi:10.1128/JCM.03494-14
60. Jensen BN, Lisse IM, Gerstoft J, Borgeskov S, Skinhøj P. Cellular profiles in bronchoalveolar lavage fluid of HIV-infected patients with pulmonary symptoms: relation to diagnosis and prognosis. *AIDS Lond Engl*. 1991;5(5):527-533. doi:10.1097/00002030-199105000-00008
61. Swain SD, Wright TW, Degel PM, Gigliotti F, Harmsen AG. Neither neutrophils nor reactive oxygen species contribute to tissue damage during *Pneumocystis* pneumonia in mice. *Infect Immun*. 2004;72(10):5722-5732. doi:10.1128/IAI.72.10.5722-5732.2004
62. Schorer M, Kuchroo VK, Joller N. Role of Co-stimulatory Molecules in T Helper Cell Differentiation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1189:153-177. doi:10.1007/978-981-32-9717-3_6
63. Zhang N-N, Huang X, Feng H-Y, et al. Circulating and Pulmonary T-cell Populations Driving the Immune Response in Non-HIV Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Int J Med Sci*. 2019;16(9):1221-1230. doi:10.7150/ijms.34512
64. Kaplan MH, Hufford MM, Olson MR. The Development and in vivo function of TH9 cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):295-307. doi:10.1038/nri3824
65. Otieno-Odhiambo P, Wasserman S, Hoving JC. The Contribution of Host Cells to *Pneumocystis* Immunity: An Update. *Pathogens*. 2019;8(2). doi:10.3390/pathogens8020052
66. Vargas SL, Ponce CA, Gallo M, et al. Near-universal prevalence of *Pneumocystis* and associated increase in mucus in the lungs of infants with sudden unexpected death. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;56(2):171-179. doi:10.1093/cid/cis870
67. Iriart X, Witkowski B, Courtais C, et al. Cellular and cytokine changes in the alveolar environment among immunocompromised patients during *Pneumocystis jirovecii* infection. *Med Mycol*. 2010;48(8):1075-1087. doi:10.3109/13693786.2010.484027
68. Chou C-W, Lin F-C, Tsai H-C, Chang S-C. The importance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Med Mycol*. 2013;51(7):704-712. doi:10.3109/13693786.2013.772689
69. Volkman BF, Liu TY, Peterson FC. Lymphotactin structural dynamics. *Methods Enzymol*. 2009;461:51-70. doi:10.1016/S0076-6879(09)05403-2
70. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):1204-1209. doi:10.1164/ajrccm/140.5.1204
71. Liu Y, Su L, Jiang S-J, Qu H. Risk factors for mortality from *pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in non-HIV patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(35):59729-59739. doi:10.18632/oncotarget.19927
72. Asai N, Motojima S, Ohkuni Y, et al. Early diagnosis and treatment are crucial for the survival of *Pneumocystis* pneumonia patients without human immunodeficiency virus infection. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2012;18(6):898-905. doi:10.1007/s10156-012-0441-4
73. Li M-C, Lee N-Y, Lee C-C, Lee H-C, Chang C-M, Ko W-C. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients: delayed diagnosis and poor outcomes in non-HIV-infected individuals. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2014;47(1):42-47. doi:10.1016/j.jmii.2012.08.024

74. Roux A, Gonzalez F, Roux M, et al. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Médecine Mal Infect.* 2014;44(5):185-198. doi:10.1016/j.medmal.2014.01.007
75. Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. *Pneumocystis pneumonia* in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 2007;13(1):1-7. doi:10.1007/s10156-006-0484-5
76. GUIDE DU BON USAGE. Accessed February 23, 2020. <http://gbu.radiologie.fr/>
77. Amini B. Pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Radiopaedia. Accessed February 23, 2020. <https://radiopaedia.org/articles/pulmonary-pneumocystis-jirovecii-infection>
78. Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non- *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol.* 2003;13(5):1179-1184. doi:10.1007/s00330-002-1641-6
79. Vogel MN, Vatlach M, Weissgerber P, et al. HRCT-features of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and their evolution before and after treatment in non-HIV immunocompromised patients. *Eur J Radiol.* 2012;81(6):1315-1320. doi:10.1016/j.ejrad.2011.02.052
80. Kumagai S, Arita M, Koyama T, et al. Prognostic significance of crazy paving ground glass opacities in non-HIV *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: an observational cohort study. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):47. doi:10.1186/s12890-019-0813-y
81. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Ground Glass Opacity with Mixed Consolidation on Chest Computed Tomography Reflects the Severe Condition of *Pneumocystis Pneumonia* in Association with a Poor Prognosis in Patients with Connective Tissue Diseases. *Intern Med.* 2019;58(23):3379-3383. doi:10.2169/internalmedicine.3182-19
82. Masson E. Formation de l'image radiante. EM-Consulte. Accessed February 23, 2020. <https://www.em-consulte.com/article/818528/formation-de-l-image-radiante>
83. Boisselle PM, Crans CA, Kaplan MA. The changing face of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(5):1301-1309. doi:10.2214/ajr.172.5.10227507
84. Kuhlman JE. *Pneumocystic infections: the radiologist's perspective.* *Radiology.* 1996;198(3):623-635. doi:10.1148/radiology.198.3.8628844
85. Mu X-D, Jia P, Gao L, et al. Relationship between Radiological Stages and Prognoses of *Pneumocystis Pneumonia* in Non-AIDS Immunocompromised Patients. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(17):2020-2025. doi:10.4103/0366-6999.189068
86. Christe A, Walti L, Charimo J, et al. Imaging patterns of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-positive and renal transplant patients - a multicentre study. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20130. doi:10.4414/smw.2019.20130
87. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7(1):39-45.
88. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* Published online May 6, 2019. doi:10.1007/s00330-019-06235-3
89. Cereser L, Dallorto A, Candoni A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia at chest High-resolution Computed Tomography (HRCT) in non-HIV immunocompromised patients: Spectrum of findings and mimickers. *Eur J Radiol.* 2019;116:116-127. doi:10.1016/j.ejrad.2019.04.025
90. Jankowski A, Ferretti G. Tomodensitométrie volumique : principe, paramètres. *Rev Mal Respir.* 2010;27(8):964-969. doi:10.1016/j.rmr.2010.09.004
91. Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015;60(11):1603-1610. doi:10.1093/cid/civ154
92. Elsevier. Comment je fais un scanner simple énergie pour embolie pulmonaire aiguë (EPA) ? Elsevier Connect. Accessed February 23, 2020. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/imagerie-medicale/comment-je-fais-un-scanner-simple-energie-pour-embolie-pulmonaire-aigue-epa>
93. Zaleska-Dorobisz U, Olchowcy C, Łasecki M, et al. Low-dose computed tomography in assessment of pulmonary abnormalities in children with febrile neutropenia suffering from malignant diseases. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2017;26(4):695-701. doi:10.17219/acem/68292
94. Kim HJ, Park SY, Lee HY, Lee KS, Shin KE, Moon JW. Ultra-Low-Dose Chest CT in Patients with Neutropenic Fever and Hematologic Malignancy: Image Quality and Its Diagnostic Performance. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* 2014;46(4):393-402. doi:10.4143/crt.2013.132
95. Vogel MN, Brodoefel H, Hierl T, et al. Differences and similarities of cytomegalovirus and *pneumocystis pneumonia* in HIV-negative immunocompromised patients thin section CT morphology in the early phase of the disease. *Br J Radiol.* 2007;80(955):516-523. doi:10.1259/bjr/39696316

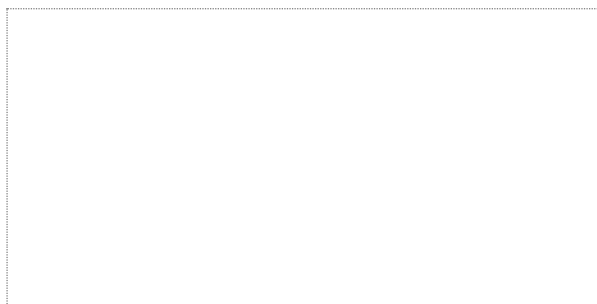
96. Tasaka S, Tokuda H, Sakai F, et al. Comparison of clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia between malignancy cases and acquired immunodeficiency syndrome cases: a multicenter study. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2010;49(4):273-281.
97. Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. Pneumocystis jiroveci pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(6):W555-561. doi:10.2214/AJR.11.7329
98. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722. doi:10.1148/radiol.2462070712
99. Hardak E, Brook O, Yigla M. Radiological features of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in immunocompromised patients with and without AIDS. *Lung*. 2010;188(2):159-163. doi:10.1007/s00408-009-9214-y
100. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, et al. Clinical and Radiological Features of *Pneumocystis* Pneumonia in Patients with Rheumatoid Arthritis, in comparison with Methotrexate Pneumonitis and *Pneumocystis* Pneumonia in Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Multicenter Study. *Intern Med*. 2008;47(10):915-923. doi:10.2169/internalmedicine.47.0702
101. Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams HP. "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2003;23(6):1509-1519. doi:10.1148/rg.236035101
102. Walker CM, Abbott GF, Greene RE, Shepard J-AO, Vummidi D, Digumarthy SR. Imaging Pulmonary Infection: Classic Signs and Patterns. *Am J Roentgenol*. 2014;202(3):479-492. doi:10.2214/AJR.13.11463
103. Amini B. Acute respiratory distress syndrome | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Radiopaedia. Accessed February 22, 2020. <https://radiopaedia.org/articles/acute-respiratory-distress-syndrome-1>
104. Godoy MCB, Silva CIS, Ellis J, Phillips P, Müller NL. Organizing pneumonia as a manifestation of Pneumocystis jiroveci immune reconstitution syndrome in HIV-positive patients: report of 2 cases. *J Thorac Imaging*. 2008;23(1):39-43. doi:10.1097/RTI.0b013e318149e808
105. Mb B. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(5):719-727. doi:10.1043/1543-2165-134.5.719
106. Bukamur HS, Karem E, Fares S, Al-Ourani M, Al-Astal A. Pneumocystis Jirovecii (carinii) pneumonia causing lung cystic lesions and pneumomediastinum in non-HIV infected patient. *Respir Med Case Rep*. 2018;25:174-176. doi:10.1016/j.rmcr.2018.08.025
107. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2018;96(1):52-65. doi:10.1159/000487713
108. Kato H, Samukawa S, Takahashi H, Nakajima H. Diagnosis and treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected or non-HIV-infected patients-difficulties in diagnosis and adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2019;25(11):920-924. doi:10.1016/j.jiac.2019.06.007
109. Demirkazik FB, Akin A, Uzun O, Akpinar MG, Ariyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*. 2008;14(2):75-82.
110. Lebargy F, Picard D, Hagenburg J, et al. Micronodular pattern of organizing pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(3). doi:10.1097/MD.00000000000005788
111. Butzko R, Caceres JD, Berman A, Patrawalla AS. Miliary Pneumocystis Jiroveci Pneumonia in an AIDS Patient. In: A63. CASE REPORTS: FUNGAL. American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society; 2017:A2121-A2121. doi:10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2121
112. Salahuddin M, Karanth S, Ocazionez D, Estrada-Y-Martin RM, Cherian SV. Clinical Characteristics and Etiologies of Miliary Nodules in the US: A Single-Center Study. *Am J Med*. 2019;132(6):767-769. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.030
113. Pulmonary Manifestations of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) - CHEST. Accessed April 13, 2020. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)40204-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)40204-1/fulltext)
114. Dako F, Kako B, Nirag J, Simpson S. High-resolution CT, histopathologic, and clinical features of granulomatous pneumocystis jiroveci pneumonia. *Radiol Case Rep*. 2019;14(6):746-749. doi:10.1016/j.radcr.2019.03.016
115. Wassermann K, Pothoff G, Kirn E, Fätkenheuer G, Krueger GR. Chronic Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. *Chest*. 1993;104(3):667-672. doi:10.1378/chest.104.3.667
116. Ahuja J, Kanne JP. Thoracic infections in immunocompromised patients. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(1):121-136. doi:10.1016/j.rcl.2013.08.010

117. Kunihiro Y, Tanaka N, Matsumoto T, Yamamoto N, Matsunaga N. The usefulness of a diagnostic method combining high-resolution CT findings and serum markers for cytomegalovirus pneumonia and pneumocystis pneumonia in non-AIDS patients. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2015;56(7):806-813. doi:10.1177/0284185114539320
118. 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*. 2017;17(1):392. doi:10.1186/s12879-017-2492-8
119. Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. Published online March 12, 2020. doi:10.1002/jmv.25757
120. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. | medRxiv. Accessed May 9, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.06.20092999v1>
121. Yang W, Yan F. Patients with RT-PCR Confirmed COVID-19 and Normal Chest CT. *Radiology*. Published online March 6, 2020:200702. doi:10.1148/radiol.20200702
122. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. Published online February 26, 2020:200642. doi:10.1148/radiol.20200642
123. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Roentgenol*. Published online February 28, 2020:1-5. doi:10.2214/AJR.20.22969
124. Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. Published online February 29, 2020. doi:10.1097/RLI.0000000000000672
125. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. Published online February 13, 2020. doi:10.1007/s00330-020-06731-x
126. Clinical and Radiologic Features of Pulmonary Edema | RadioGraphics. Accessed March 17, 2020. <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.19.6.g99no211507>
127. Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Practical Approach to Imaging Diagnosis | RadioGraphics. Accessed March 17, 2020. <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.343135080>
128. Ahya VN. Noninfectious Acute Lung Injury Syndromes Early After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):595-606. doi:10.1016/j.ccm.2017.07.002
129. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*. 2010;137(5):1164-1171. doi:10.1378/chest.08-2084
130. Spira D, Wirths S, Skowronski F, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with hematological malignancies: HRCT patterns of pulmonary involvement and disease course. *Clin Imaging*. 2013;37(4):680-686. doi:10.1016/j.clinimag.2012.11.005
131. Peddi PF, Shatsky RA, Hurvitz SA. Noninfectious pneumonitis with the use of mTOR inhibitors in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(2):320-326. doi:10.1016/j.ctrv.2013.08.004
132. Nishino M, Brais LK, Brooks NV, Hatabu H, Kulke MH, Ramaiya NH. Drug-related pneumonitis during mammalian target of rapamycin inhibitor therapy in patients with neuroendocrine tumors: a radiographic pattern-based approach. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2016;53:163-170. doi:10.1016/j.ejca.2015.10.015
133. Pneumotox » Drug » Methotrexate. Accessed January 15, 2020. <https://www.pneumotox.com/drug/view/201/methotrexate>
134. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):723-730. doi:10.1517/14740338.4.4.723
135. Roden AC, Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(4):260-271. doi:10.1053/j.semdp.2018.03.002
136. Migault C, Lebrun D, Toubas O, et al. Pulmonary adverse events related to idelalisib therapy: A single centre experience. *J Chemother Florence Italy*. 2018;30(5):318-322. doi:10.1080/1120009X.2018.1516184
137. Haustraete E, Obert J, Diab S, et al. Idelalisib-related pneumonitis. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1280-1283. doi:10.1183/13993003.01670-2015
138. Schildgen V, Mai S, Khalfaoui S, et al. Pneumocystis jirovecii Can Be Productively Cultured in Differentiated CuFi-8 Airway Cells. *mBio*. 2014;5(3). doi:10.1128/mBio.01186-14
139. Masson E. Lavage bronchioloalvéolaire. EM-Consulte. Accessed January 25, 2020. <https://www.em-consulte.com/article/300239/lavage-bronchioloalveolaire>

140. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, et al. Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. [/data/revues/16240693/v19i4/S1624069310000836/](#). Published online June 14, 2010. Accessed November 12, 2017. <http://www.em-consulte.com/en/article/256246>
141. de Bazelaire C, Coffin A, Cohen-Zarade S, et al. CT-guided biopsies in lung infections in patients with haematological malignancies. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(2):202-215. doi:10.1016/j.diii.2012.12.008
142. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent Advances in the Diagnosis of Pneumocystis Pneumonia. *Med Mycol J*. 2016;57(4):E111-E116. doi:10.3314/mmj.16-00019
143. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, 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;71(9):2386-2396. doi:10.1093/jac/dkw156
144. Green MR, Sambrook J. The Basic Polymerase Chain Reaction (PCR). *Cold Spring Harb Protoc*. 2018;2018(5). doi:10.1101/pdb.prot095117
145. Louis M, Guitard J, Jodar M, et al. Impact of HIV Infection Status on Interpretation of Quantitative PCR for Detection of Pneumocystis jirovecii. *J Clin Microbiol*. 2015;53(12):3870-3875. doi:10.1128/JCM.02072-15
146. Damiani C, Le Gal S, Da Costa C, Virmaux M, Nevez G, Totet A. Combined quantification of pulmonary Pneumocystis jirovecii DNA and serum (1->3)- β -D-glucan for differential diagnosis of pneumocystis pneumonia and Pneumocystis colonization. *J Clin Microbiol*. 2013;51(10):3380-3388. doi:10.1128/JCM.01554-13
147. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *Eur Respir J*. 2011;38(4):761-769. doi:10.1183/09031936.00069509
148. Gaborit BJ, Tessoulin B, Lavergne R-A, et al. Outcome and prognostic factors of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised adults: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2019;9. doi:10.1186/s13613-019-0604-x
149. Choi S-H, Hong S-B, Hong H-L, et al. Usefulness of cellular analysis of bronchoalveolar lavage fluid for predicting the etiology of pneumonia in critically ill patients. *PloS One*. 2014;9(5):e97346. doi:10.1371/journal.pone.0097346
150. 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;46(4):625-633. doi:10.1086/526778
151. Armstrong-James D, Copas AJ, Walzer PD, Edwards SG, Miller RF. A prognostic scoring tool for identification of patients at high and low risk of death from HIV-associated Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Int J STD AIDS*. 2011;22(11):628-634. doi:10.1258/ijsa.2011.011040
152. Cerón I, Rabagliati R, Langhaus J, Silva F, Guzmán AM, Lagos M. Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(4):417-424. doi:10.4067/S0716-10182014000400007
153. Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, et al. Clinical course, treatment and outcome of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Crit Care*. 2018;22. doi:10.1186/s13054-018-2221-8
154. Roblot F, Godet C, Le Moal G, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2002;21(7):523-531. doi:10.1007/s10096-002-0758-5
155. Ekren PK, Töreyn ZN, Nahid P, et al. The association between Cytomegalovirus co-infection with Pneumocystis pneumonia and mortality in immunocompromised non-HIV patients. *Clin Respir J*. 2018;12(11):2590-2597. doi:10.1111/crj.12961
156. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23. doi:10.1186/s13054-019-2663-7
157. Weng L, Huang X, Chen L, et al. Prognostic factors for severe Pneumocystis jirovecii pneumonia of non-HIV patients in intensive care unit: a bicentric retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):528. doi:10.1186/s12879-016-1855-x
158. Chou C-W, Chao H-S, Lin F-C, Tsai H-C, Yuan W-H, Chang S-C. Clinical Usefulness of HRCT in Assessing the Severity of Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(16). doi:10.1097/MD.0000000000000768
159. Tamai K, Tachikawa R, Tomii K, et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in patients with non-HIV pneumocystis pneumonia. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2014;53(11):1113-1117. doi:10.2169/internalmedicine.53.0520
160. Zahar JR, Robin M, Azoulay E, Fieux F, Nitenberg G, Schlemmer B. Pneumocystis carinii pneumonia in critically ill patients with malignancy: a descriptive study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2002;35(8):929-934. doi:10.1086/342338
161. Kim T, Sung H, Chong YP, et al. Low Lymphocyte Proportion in Bronchoalveolar Lavage Fluid as a Risk Factor Associated with the Change from Trimethoprim/sulfamethoxazole used as First-Line Treatment

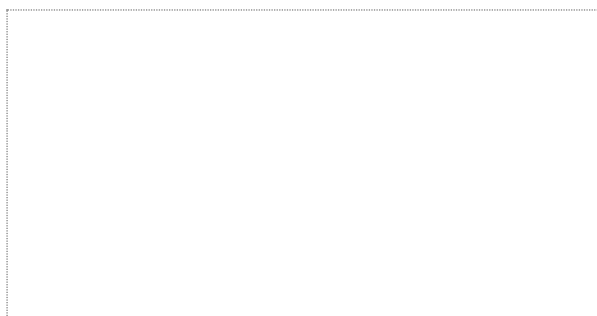
- for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Chemother*. 2018;50(2):110-119. doi:10.3947/ic.2018.50.2.110
162. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1998;113(5):1215-1224. doi:10.1378/chest.113.5.1215
 163. Tu G-W, Ju M-J, Xu M, et al. Combination of caspofungin and low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients. *Nephrol Carlton Vic*. 2013;18(11):736-742. doi:10.1111/nep.12133
 164. Zhang G, Chen M, Zhang S, et al. Efficacy of caspofungin combined with trimethoprim/sulfamethoxazole as first-line therapy to treat non-HIV patients with severe pneumocystis pneumonia. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):1594-1601. doi:10.3892/etm.2017.5516
 165. Koshy R, Chen T. Combination therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole and caspofungin in a case of severe pneumocystis pneumonia. *IDCases*. 2019;15. doi:10.1016/j.idcr.2019.e00496
 166. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
 167. Maslove DM, Chen BT-M, Wang H, Kuschner WG. The diagnosis and management of pleural effusions in the ICU. *J Intensive Care Med*. 2013;28(1):24-36. doi:10.1177/0885066611403264
 168. Ali M, Alekh K, Mathew J, et al. Hypoalbuminemia and Length of Mechanical Ventilation in ARDS. *CHEST*. 2011;140(4):200A. doi:10.1378/chest.1119673
 169. Letheulle J, Kerjouan M, Bénézit F, et al. Les épanchements pleuraux parapneumoniques : épidémiologie, diagnostic, classification, traitement. *Rev Mal Respir*. 2015;32(4):344-357. doi:10.1016/j.rmr.2014.12.001
 170. Horowitz ML, Schiff M, Samuels J, Russo R, Schnader J. *Pneumocystis carinii* pleural effusion. Pathogenesis and pleural fluid analysis. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(1):232-234. doi:10.1164/ajrccm/148.1.232
 171. Pleural effusion in ARDS - Minerva Anestesiologica 2014 February;80(2):245-53 - Minerva Medica - Journals. Accessed April 11, 2020. <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2014N02A0245>
 172. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Published online March 16, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa270
 173. Hasley PB, Albaum MN, Li YH, et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? *Arch Intern Med*. 1996;156(19):2206-2212.
 174. Kang EY, Grenier P, Laurent F, Müller NL. Interlobular septal thickening: patterns at high-resolution computed tomography. *J Thorac Imaging*. 1996;11(4):260-264.
 175. De Wever W, Meersschaert J, Coolen J, Verbeken E, Verschakelen JA. The crazy-paving pattern: a radiological-pathological correlation. *Insights Imaging*. 2011;2(2):117-132. doi:10.1007/s13244-010-0060-5
 176. Johkoh T, Itoh H, Müller NL, et al. Crazy-paving Appearance at Thin-Section CT: Spectrum of Disease and Pathologic Findings1. *Radiology*. Published online April 1, 1999. doi:10.1148/radiology.211.1.r99ap10155
 177. Azoulay E, Parrot A, Flahault A, et al. AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia in the era of adjunctive steroids: implication of BAL neutrophilia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):493-499. doi:10.1164/ajrccm.160.2.9901019
 178. Agostini C, Adami F, Poulter LW, et al. Role of bronchoalveolar lavage in predicting survival of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1501-1507. doi:10.1164/ajrccm.156.5.9611109
 179. Zare Mehrjardi M, Kahkouee S, Pourabdollah M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review. *Br J Radiol*. 90(1071). doi:10.1259/bjr.20160723

Vu, le Président du Jury,



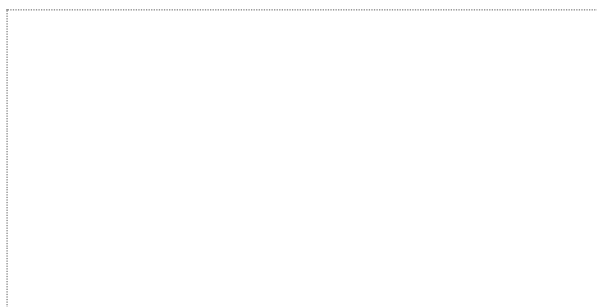
Professeur Eric FRAMPAS

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Renan LIBERGE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : NICOLAS

PRENOM : Aymeric

Titre de Thèse : Evaluation de facteurs pronostiques radiologiques à la phase aiguë d'une pneumocystose pulmonaire

RESUME

La pneumocystose pulmonaire (PCP) est une infection fongique opportuniste grave, à *Pneumocystis jirovecii*. Le dépistage précoce des formes à risque d'aggravation est primordial pour la mise en route de mesures de surveillance et de thérapies adjuvantes adaptées. Notre objectif était d'évaluer les facteurs pronostiques issus de l'analyse tomodensitométrique à la phase aiguë d'une pneumocystose pulmonaire. Notre étude consistait en une analyse rétrospective d'une cohorte prospective recueillie au CHU de Nantes de janvier 2011 à mai 2019. Outre les données clinico-biologiques, notre recueil a concerné un panel exhaustif de 26 critères tomodensitométriques. Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause confondue. Au total, 107 patients ont été inclus, tous étant immunodéprimés, dont 19 porteurs du VIH et 88 non VIH. La mortalité était de 30%. La présence de condensations et leur étendue (stade de Mu) étaient associées à la mortalité sur l'analyse univariée. L'épaississement des septa interlobulaires (SIL) (HR, 2.5; [95% CI, 1.1-5.7]; $p=0.03$) et l'épanchement pleural (HR, 3.9; [95% CI, 1.8-8.5]; $p=0.0005$) étaient les deux facteurs indépendamment associés à la mortalité sur l'analyse multivariée, résultat permettant l'élaboration d'un score pronostique combiné dont l'efficacité pronostique s'avère meilleure que celle du stade de Mu. En conclusion, notre étude a décelé deux facteurs radiologiques indépendamment associés à la mortalité et a permis d'élaborer un score pronostique fiable.

MOTS-CLES

PNEUMOCYSTOSE PULMONAIRE
FACTEURS PRONOSTIQUES
TOMODENSITOMETRIE
SEPTA INTERLOBULAIRES
EPANCHEMENT PLEURAL
FORMES ATYPIQUES