

Année 2021

Numéro 86

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
DES de Médecine Générale

PAR

GERBER Victor Michel Albert
Né le 16 Mars 1992 à Schiltigheim

Les facteurs associés à la survie chez les patients présentant un prélèvement positif à *Pneumocystis jirovecii* au CHU de Strasbourg : une étude rétrospective de 2016 à 2018.

Président de thèse : Professeur Yves HANSMANN

Membres du jury : Docteur Alina Marcela SABOU et Professeur Raoul HERBRECHT

Directeurs de thèse : Docteur Valentin GREIGERT et Docteur François DANION

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(2001-2011)** M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

HOPITAUX
UNIVERSITAIRES DE
STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique

BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type Clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRPô CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01	Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01	Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata MO134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise MO135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr ZIMMER Alexis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques) Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétiq) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL Claude (Génétiq) / 01.09.09
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KREMER Michel / 01.05.98	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.9

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie)

- 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A monsieur le Professeur Hansmann,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également de m'avoir permis de travailler six mois chez vous en tant qu'interne, un service où je me suis pleinement épanoui et où votre bienveillance et votre gentillesse rayonne et permettent à l'ensemble équipe de travailler dans des conditions exemplaires. Je tenais surtout à vous remercier d'avoir accepté, il y a maintenant trois ans, ma candidature pour le DESC de maladies infectieuses et tropicales, grâce à vous je vais pouvoir exercer le métier de mes rêves et pour cela je vous serai éternellement reconnaissant.

A monsieur le Professeur Herbrecht,

Merci infiniment de faire partie de ce jury, c'est un véritable honneur d'avoir un expert en mycologie de votre envergure dans ce jury de thèse.

A madame le Docteur Sabou,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et surtout merci de m'avoir accepté dans votre bureau pendant mon année de recherche pour faire tout le recueil de données pour cette thèse.

A mes directeurs de thèse :

Au Docteur Valentin Greigert, merci infiniment pour ton implication tout au long de mon internat, pour m'avoir appris les maladies infectieuses dans la bonne humeur et pour m'avoir donné le goût de la recherche scientifique et de la publication. Merci, encore une fois, pour ta patience lors de mon année de recherche et pour ta tolérance lorsque je ratais toutes les

expériences ! Et surtout merci pour ton implication dans ma thèse, pour les statistiques, le poster et la relecture ! Une caisse de pots de confiture de ma mère t'attendra à ton retour des Etats-Unis, c'est promis !

Au Docteur François Danion, merci du fond du cœur d'avoir accepté de co-diriger cette thèse sur notre passion commune que sont les champignons (même si les *Pneumocystis* ne filamentent probablement pas assez pour être à ton goût !). Merci pour tes précieux conseils qui m'ont bien guidé lors de ma rédaction. Enfin, merci pour ta gentillesse et pour ta disponibilité, c'était un bonheur de travailler avec toi au CHU et c'est toujours un plaisir de discuter avec toi de nos différents projets de recherche.

Au Docteur Martin Martinot, merci du fond du cœur pour votre gentillesse et pour votre investissement dans mon cursus. Vous m'avez tout appris et vous m'avez conforté très tôt dans mon internat dans ma volonté de devenir infectiologue. Vous êtes un véritable exemple pour moi et grâce à vous et à votre formation j'ai progressé et j'ai l'impression d'être devenu un bon médecin. Encore une fois, merci infiniment.

A mes parents, à qui je dédie entièrement cette thèse :

A ma mère, pour ton soutien inébranlable durant toutes ses longues années, pour les joies partagées ensemble et pour le réconfort que tu m'as apporté dans les moments difficiles je te remercie du fond du cœur. C'est grâce à toi, à ton calme, à tes encouragements, à tes relectures et à tes bons petits plats que je suis venu à bout de ces études et que je peux enfin soutenir cette thèse. Merci pour tout, je t'aime.

A toi, papa, mon héros, qui depuis tout petit m'a donné le goût des études et du travail et que j'ai toujours regardé avec la plus grande admiration et la plus grande fierté. Toujours le mot juste pour me remonter le moral ou pour me donner du courage lors des coups durs. C'est

grâce à toi que je suis là aujourd'hui et j'espère que cette fois c'est toi qui seras fier de moi.
Merci pour tout ce que tu as construit, je t'aime.

A Gaëlle, le plus beau rayon de soleil de l'année 2020. Je n'aurai jamais imaginé qu'un si petit post-it donné dans un ascenseur aurait pu me rendre aussi heureux et surtout aussi longtemps. Merci pour ton soutien indéfectible et pour ta patience durant ces longs mois, c'est grâce à toi, à ton énergie et à la perspective de tous nos beaux projets à venir que j'ai réussi à finir ce travail. En attendant de pouvoir profiter pleinement de notre vie à deux, merci pour tout, je t'aime.

Merci à Laurence, ma tante, ma deuxième maman, toujours là pour moi et toujours bienveillante. Merci à vous, Papet et Nanie, pour votre soutien et votre bienveillance pendant toutes ces années. Merci à Amandine et Jérôme, et à vos conjoints et enfants, pour la joie que vous m'apportez dans la vie. Merci à ma tante Elsie et à mon oncle Thierry avec qui je regrette de ne pas pouvoir fêter cette thèse. Merci à mon oncle Daniel, à son épouse, Elisabeth, et à mes cousins Colin et Joseph pour votre soutien. J'ai une pensée émue pour mes grands-parents, Frida et Albert, merci pour ce que vous avez bâtis et pour l'héritage intellectuel que vous m'avez légué et qui m'a guidé pendant ces études, j'espère vous rendre fier là où vous êtes.

Aux amis de toujours,

A Matthieu pour nos plus de quinze ans d'amitiés, pour nos fous rires, pour nos pauses fenêtre après les cours au lycée, pour nos soirées et nos vacances ensemble et pour la joie que toi et Maud pouvez m'apporter depuis la naissance de Zélie, merci du fond du cœur. A Florian, pour notre amitié et tous nos merveilleux souvenirs depuis nos six ans, pour le bob

Ricard, pour les bouffes chez tes parents et pour la rue des trois gâteaux, un immense merci.
A Antoine / Ehrmich / Toinnermann, pour tous nos fous rires, notre esprit enfantin, pour nos premiers Jimmy's, pour le kamoulox, pour les pecli, pour notre soutien mutuel dans nos histoires de cœur ratées et enfin pour la VAG et les sandwiches, je ne pourrai jamais assez te remercier !

A Thomas, merci pour ton soutien indéfectible pendant l'été 2019 et merci pour toutes nos soirées à la NP, au café Bâle et même pour celles à l'Annexe ! Merci pour l'année passée ensemble et tous les beaux moments passés à l'appart, c'était plus qu'une simple « coloc' de mâle », c'était une coloc' de frères ! Tu as été un vrai moteur dans tout mon internat et je te remercie du fond du cœur. A présent, j'espère juste que sur les photos de thèse on brillera ensemble comme des étoiles et qu'enfin on pourra trouver le calme.

A Arthur, mon premier co-interne, que de souvenirs pendant ces quatre années. Le début d'internat peut être difficile mais grâce à toi il n'a été rempli que de bons souvenirs, de rire et de bonne humeur. Plus qu'un co-interne, tu es devenu un ami indispensable sur qui je sais que je pourrai toujours compter que ce soit pour boire des coups, parler du boulot ou de mes projets personnels. Un immense merci à toi.

A Hélène, ma Mumu, depuis ce premier cours de prépa en première année où nous étions assis cotes-à-cotes notre amitié n'a cessé de croître pour probablement atteindre son paroxysme l'année dernière avec l'invention du fameux « Mashaka ». Je n'aurai pas pu rêver d'une meilleure partenaire de cours pendant toutes ces années, un très grand merci à toi pour tout ça !

A Guillaume, un des pères fondateurs de la VAG, merci pour ton amitié sans failles depuis la terminale et surtout merci pour les vacances au Vaz, les souvenirs de ces quelques jours resteront à jamais gravés dans mon cœur.

Aux autres amis,

A Julia, même si j'ai failli mourir de faim le jour de la pierrade, je tenais à te remercier pour ton soutien et ta gentillesse au quotidien !

A Laurie et Audrey, pour toutes les soirées et vacances passées ensemble depuis le lycée qui m'ont permis de trouver le meilleur équilibre possible entre travail et détente, un grand grand merci à vous deux.

Un immense merci à Pauline Saatsaz et à Bastien Ehret pour votre amitié, pour les verres en terrasses et pour les tonus. En attendant de pouvoir en créer de nouveaux, merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A Raphaël, Nony et Sven merci pour tous nos bons souvenirs pendant le CRIT et après. Merci à Léa Meyer et à Philippe Mertz pour tous les bons moments passés durant tout notre externat. Merci à tous mes co-internes qui ont marqué en bien mon cursus et notamment Lucie, Julie et Pierre-Yves. Et merci à Pauline Pâris et à Ilona Deschler ainsi qu'à leurs familles pour tous les bons souvenirs.

A toi, Jérémy, parti bien trop tôt en faisant ton métier de médecin, merci pour ton soutien, merci pour nos matchs de tennis haletants et merci pour tous nos autres souvenirs, tu me manques et ça me rend bien triste de me dire que je ne pourrai pas trinquer avec toi au pot de thèse.

Un immense merci à toute l'équipe de maladies infectieuses de l'hôpital Pasteur de Colmar, au Docteur Béatrice Rosolen et au Docteur Mahasa Mohseni-Zadeh ainsi qu'à toutes les

infirmières, aides-soignantes et ASH, grâce à vous j'ai pu apprendre à devenir un meilleur médecin et je vous en suis extrêmement reconnaissant.

Merci infiniment à la dream team d'internes en gynécologie à Haguenau, le manque d'intérêt de ce stage pour ma formation a amplement été compensé par nos fous rires, votre bonne humeur et l'amitié que nous avons tissé. Donc un grand merci à Maëva, Corinne, Chloé, Cécile et Juliana !

Je remercie également le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Strasbourg et tout particulièrement le Docteur Yvon Ruch, le docteur Nicolas Lefebvre et le Docteur Charlotte Kaeuffer, travailler avec vous était un vrai plaisir, merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci pour votre patience et votre bienveillance. Un très grand merci à mes co-internes Louis, Axel et Antoine pour toutes ces parties de baby-foot. Et enfin un grand merci à toute l'équipe paramédicale, malgré la pénibilité du covid, je ne me suis pas ennuyé une seconde dans ce stage et c'est en très grande partie grâce à vous, mille mercis !

Merci à tous les membres de l'institut de Parasitologie et de Pathologie Tropicales de Strasbourg pour votre accueil, votre gentillesse et pour la formation que vous m'avez apportée lors de mon année de recherche. J'ai également une pensée émue pour le Professeur Ermanno Candolfi que je remercie du fond du cœur pour m'avoir accepté dans son laboratoire de recherche.

Merci également à l'équipe médicale et paramédicale du SAU de Haguenau pour l'accueil et pour toutes ces gardes faites dans la bonne humeur.

Merci au Docteur Patrick Fourman, médecin généraliste, de m'avoir montré ce qu'était un bon médecin, vous êtes un véritable exemple pour moi et vous faites partie des gens qui m'ont donné envie de faire ce métier.

Et enfin merci à ma nouvelle équipe de réanimation médicale à Colmar, une équipe fantastique grâce à qui j'ai appris un nouveau métier toujours dans la bonne humeur malgré la

situation sanitaire. Merci à toi Antonio de m'avoir recruté et de me faire confiance pour le poste d'assistant, je t'en suis extrêmement reconnaissant et je donnerai tout ce que j'ai pour faire honneur à ce poste. Merci infiniment à mes co-internes Maud, Linda, Rayane, Yosri et Xavier pour rendre ce stage si agréable. Merci à Pierre, Lounis, Henry et Charles pour la formation que vous m'avez apportée. Et bien sûr merci à l'équipe paramédicale d'être si exceptionnelle.

Table des matières

Partie I : Revue de la littérature	37
1. Historique	37
2. Taxonomie	38
3. Morphologie	40
3.1. Forme végétative : le trophozoïte	41
3.2. Forme intermédiaire : le prékyste ou sporocyste	42
3.3. Forme kystique: le kyste ou l'asque	44
4. Cycle	46
4.1. Cycle asexué	48
4.2. Cycle sexué	48
5. Physiopathologie	49
5.1. Antigènes de surface et paroi fongique	50
5.1.1. Antigènes de surface	50
5.1.2. Paroi fongique	52
5.2. Contrôle du cycle cellulaire	54
5.3. Signaux de transduction	55
5.4. Réponse de l'hôte	58
5.4.1. Rôle des macrophages	58
5.4.2. Rôle des cellules dendritiques	60
5.4.3. Rôle des cytokines et chimiokines induites par les macrophages	60
5.4.4. Rôle des lymphocytes	61
5.4.5. Interactions des <i>Pneumocystis</i> avec l'arbre respiratoire	66
6. Isolement chez l'homme	70

6.1. Quel est le réservoir ?	70
6.2. Transmission	72
6.3. Colonisation	74
6.3.1. Colonisation et modèles animaux	74
6.3.2. Colonisation chez les enfants	75
6.3.3. Colonisation chez les sujets immunocompétents	75
6.3.4. Colonisation chez les femmes enceintes	76
6.3.5. Colonisation chez les sujets immunodéprimés	76
6.3.6. Colonisation chez les sujets présentant des pathologies respiratoires	77
6.3.7. Conséquences de la colonisation	78
7. Epidémiologie	79
7.1. Dans le monde	79
7.1.1. Pneumocystose chez les patients infectés par le VIH	79
7.1.2. Pneumocystose chez les patients non infectés par le VIH	82
7.1.3. Pneumocystose dans les pays en voie de développement	84
7.2. En France	85
8. Patients à risques	86
8.1. Patients VIH	86
8.2. Patients non infectés par le VIH	87
8.2.1. Hémopathies malignes	89
8.2.2. Greffe de cellules souches hématopoïétiques	90
8.2.3. Cancers solides	91
8.2.4. Maladies auto-immunes et maladies inflammatoires	91
8.2.5. Transplantés d'organes solides	93
8.2.6. Autres	94

9. Traitements à risques	95
9.1. Corticoïdes	95
9.2. Les antimétabolites	96
9.2.1. Les antifolates	96
9.2.2. Les analogues des bases pyrimidiques	96
9.2.3. Les analogues des bases puriques	97
9.3. Les agents alkylants	97
9.4. Les poisons du fuseau	98
9.5. Les modificateurs de l'ADN	99
9.6. Les inhibiteurs de la voie mTOR	99
9.7. Les anticalcineurines	100
9.8. Les anticorps monoclonaux	101
9.8.1. Les anticorps anti-CD20	101
9.8.2. Les anticorps anti-CD52	101
9.8.3. Les anticorps anti-TNF α	102
9.8.4. Les autres anticorps	102
9.9. Les inhibiteurs de tyrosines kinases	102
10. Présentation clinique	103
11. Présentation radiologique	104
12. Diagnostic biologique	106
12.1. Prélèvements respiratoires	107
12.1.1 Examen direct	107
12.1.2. Polymerase Chain Reaction	109
12.2. β -D-glucane	110
13. Pronostic	111

14. Traitements	112
14.1. Traitements curatifs	112
14.1.1. Traitement de première intention	112
14.1.2. Alternatives thérapeutiques	113
14.1.3. Caspofungine	114
14.2. Place de la corticothérapie	115
14.3. Traitements préventifs	115
Partie II : Travail personnel	118
1. Introduction et problématique	118
2. Matériel et méthode	119
2.1. Design de l'étude	119
2.2. Critères d'inclusion	119
2.3. Critères d'exclusion	119
2.4. Données analysées	120
2.5. Analyses statistiques	123
2.6. Ethique	124
3. Résultats	124
3.1. Prélèvements inclus	124
3.2. Caractéristiques des patients présentant un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i>	126
3.3. Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines des patients présentant un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i>	129
3.3.1. Dans l'ensemble de la population étudiée.....	129
3.3.2. Dans le sous-groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose	136

3.3.3. Dans le sous-groupe de patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	141
3.4. Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques des patients présentant un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i>	148
3.4.1. Dans l'ensemble de la population étudiée.....	148
3.4.2. Analyses du sous-groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose	155
3.4.3. Analyses dans le sous-groupe des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	160
3.5. Analyses descriptives univariées et multivariées des facteurs associés à l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose chez les patients avec un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i>	166
4. Discussion	173
4.1. Caractéristiques de la population incluse	173
4.1.1. Caractéristiques cliniques et démographiques	173
4.1.2. Comorbidités	174
4.1.3. Traitements préexistants	179
4.2. Rôle du terrain sous-jacent dans la survie	184
4.2.1. Données démographiques	184
4.2.2. Pathologies sous-jacentes	186
4.2.3. Traitements préexistants	191
4.3. Diagnostic, thérapie et survie	192
4.3.1. Diagnostic clinique et biologique	192
4.3.2. Traitement de la pneumocystose	195
4.3.2.1. Chez quels patients?	195

4.3.2.2. Survie	197
4.4 Ouverture : La pneumocystose au temps du SARS-CoV-2	199
5. Conclusion	202
6. Annexes	205
7. Références	208
8. Attestation sur l'honneur concernant le plagiat.....	240

Table des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques parasitaires et fongiques de <i>Pneumocystis</i>	39
Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des différents stades de <i>Pneumocystis</i>	42
Tableau 3 : Facteurs de risque de colonisation à <i>P. jirovecii</i>	74
Tableau 4 : Pathologies sous-jacentes dans quatre séries de patients non VIH avec pneumocystose pulmonaire	83
Tableau 5 : Incidence de pneumocystose pulmonaire selon le type de pathologies malignes.	83
Tableau 6 : Patients non VIH à risque de pneumocystose pulmonaire	88
Tableau 7 : Groupes à risque de pneumocystose spontanée chez les patients non infectés par le VIH	89
Tableau 8 : Signes cliniques chez les patients VIH, adapté de Martin <i>et al.</i>	103
Tableau 9 : Traitements prophylactiques de la pneumocystose chez le patient VIH en France	116
Tableau 10: <i>Charlson Comorbidity index</i>	122
Tableau 11 : Antécédents responsables d'une immunosuppression locale ou générale	127
Tableau 12 : Traitements responsables d'une immunosuppression	128
Tableau 13 : Caractéristiques cliniques, radiologiques, thérapeutiques des patients	129
Tableau 14: Analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques	131
Tableau 15 : Analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction du terrain sous-jacent des patients	132
Tableau 16: Analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients	134
Tableau 17 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie à six semaines chez les patients présentant un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i>	135

Tableau 18 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et microbiologiques des patients n’ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose	137
Tableau 19 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction du terrain sous-jacent des patients n’ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose	138
Tableau 20 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients n’ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose	140
Tableau 21 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie six semaines chez les patients présentant un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i> et n’ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose	141
Tableau 22 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	143
Tableau 23: Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction du terrain sous-jacent des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	145
Tableau 24 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	147
Tableau 25 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie six semaines chez les patients présentant un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i> et ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	148

Tableau 26: Analyses univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques.....	150
Tableau 26: Analyses univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques	151
Tableau 28: Analyses univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients	153
Tableau 29 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie à trois mois chez les patients présentant un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i>	154
Tableau 30 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques des patients n'ayant pas reçu un traitement curatif de pneumocystose	156
Tableau 31: Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction du terrain sous-jacent des patients n'ayant pas reçu un traitement curatif de pneumocystose	157
Tableau 32 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients n'ayant pas reçu un traitement curatif de pneumocystose	159
Tableau 33 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie six semaines chez les patients présentant un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i> et n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose	160
Tableau 34 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	161

Tableau 35: Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction du terrain sous-jacent des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	163
Tableau 36 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	165
Tableau 37 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie à trois mois chez les patients présentant un prélèvement positif à <i>P. jirovecii</i> et ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose	166
Tableau 38: Analyses univariées et multivariées des facteurs cliniques, biologiques radiologiques et thérapeutiques influençant l'instauration d'un traitement	167
Tableau 39: Analyse univariée de l'initiation d'un traitement de pneumocystose en fonction des antécédents d'immunosuppression	169
Tableau 40: Analyses univariées et multivariées de l'initiation d'un traitement de pneumocystose en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients	171
Tableau 41 : Récapitulatif des analyses multivariées des facteurs influençant l'initiation d'un traitement curatif de pneumocystose	172

Table des figures

Figure 1 : Trophozoïte de <i>P. carinii</i> en microscopie électronique	41
Figure 2 : Prékyste précoce de <i>Pneumocystis carinii</i> en microscopie électronique	43
Figure 3 : Prékyste intermédiaire de <i>Pneumocystis carinii</i> en microscopie électronique	43
Figure 4 : Schéma d'un prékyste tardif de <i>Pneumocystis carinii</i>	44
Figure 5 : Kyste de <i>Pneumocystis carinii</i> en microscopie électronique	45
Figure 6 : Schéma de la surface cellulaire et des protéines de surface de <i>Pneumocystis</i>	46
Figure 7: Cycle asexué (a) et sexué (b) des <i>Pneumocystis</i>	47
Figure 8 : Mécanisme génétique de la variation antigénique de gpA/MSG	51
Figure 9 : Voie de synthèse du UDP-GlcNAc chez les levures, les protéines en gras ont été retrouvées chez <i>P. jirovecii</i>	53
Figure 10 : Voie de signalisation des MAP kinases fongiques	56
Figure 11 : Interactions entre <i>Pneumocystis</i> et les macrophages alvéolaires	59
Figure 12 : Cellules contribuant à la réponse immunitaire de l'hôte vis à vis de <i>Pneumocystis</i>	63
Figure 13 : Mécanisme de reconnaissance de <i>Pneumocystis</i> par l'hôte	68
Figure 14 : Mode de transmission hypothétique de <i>Pneumocystis</i>	73
Figure 15 : Incidence pour 1000 personnes-année des infections opportunistes chez les patients VIH	80
Figure 16 : Incidence pour 1000 enfants-année des infections opportunistes chez les enfants VIH	81
Figure 17 : Statut sérologique VIH des patients présentant une pneumocystose pulmonaire .	82
Figure 18 : Evolution du taux de pneumocystose pulmonaire chez les patients VIH dans les pays en voie de développement entre 2002 et 2010	84
Figure 19: Nombre de séjours pour pneumocystose en France	85

Figure 20 : Infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral chez un homme de 31 ans traité au long cours par corticoïdes	105
Figure 21 : Opacités en verre dépoli péri-hilaires chez un patient de 62 ans sous corticoïdes	106
Figure 22 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic de pneumocystose	107
Figure 23: <i>P. jirovecii</i> isolé dans du LBA (x500), avec une coloration méthamine Gomori silver (A) et Giemsa (B)	108
Figure 24 : <i>P. jirovecii</i> isolés par immunofluorescence directe dans du LBA en utilisant des anticorps monoclonaux anti- <i>Pneumocystis</i>	109
Figure 25 : Diagramme de flux de l'étude	125

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
Cdc molecules : molécules *cell division cycle*
CLR : *C-Lectin receptor*
CRJE : *conserved recombination junction element*
DHFR : Dihydrofolate reductase
GPA : glycoprotéine A
I κ B α : *Inhibitor kappa B alpha*
IFN- γ : Interferon gamma
IFN- γ -IP-10 : *Interferon gamma inducible protein 10*
IL : Interleukine
ITAM : *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*
KO : *knock out*
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
MAPK : *mitogen-activated protein kinase*
Mincle : *Macrophage inducible Ca²⁺-dependent lectin*
MIP-2 : *macrophage inflammatory protein 2*
MSG : *Major Surface protein*
MSR : *Major Surface protein related*
MyD88 : *Myeloid Differentiation primary response 88*
NF- κ B : *Necrosis factor kappa B*
ORF : *open-reading frame*
PAMP : *Pathogen Associated Molecular Patterns*
Pb : paire de base
PCR : *polymerase chain reaction*
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PRR : *Pattern recognition receptor*
PRT1 : Proteinase-1
RAG : *Recombination activation gene*
SCID : *Severe combined immunodeficiency*
SP : *Surfactant protein*

TLR : *Toll like receptor*

TNF : *Tumor necrosis factor*

UCS : *upstream conserved sequence*

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Partie I : Revue de la littérature

1. Historique

La première description de *Pneumocystis* est faite au Brésil par Chagas en 1909 qui retrouve des kystes dans des poumons de cobayes (*Cavia porcellus*) infectés par *Trypanosoma cruzi* qu'il pense être une nouvelle forme de trypanosome (1). Cette forme kystique est ensuite retrouvée un an plus tard, en 1910, par Carini, dans des poumons de rats infectés par *Trypanosoma lewisi*. L'hypothèse émise est que ces kystes correspondent à la reproduction schizogonique du trypanosome (2).

C'est en 1912 que le couple Delanoë retrouve ces kystes dans des poumons de rats d'égouts parisiens non infectés par des trypanosomes et qu'ils décrivent ces kystes comme étant une nouvelle espèce de parasite avec un tropisme pulmonaire qu'ils appellent alors *Pneumocystis carinii* (3).

En 1938, Ammich et Bennecke décrivent une nouvelle forme de pneumopathie interstitielle plasmocytaire touchant principalement les enfants dénutris (4). En 1942, des *Pneumocystis* sont identifiés par Van der Meer et Brug sur des sections de poumons d'enfants dénutris décédés suite à ces pneumopathies interstitielles (5). Ils décrivent également l'aspect en « rayon de miel », caractéristique anatomo-pathologique qui correspond à l'exsudat intra-alvéolaire secondaire à la multiplication de *Pneumocystis* dans les alvéoles pulmonaires (5). Cette « pneumonie pneumocystique », initialement décrite comme rare, est finalement associée à plusieurs épidémies, notamment chez des enfants dénutris vivant en orphelinat, chez des patients avec des hypogammaglobulinémies ou chez des patients traités pour des leucémies aiguës (6–10). En 1981 est décrit une épidémie de pneumopathies à *P. carinii* aux États-Unis, affectant principalement des homosexuels. Cette pathologie est initialement appelée « gay syndrome », avant que ne soient découverts le virus de l'immunodéficience

humaine (VIH) et le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). La pneumocystose est la manifestation initiale du SIDA dans 60% des cas et apparaît chez 80 % des patients atteints et provoque une vague de décès considérable, mettant en lumière ce pathogène jusqu'alors peu connu (11,12). Depuis 1995, il existe une recrudescence des cas chez les patients non infectés par le VIH du fait de l'avènement des nouvelles chimiothérapies anticancéreuses et des traitements immunomodulateurs, faisant de cette infection une pathologie toujours d'actualité (13).

En 2001 est finalement adopté définitivement le nom de *Pneumocystis jirovecii* pour les *Pneumocystis* infectant l'homme et *Pneumocystis carinii* pour les *Pneumocystis* infectant le rat (14).

2. Taxonomie

Pneumocystis carinii est un organisme eucaryote unicellulaire, sa classification est longtemps restée une énigme. En effet, il est initialement confondu avec des trypanosomes et donc classé comme un protozoaire (1,2). Dès 1970 est suspectée une appartenance de *Pneumocystis carinii* au règne des champignons, du fait d'affinités ultrastructurelles avec les champignons et avec, en particulier, un processus de formation des corps intrakystiques similaire à la formation des ascospores des levures (15). Le débat est alors lancé, de nombreuses études se succèdent et retrouvent des caractéristiques parasitaires et fongiques résumées dans le Tableau 1. C'est à la fin des années 1980 que l'appartenance au règne des champignons est actée grâce à une analyse phylogénétique par séquençage de l'ARN 16S de *P. carinii*, puis par un séquençage de l'ARN ribosomal qui objective des séquences de *P. carinii* plus proches de celles des champignons que de celles des protozoaires (16,17).

Tableau 1: Caractéristiques parasitaires et fongiques de *Pneumocystis* (18,19).

Caractéristiques parasitaires	Caractéristiques fongiques
- Difficilement cultivable (19)	- Paroi kystique riche en chitine et en β -D-glucanes (22)
- Aspect amiboïde des trophozoïtes dotés de filopodes (19)	- Affinité pour les colorations argentiques
- Cycles asexué et sexué proches des protozoaires (19)	- Crêtes mitochondriales lamellaires (23)
- Absence d'acide mycolique (20)	- ARNr proche de <i>S. cerevisiae</i> (16,17)
- Efficacité des traitements antiparasitaires (19)	- Affinité immunologique avec <i>S. cerevisiae</i>
- Synthèse <i>de novo</i> du folate (21)	- TS et DHFR monofonctionnelles et séparées (24)
- Absence d'ergostérol membranaire : résistance aux antifongiques (20)	- Structure ARN 5S proche de :
- Cholestérol membranaire remplaçant l'ergostérol (20)	Rhizopoda/Myxomycota/Zygomycota (25)

Les espèces de *Pneumocystis* sont exclusivement présentes chez les mammifères et présentent une spécificité d'hôte (26,27). En 1976, Frenkel décrit des différences phénotypiques entre les différentes espèces de *Pneumocystis* et suggère le nom de *Pneumocystis jirovecii* pour l'espèce infectant l'homme (14). La spécificité d'hôte est confirmée après échec de diverses tentatives d'infections croisées (27–29). Cette particularité peut s'expliquer par un modèle évolutif de co-phylogénie, sous-entendant que des *Pneumocystis* ont colonisé les poumons des mammifères depuis plus 100 millions d'années et se sont adaptés pour coloniser les poumons des hôtes immunodéprimés et sains, permettant de créer un réservoir au champignon (28). Initialement, à la fin des années 1980, l'avènement de la biologie moléculaire permet de constater des différences de taille entre les protéines des espèces de *Pneumocystis* infectant l'homme et celles des *Pneumocystis* infectant le rat (14,30,31). Ces études ne permettent pas de confirmer qu'il existe effectivement différentes espèces du fait de la possibilité de contamination avec des protéines de l'hôte ou encore de la

présence de *Pneumocystis* morts (14). C'est finalement grâce aux analyses de l'ADN, notamment grâce à la PCR utilisant les amorces développées par Wakefield, que les différentes espèces vont être mises en évidence (32,33). Grâce au développement de cette PCR, il est montré que l'ADN de *P. jirovecii* n'est retrouvé que chez l'humain et jamais dans les poumons des autres mammifères (34). Enfin, la comparaison des séquences d'ADN et d'ARN entre les différentes espèces de *Pneumocystis* spécifiques d'hôtes retrouve systématiquement une divergence (14,33,35–37). Ces éléments permettent d'affirmer que *Pneumocystis jirovecii* est la seule espèce infectant l'homme (14).

Par la suite, les génomes nucléaires et mitochondriaux ont été successivement séquencés, permettant d'obtenir la classification actuellement en vigueur qui est la suivante (28,38–40) :

- Règne des Champignons (*Fungi*)
- Phylum des Ascomycètes (*Ascomycota*)
- Sous phylum des *Taphrinomycotina*
- Classe des *Pneumocystidomycetes*
- Ordre des *Pneumocystidales*
- Famille des *Pneumocystidaceae*
- Genre des *Pneumocystis*
- Espèces : *P. jirovecii* (hommes), *P. carinii* (rats), *P. murina* (souris), *P. wakefieldiae* (rats), *P. oryctolagi* (lapins).

3. Morphologie

Il est classiquement décrit deux formes : une forme végétative, appelée *trophozoïte* et une forme mature appelée *kyste* ou *asque*. Entre ces deux formes il existe une forme intermédiaire, le *sporocyste* comprenant trois stades de développement.

3.1 Forme végétative : le trophozoïte

Le trophozoïte est la forme végétative des *Pneumocystis*. Il est mononucléé, avec une forme amiboïde, mesurant de 1 à 8 µm de diamètre (19,41,42). Ils sont limités par une pellicule composée de la membrane cellulaire et d'une couche externe dense en microscopie électronique, qui contient des polysaccharides interagissant avec la concanavaline (19). Les trophozoïtes contiennent un noyau unique haploïde entouré d'une paroi mal définie dépourvue de structure rigide (41,43). Depuis cette membrane s'étendent des prolongements tubulaires appelés filopodes ou pseudohyphes ayant un rôle dans l'interaction hôte-pathogène (41). Le cytoplasme contient une à deux mitochondries, quelques vacuoles, des granules contenant du glycogène, des ribosomes libres et un réticulum endoplasmique (41). Les caractéristiques des trophozoïtes sont résumées dans le Tableau 2 ; et la Figure 1 illustre la morphologie d'un trophozoïte.

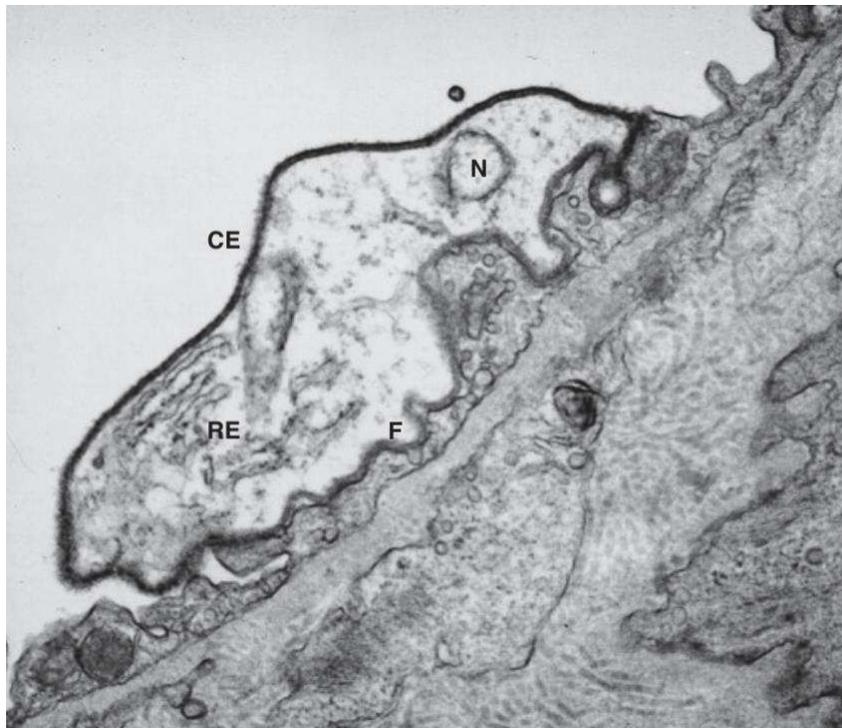


Figure 1 : Trophozoïte de *P. carinii* en microscopie électronique (40).

Légende : CE : couche externe, F : filopode, N : noyaux, RE : réticulum endoplasmique

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des différents stades de *Pneumocystis*.

Légende : * bleu de toluidine, ** coloration panoptique, ***dans, chaque corps intrakystique, **** organite associé au noyau. MP : microscopie photonique, ME : microscopie électronique. – absence, + présence

	Trophozoïte	Prékyste			Kyste
		Précoce	Intermédiaire	Tardif	
MP					
BTO*	-	-	+	+	+
RAL555**	+	+	+	+	+
ME					
Forme	Irrégulière	Ovoïde	Ovoïde	Ovoïde	Ovoïde
Noyaux	1	1(2µm)	2-4	4-8 (0,5µm)	1***
Complexe Synaptonémal	Non	Oui	Non	Non	Non
OAN****	Non	Non	Oui	Oui	Non
Fuseaux de division	Non	Non	Oui	Non	Non
Mitochondries	Allongées	Groupées	Groupées	?	1***
Paroi	2 couches 20-30 nm	2 couches 40-50 nm	3 couches 100 nm	3 couches 80-120 nm	3 couches épaisses
Filopodes	nombreux	Quelques	Quelques	Quelques	Quelques

3.2. Forme intermédiaire : le prékyste ou sporocyste

Les prékystes sont ovoïdes, présentent quelques filopodes et mesurent 3 à 6 µm de diamètre, ils se développent selon trois stades successifs (19,41). Le stade précoce (Figure 2), comprend des prékystes uninucléés, entourés par une pellicule mesurant 40 à 50 nm, similaire à celle du trophozoïte, comprenant deux couches (19). Dans ce stade précoce sont retrouvés les complexes synaptonémaux qui permettent une division méiotique conduisant à la formation des huit corps intrakystiques haploïdes, la fusion des noyaux haploïdes des trophozoïtes permet de restituer l'état diploïde (44).

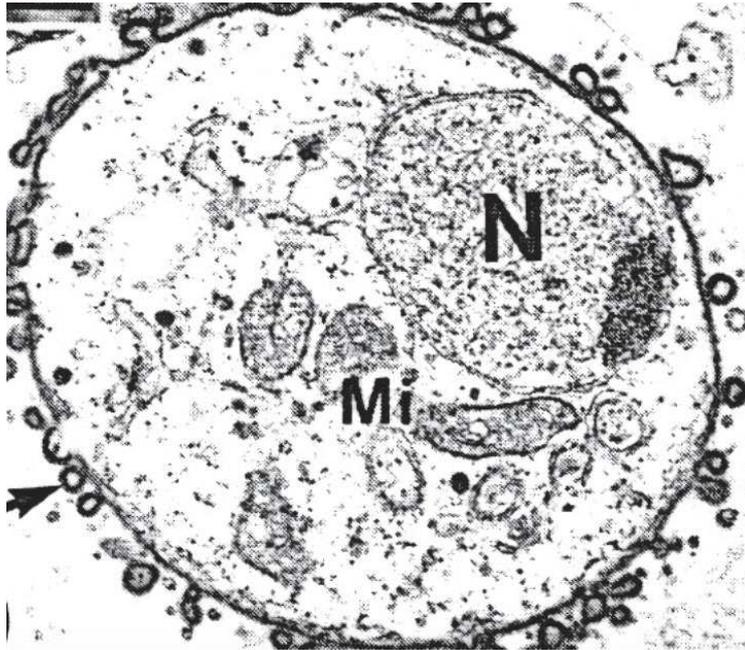


Figure 2 : Prékyste précoce de *Pneumocystis carinii* en microscopie électronique (19).

Légende : N : noyau, Mi : mitochondrie

Le stade intermédiaire (Figure 3) correspond à un trophozoïte multinucléé qui comprend deux à quatre noyaux, la paroi est constituée de trois couches (membrane cellulaire, une couche intermédiaire peu dense et une couche externe dense en microscopie électronique) et mesure 100 nm (19).

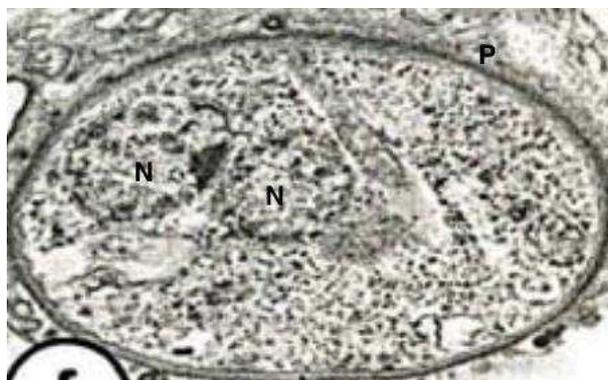


Figure 3 : Prékyste intermédiaire de *Pneumocystis carinii* en microscopie électronique (19).

Légende : N : noyau, P : Paroi

La forme tardive (Figure 4) correspond à un prékyste contenant quatre à huit noyaux, la paroi est également constituée de trois couches et mesure de 80 à 120 nm (19).

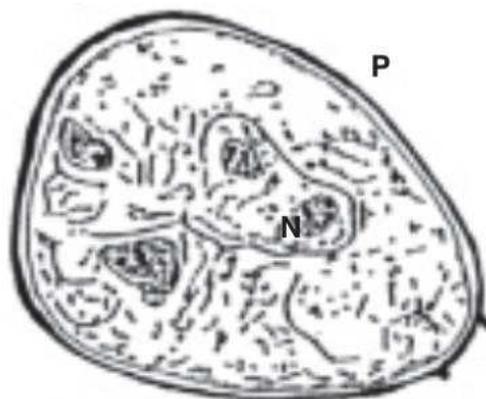


Figure 4 : Schéma d'un prékyste tardif de *Pneumocystis carinii* (28).

Légende : N : noyau ; P : paroi

3.3. Forme kystique: le kyste ou l'asque

Le kyste est entouré d'une paroi rigide dont la fonction principale est de conférer une rigidité et un soutien à l'organisme et de le protéger des conditions environnementales difficiles à l'extérieur de l'hôte (40). Le kyste est plus grand que le trophozoïte, il mesure entre 4 et 10 μm de diamètre, sa forme est ovoïde et uniforme (figure 5) (40). Il contient jusqu'à huit corps intrakystiques (ou spores) uninucléés qui, après la rupture du kyste mature, deviendront de nouvelles formes trophiques (40).

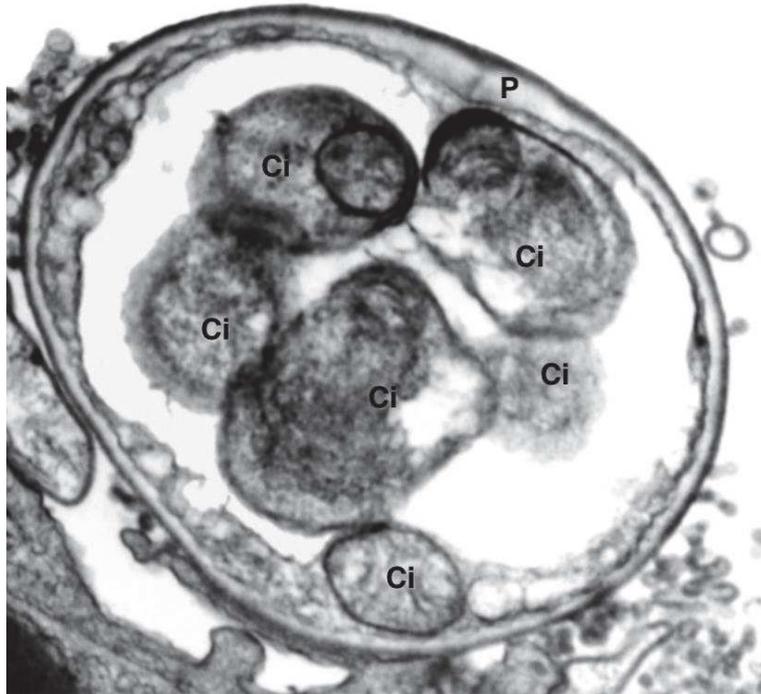


Figure 5 : Kyste de *Pneumocystis carinii* en microscopie électronique (40).

Légende : P : paroi ; Ci : corps intrakystique

La paroi des kystes des *Pneumocystis* est rigide et formée principalement de β -glucane, un composé polysaccharidique avec un noyau glucidique lié en β -1,3 et des chaînes latérales de résidus de glucose liées en β -1,6 et β -1,4 (42,45). Le glucane des *Pneumocystis* permet de garder une stabilité structurale dans les poumons des hôtes infectés et provoque une réponse inflammatoire marquée (46). La paroi du kyste contient également d'autres complexes polysaccharidiques, des mannoprotéines, de la chitine et des protéines accessoires (42). À la face externe de la paroi du kyste se trouvent les protéines de surface, dont la principale est la glycoprotéine A qui diffère du point de vue antigénique selon les différentes espèces de *Pneumocystis* et permet d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte (42,47,48). La figure 6 représente un schéma de la paroi des kystes de *Pneumocystis*.

Le métabolisme du glucane et de l'assemblage de la paroi cellulaire sont des processus encore mal compris chez *Pneumocystis*.

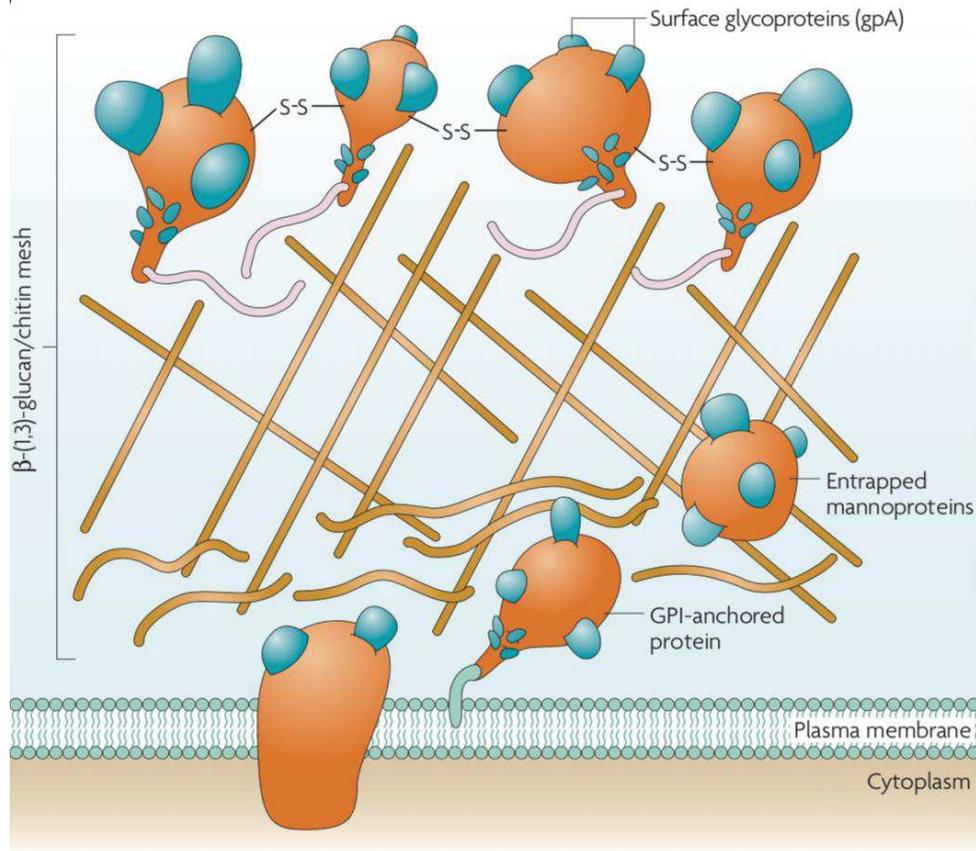


Figure 6 : Schéma de la surface cellulaire et des protéines de surface de *Pneumocystis* (42).

Légende : L'antigène de surface cellulaire, gpA / MSG, est abondant à la surface cellulaire et un maillage de β -(1,3) glucanes assure la stabilité structurelle. gpA, glycoprotéine A; MSG, glycoprotéine de surface majeure.

4. Cycle

La compréhension complète du cycle de vie de *Pneumocystis* reste une énigme du fait de l'impossibilité de culture de *Pneumocystis* en milieu axénique *ex vivo*, même si des expériences de co-culture avec des cellules hôtes sont décrites (49,50). *Pneumocystis* est un champignon ascomycète, les hypothèses ayant abouti à la compréhension de son cycle de vie sont déduites d'observations microscopiques, extrapolées grâce aux connaissances des cycles de vie d'autres champignons ascomycètes (50). L'ensemble des stades du cycle de vie sont retrouvés dans les poumons des hôtes infectés (50). *Pneumocystis* est présent uniquement dans les poumons des hôtes qu'il infecte où il siège de façon extracellulaire principalement au

niveau des alvéoles pulmonaires (50). Dans de rares cas il peut siéger dans d'autres organes lorsqu'il existe une forte immunodépression ou une charge fongique très importante, avec des lésions pulmonaires (50–52). Le cycle de *Pneumocystis* fait intervenir les trois formes décrites précédemment : les trophozoïtes, les sporocystes et les kystes. Il existe un cycle sexué et un cycle asexué, résumés sur la figure 7.

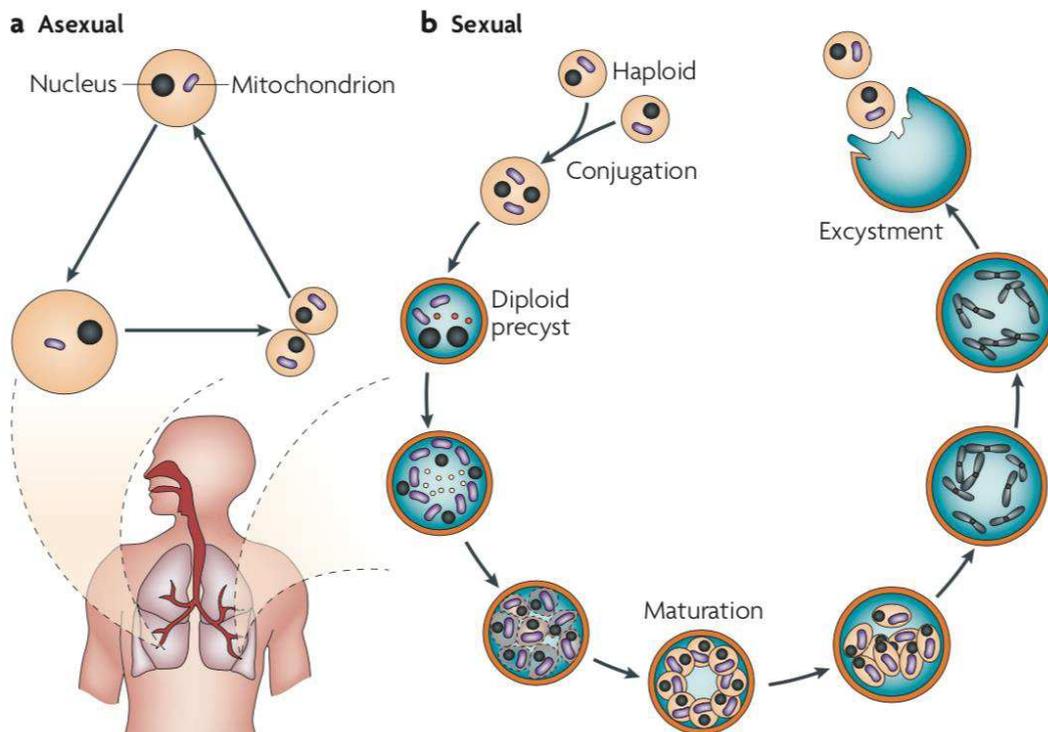


Figure 7: Cycle asexué (a) et sexué (b) des *Pneumocystis* (42).

Légende : Il existe deux formes du cycle de vie de *Pneumocystis*, la forme trophique et la forme kystique. La forme trophique peut se conjuguer par fission binaire et donc subir une reproduction asexuée (a). Il existe également un cycle sexuel (b). Le kyste évolue selon trois stades intermédiaires qui contiennent deux, quatre et huit noyaux, respectivement. Le kyste mature contient 8 noyaux intrakystiques. Les formes trophiques émanent des noyaux intrakystiques du kyste mature lors de sa rupture, puis subissent une croissance végétative ou se conjuguent pour reformer un nouveau kyste.

4.1. Cycle asexué

La reproduction asexuée des formes trophiques se produit probablement lors d'une infection aiguë (50). Ce cycle consiste en une réplication d'une forme trophique haploïde qui réplique le contenu de son noyau pour devenir diploïde avant de se diviser par fission binaire en deux cellules filles identiques à la cellule mère (53). La survenue d'un cycle asexué est difficile à constater car faire la différence entre les trophozoïtes qui se divisent et ceux qui fusionnent est très difficile en microscopie (54). Cet événement n'a été constaté que lors de deux études (53,55). Ce cycle est probablement facultatif et ne contribue que peu à la prolifération de *Pneumocystis* (54).

4.2. Cycle sexué

Le cycle de reproduction sexué d'une infection à *Pneumocystis* est classiquement décrit de la manière suivante :

Les formes trophiques, grâce à leurs filopodes se fixent sur les pneumocytes de type I (28,56). La conjugaison des formes trophiques haploïdes aboutit à un zygote ou sporocyste qui correspond au kyste précoce. Il s'ensuit une méiose puis une mitose permettant la production de huit noyaux haploïdes et donc de former d'abord le sporocyste ou kyste intermédiaire puis le kyste ou sporocyste tardif. Le cycle se poursuit par l'apparition de corps intrakystiques (ou spores) et par la formation d'un kyste mature. Les spores s'allongent progressivement avant éclatement du kyste et libération de ces spores qui deviendront rapidement de nouvelles formes végétatives (50,56–58).

La confirmation de l'existence d'un cycle sexué repose sur plusieurs paramètres. L'observation de complexes synaptonémaux, impliqués dans l'alignement des chromosomes lors la méiose, suggère l'existence d'un cycle sexuel (44). L'hypothèse de l'existence d'un cycle sexuel est renforcée, d'abord, par la découverte du gène du récepteur de phéromone

Ste3 dans le génome de *Pneumocystis*, suggérant l'existence de « mating types » et donc la probable conjugaison de formes trophiques de *Pneumocystis in vivo*, et par la découverte de la voie de régulation de la méiose (54,56,59,60). En 2015, la découverte de trois gènes de *Pneumocystis* impliqués dans la différenciation cellulaire nécessaire à la reproduction et à l'entrée dans le cycle sexuel, par des études de génomique comparative, suggère que la reproduction des espèces de *Pneumocystis* se fait par homothallisme, c'est-à-dire par autofécondation à partir d'une seule cellule sans avoir besoin d'un partenaire compatible (61,62). L'expression concomitante fréquente de ces trois gènes lors d'infections humaines suggère que la sexualité est obligatoire pour compléter le cycle de vie (63).

5. Physiopathologie

Les connaissances sur la physiopathologie des infections à *Pneumocystis* se sont accrues ces dernières années grâce à plusieurs études génomiques, notamment via deux projets de séquençage. Le premier consiste en un séquençage du génome et des télomères de *P. carinii* (42,64). Le second consiste en un séquençage des génomes de *P. jirovecii* et *P. muris* (42). Ainsi, le génome de *P. carinii* est constitué d'environ 8 millions de paires de bases d'ADN divisées en 15 chromosomes linéaires dont la taille varie de 300 à 700 kb (65). Les gènes présentent une forte teneur en AT (65 %) dont la majorité est interrompue par des introns allant de 38 à 424 pb, avec au maximum neuf introns par gène (66). Ces avancées ont permis la découverte de protéines clés impliquées dans le cycle cellulaire, l'assemblage de la paroi cellulaire, les signaux de transduction et dans les voies métaboliques.

5.1 Antigènes de surface et paroi fongique

5.1.1 Antigènes de surface

Pneumocystis possède de nombreux antigènes de surface, dont les plus fréquents sont les glycoprotéines A (gpA) ou glycoprotéines principales de surface (MSG). Ces protéines ont des masses moléculaires qui varient de 95 à 120 kDa, et permettent la fixation de *Pneumocystis* aux cellules épithéliales alvéolaires. Elles sont la cible des défenses immunitaires de l'hôte mais peuvent également jouer un rôle dans l'échappement au système immunitaire de l'hôte. Il existe 80 gènes gpA/MSG codant pour les protéines MSG, mais une seule isoforme gpA/MSG est exprimée durant l'infection à un moment donné (67). Le développement, à la fin des années 1980 et au début des années 1990, d'anticorps monoclonaux spécifiques des *Pneumocystis* de furet, de rat, de souris et d'humain permet d'isoler les protéines MSG exprimées par les *Pneumocystis* en fonction des hôtes qu'ils infectent suggérant une forte variation antigénique pouvant jouer un rôle dans l'échappement aux défenses de l'hôte (47,48,68).

L'étude des télomères permet de retrouver des répétitions des gènes PRT1-MSR-MSG, qui sont les trois familles de gènes les plus fréquemment responsables de variation antigénique, codant pour les protéines gpA/MSG, gpA/MSG *related protein* et pour la protéase PRT1, situés dans les régions sub-télomériques de tous les chromosomes de *Pneumocystis* (64). Cet emplacement favorise la recombinaison des éléments génétiques pouvant expliquer les variations antigéniques (42).

Comme évoqué ci-dessus, une seule isoforme de gpA/MSG est exprimée à un moment donné, mais dans le temps plusieurs isoformes de protéines gpA/MSG *related-protein* et de protéines PRT1 sont exprimées (69). Le cadre de lecture ouvert (ORF) gpA/MSG code pour une région promotrice située en amont, appelée UCS, qui correspond à un peptide signal de 365 pb, permettant de diriger le MSG vers le réticulum endoplasmique où il subit une

glycosylation. La séquence *conserved recombination junction element* (CRJE) mesure 25 pb, elle est conservée et se situe entre l'UCS et l'ORF et pourrait permettre l'apparition d'événements de recombinaison et donc de variation antigénique comme le résume la figure 8 (42,67).

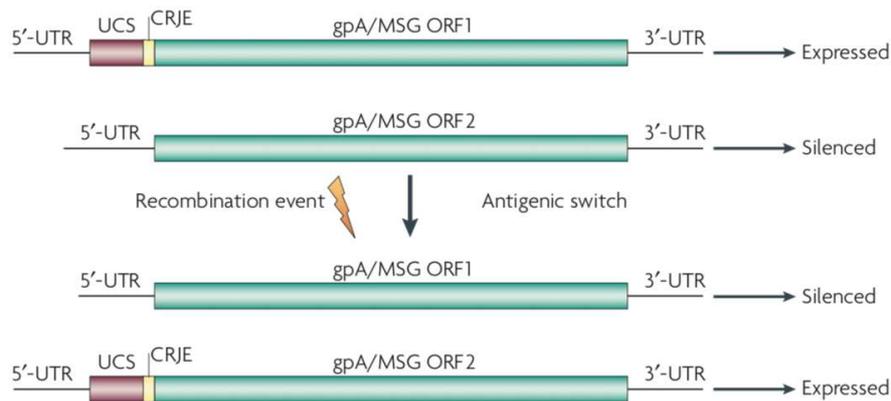


Figure 8 : Mécanisme génétique de la variation antigénique de gpA/MSG (42).

Légende : Le cadre de lecture ouvert 1 (ORF1) de la gpA / MSG est exprimé en tant que protéine gpA / MSG fonctionnelle en raison de la présence de la séquence conservée en amont (UCS) et de la séquence de l'élément de jonction de recombinaison conservée (CRJE) situé à proximité de l'ORF. Cela contraste avec ORF2, qui est silencieux en raison du manque de ces éléments. La recombinaison entre ORF1 et ORF2 peut se produire comme indiqué, entraînant une commutation antigénique.

Les gènes MSR ou *gpA/MSG-related* sont semblables aux gènes gpA/MSG à la différence que l'expression de l'ORF ne dépend pas de UCS, qu'il n'y a pas de CRJE et que dans chaque gène l'ORF est interrompu par un seul intron (42,70).

Les gènes PRT1 codent pour la protéase PRT1 qui présente une homologie avec les subtilisines d'autres champignons, elles appartiennent à la famille des sérines-protéases (71–73). Chez *P. carinii* les études montrent qu'il existe plus de 40 gènes PRT1, mais pour les autres espèces, dont *P. jirovecii*, seul un gène PRT1 est décrit (64,72). Chez *P. jirovecii* le gène PRT1 code pour la protéine kex1 qui joue un rôle dans le transport des protéines vers l'appareil de Golgi (72). Chez *P. carinii*, ces protéases permettent la dégradation de protéines

exogènes de l'hôte et facilite la variation antigénique par modification d'autres protéines de surface cellulaire (74,75). La protéine *kex1* peut donc jouer un rôle dans le traitement protéolytique du MSG avant son transport à la surface cellulaire (50).

5.1.2 Paroi fongique

La paroi des kystes de *Pneumocystis* est principalement composée de β -1,3 glucane mais aussi d'autres complexes polysaccharidiques, de mannoprotéines, de chitine et de protéines accessoires. Le processus de formation de cette paroi reste partiellement méconnu, mais certains mécanismes sont élucidés grâce à l'homologie de *Pneumocystis* avec d'autres ascomycètes. En 2000, le gène *GSC1* est identifié comme étant un médiateur codant pour la *PcGsc-1* glucane synthétase, présente exclusivement dans les formes kystiques, responsable de la polymérisation de l'uridine 5'-diphosphoglucose en β -1,3-glucane et donc essentielle à la formation de la paroi fongique (76). En 2015, une équipe a mis en évidence le gène *Pckre6* de la β -1,6-glucane synthase, qui joue un rôle dans la production du β -1,6-glucane également présent dans les kystes (77). Le gène *Pcphr1* est identifié comme étant un régulateur de la formation du glucane. En effet, par homologie avec les gènes *PHR1 / PHR2* de *Candida albicans*, il est supposé que ce gène code pour une protéine responsable des liaisons des chaînes de β -1,6-glucane au β -1,3-glucane (78). Ce gène est particulièrement sensible aux variations de pH et possède une expression optimale à un pH compris entre 7,0 et 7,5, suggérant une possibilité d'adaptation aux conditions environnementales (50,78).

En ce qui concerne la chitine, il s'agit d'un polymère glucidique de N-acétylglucosamine permettant une résistance structurale à la paroi cellulaire fongique (50). Elle est présente à toutes les étapes du cycle cellulaire (79). Les mécanismes aboutissant à la synthèse de la chitine ne sont pas encore tous connus, néanmoins le gène *Pcchs5* est présent chez *Pneumocystis* et présente une forte homologie avec celui présent chez d'autres champignons,

où il joue un rôle dans la formation de la chitine, mais d'autres gènes sont probablement impliqués et restent à découvrir (80). Une chitinase est nécessaire à la régulation de la formation du mur cellulaire : la kinase PcCbk1 est exprimée dans les formes végétatives et kystiques et est connue pour avoir des fonctions régulatrices, notamment au niveau de la croissance cellulaire, son expression induit l'expression de chitinase (81). En 2018, la voie de synthèse UDP-GlcNAc (donc de la chitine) est caractérisée pour les levures et pour *P. jirovecii* et est résumée sur la figure 9 (82).

GlcNAc Synthetic Pathway in Yeast

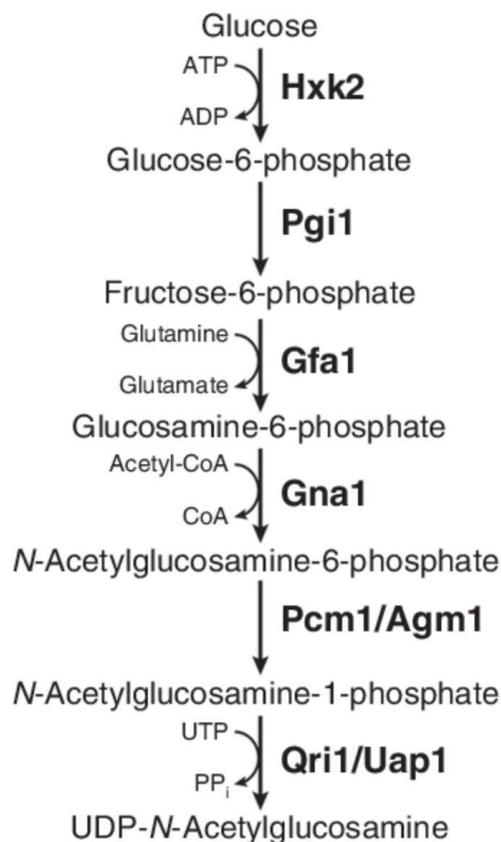


Figure 9 : Voie de synthèse du UDP-GlcNAc chez les levures. Les protéines écrites en gras sont retrouvées chez *P. jirovecii* (82).

5.2. Contrôle du cycle cellulaire

Chez les organismes eucaryotes les différents composants et les phases du cycle cellulaire sont très conservés. Chez *Pneumocystis* le cycle cellulaire est régulé par des kinases appelées Cdc (pour *Cell division control*) dont trois principales sont mises en évidence et étudiées (50).

Chez *Pneumocystis* on retrouve la PcCdc2 dont l'expression est particulièrement importante dans la forme trophique. Elle est similaire à Cdc2 qui existe chez d'autres ascomycètes, chez qui elle joue un rôle dans la progression de la méiose de la phase G1 à la phase S et de la phase G2 à la mitose (83).

Chez *Schizosaccharomyces pombe*, la kinase Cdc13 se fixe à Cdc2 pour former un complexe Cdc2-Cdc13 indispensable à la méiose et qui est particulièrement exprimé à la fin de la phase G2 et au début de la phase M (84). Chez *P. carinii* une kinase homologue, appelée PcCdc13 est identifiée et est plus exprimée dans la forme kystique que dans les formes végétatives suggérant l'existence probable d'une autre kinase interagissant avec Cdc2 chez les formes trophiques (85).

La troisième kinase du cycle cellulaire identifiée chez *P. carinii* se nomme PcCdc25. Elle présente une homologie avec Cdc25, isolée chez *S. pombe*, où elle permet l'activation du Cdc2 et des points de contrôle de réplication de l'ADN. L'expression de PcCdc25 par des souches de *S. pombe* présentant un déficit en Cdc25 permet de restaurer la croissance cellulaire mais pas les « checkpoints » de réplication de l'ADN, suggérant un rôle différent de PcCDC25 chez *P. carinii*, qui n'est pas encore clairement identifié (86,87).

Les histones font partie des protéines jouant un rôle important dans la régulation de la transcription et de la réplication de l'ADN et sont donc également étudiées chez *Pneumocystis*.

Il est montré que l'acétylation de l'histone H3 lys56 permet l'assemblage de la chromatine et la réparation de l'ADN. Chez les champignons, cette acétylation est permise par Rtt109 qui est une histone acétyltransférase retrouvée chez *P. carinii* et chez *P. jirovecii*, et dont l'activité est confirmée après restauration de l'activité de Rtt109 chez *S. pombe* déficiente en Rtt109 (88–91). Chez *Pneumocystis*, l'action de Rtt109 dépend principalement de deux protéines chaperonnes, PcAsf1 et PcVps75 (92). Récemment, une étude montre que l'interaction de PcVps75 avec les tétramères d'histones H3-H4 permet de réguler l'acétylation médiée par Rtt109 (93).

5.3. Signaux de transduction

Les voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie des *Pneumocystis* ne sont pas encore complètement connues, et sont mises en évidence en comparant les gènes de *Pneumocystis* avec les gènes d'autres ascomycètes. Ces voies de signalisation jouent un rôle important dans la physiologie et la physiopathologie des différentes espèces de *Pneumocystis* comme dans l'adaptation à l'environnement, la reproduction, le cycle de vie, la formation de la paroi, la morphologie et la prolifération (50,94).

Chez les champignons, quatre voies de signalisation des MAP kinases sont décrites : la voie des phéromones, la voie PKC, la voie HOG et la voie de croissance filamenteuse (Figure 10), seules trois de ces voies sont retrouvées chez *Pneumocystis* : la voie des phéromones, la voie PKC et la voie de croissance filamenteuse (figure 10) (42).

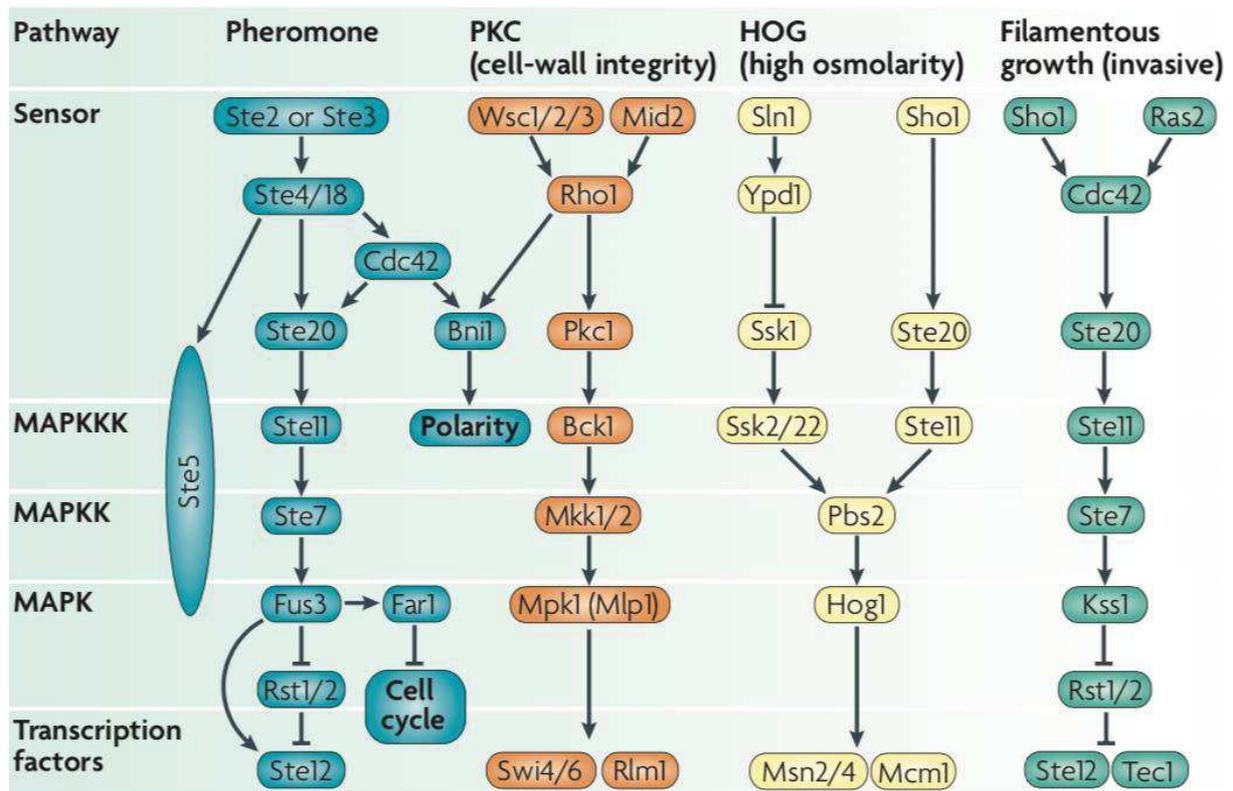


Figure 10 : Voie de signalisation des MAP kinases fongiques (42).

Légende : Chez *Saccharomyces cerevisiae*, quatre voies MAPK sont caractérisées. Chez *Pneumocystis*, trois de ces voies sont identifiées : la voie des phéromones, la voie de l'intégrité de la paroi cellulaire et la voie de croissance filamenteuse. A ce jour, les gènes de *Pneumocystis* codant pour des protéines homologues aux protéines de *S. cerevisiae* Ste2, Ste3, Ste20, Ste7, Fus3, Ste12, Bck1, Mkk1 / Mkk2 et Mpk1 sont identifiés.

Concernant la voie de croissance filamenteuse, le premier signal de transduction de *Pneumocystis* est décrit en 1996, quand Smulian *et al.* isolent le gène Pcg1 codant pour une protéine G α dont le rôle chez *Pneumocystis* reste incertain (95). Cependant, des études permettent de supposer que Pcg1 joue un rôle dans la virulence et la reproduction (95,96). De manière générale les protéines G sont très conservées chez les autres champignons et permettent l'envoi de signaux de transduction permettant de réguler la croissance, la reproduction et la nutrition (96–99). Chez *P. carinii*, la protéine G PcCdc42, induit une modification de l'expression des gènes, permettant la fixation des trophozoïtes aux cellules de

l'hôte. Son expression déclenche également une expression de *Pcste20* et *Pccb1*, gènes nécessaires à la reproduction sexuée et à la prolifération des *Pneumocystis* (100).

Concernant la voie de signalisation des phéromones, la première MAP kinase décrite chez *Pneumocystis* est *Pcm* qui présente une similitude avec *Fus3*, isolée chez *S. cerevisiae* chez qui elle permet la production de peptides phéromones, lorsque l'environnement est faible en nutriments, qui se fixent ensuite sur les récepteurs des phéromones entraînant le déclenchement d'une cascade de signalisation aboutissant à la conjugaison de deux cellules et à la formation d'asques (94,101,102). Chez *Pneumocystis*, la présence de récepteurs phéromones sur les formes végétatives et l'existence d'une expression plus importante de *Pcm* chez la forme trophique par rapport à la forme kystique suggère l'existence d'un accouplement similaire des trophozoïtes haploïdes médié par *Pcm*, ce qui est confirmé par la restauration de la voie de signalisation des phéromones chez des souches de *S. cerevisiae* déficitaires en *Fus3* (103,104).

La voie la mieux comprise chez *Pneumocystis* est la voie PKC, impliquée dans l'intégrité de la paroi. La compréhension de cette voie chez *Pneumocystis* est possible via la connaissance de la voie PKC chez *S. cerevisiae*. Chez *S. cerevisiae* cette voie est activée en réponse à des facteurs de stress environnementaux tels que la chaleur, le stress osmolaire ou les carences nutritionnelles (105). Toujours chez *S. cerevisiae*, la majoration des températures provoque une cascade de signalisation impliquant l'expression de *Bck1* puis de *Mkk1/Mkk2* puis de *Slit2* aboutissant à l'expression d'une β -1,3-glucane synthétase, *Fks2*, préservant l'intégrité de la paroi et empêchant la mort cellulaire lorsque *Pneumocystis* est confronté à des températures élevées (94,105). Chez *P. carinii*, des études retrouvent plusieurs gènes similaires avec par exemple *Mkk1* et *Bck1* (106,107). Pour *Pccb1*, son expression permet de restaurer l'action de *bck1* dans des souches de *S. cerevisiae* déficitaires en *bck1* ; ce gène s'exprime en réponse à des stimuli externes comme les variations de pH, le contact avec les cellules épithéliales

alvéolaires et la fibronectine, et lors de stress osmotique (81,107). Chez *P. carinii*, *Pcmkp1* code pour une MAPK fortement homologue à *slt2* et est surexprimée lorsqu'un stress oxydatif se produit, son utilisation chez des souches de *S. cerevisiae* déficitaires en *slt2* permet d'obtenir une voie PKC fonctionnelle (108).

5.4. Réponse de l'hôte

Pour lutter contre l'infection, l'organisme hôte doit produire une réponse inflammatoire efficace (42). La pneumocystose sévère se traduit par une sur-inflammation du tissu pulmonaire qui implique des macrophages, des polynucléaires neutrophiles, des cellules dendritiques et des lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺, provoquant d'importantes lésions alvéolaires diffuses et une altération des échanges gazeux (42,109). La gravité de cette maladie est principalement liée à cette inflammation plutôt qu'à la charge fongique (109).

5.4.1. Rôle des macrophages

Les macrophages constituent un des principaux moyens de défense de l'organisme contre les infections. Les macrophages alvéolaires sont les macrophages qui résident au niveau des poumons, ces derniers internalisent *Pneumocystis* via deux principaux types de récepteurs (110–112). Les récepteurs mannoses reconnaissent *gpA/MSG* (Figure 11) et les récepteurs Dectin-1 reconnaissent les β -glucanes de *Pneumocystis* (110–112). L'utilisation de ces récepteurs dépend des conditions environnementales et de la présence ou non des protéines opsoniques comme la vitronectine ou la fibronectine présent sur les *Pneumocystis* (113). Après internalisation via ces récepteurs, *Pneumocystis* est absorbé puis dégradé dans le phagolysosome (114).

Le rôle des macrophages dans la clairance fongique est montré en laboratoire avec une diminution de cette clairance chez des animaux déplétés en macrophages ; *a contrario* le

blochage de l'apoptose des macrophages permet un meilleur contrôle de l'infection (114,115). L'importance des macrophages est aussi constatée chez l'homme, notamment chez des patients avec une infection VIH au stade SIDA chez qui la liaison aux macrophages alvéolaires et la phagocytose de *Pneumocystis* sont réduites du fait d'une régulation négative des récepteurs mannoses, permettant la multiplication du champignon et le développement de l'infection (116).

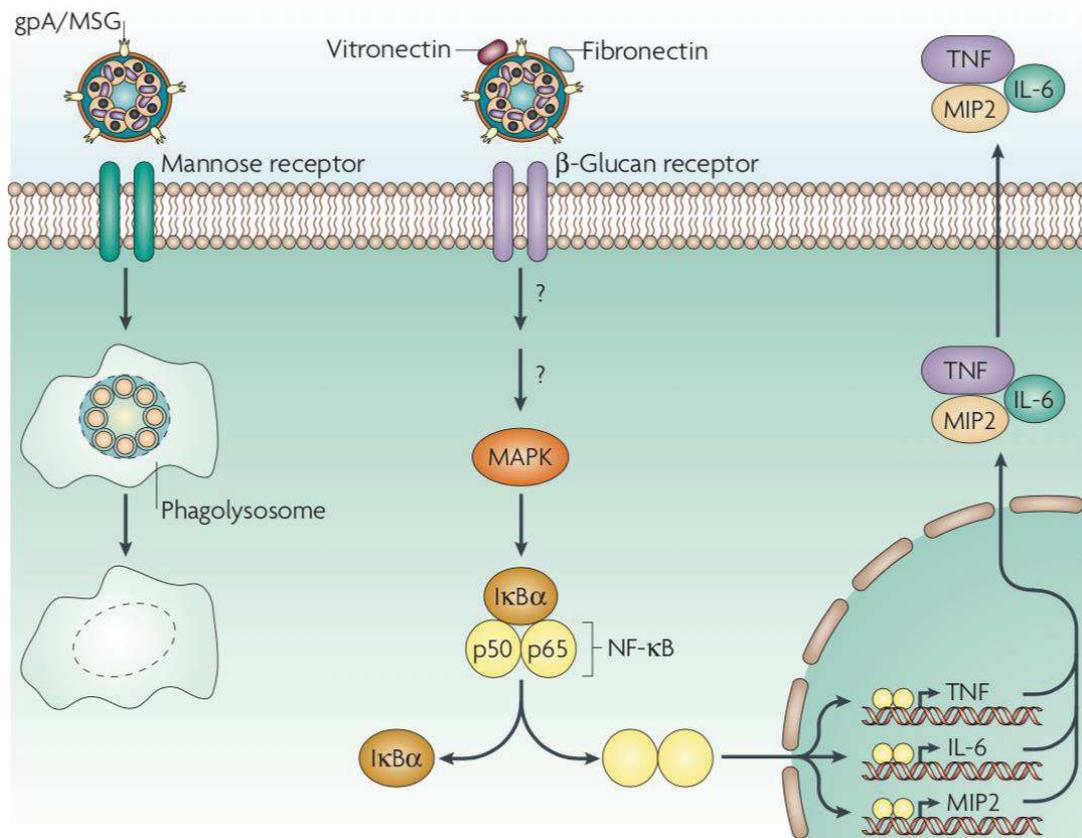


Figure 11 : Interactions entre *Pneumocystis* et les macrophages alvéolaires (42).

Légende : Les macrophages alvéolaires sont les principaux phagocytes qui assurent la clairance de *Pneumocystis* dans le poumon. Les récepteurs mannoses des macrophages interagissent avec la gpA / MSG présente à la surface de *Pneumocystis*. Les composants de la paroi cellulaire du glucane initient une réponse immunologique via le facteur nucléaire (NF) -κB, entraînant la translocation du complexe p65 / p50 vers le noyau permettant d'augmenter la transcription du facteur de nécrose tumorale (TNF), de l'interleukine (IL) -6, et de la protéine 2 inflammatoire des macrophages (MIP2). gpA, glycoprotéine A; MSG, glycoprotéine majeure de surface.

5.4.2. Rôle des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes permettant le déclenchement de fonctions effectrices. Une fois activées, elles produisent des cytokines et migrent vers le ganglion lymphatique où elles activent des lymphocytes T en réponse aux antigènes (117). Les β -glucanes permettent l'activation des cellules dendritiques *via* le mécanisme FasL et le récepteur Dectin-1, provoquant une réponse T_h1 lors d'une infection par *Pneumocystis* (118). Par ailleurs, il existe une production d'IL-17 par les cellules dendritiques humaines, médiée par des glycosphingolipides, lorsqu'elles sont stimulées *in vitro* par les β -glucanes de *Pneumocystis* (119). En revanche, gpA/MSG ne semble pas provoquer l'activation des cellules dendritiques (120). Même s'il n'existe que peu d'études sur le rôle des cellules dendritiques dans les infections à *Pneumocystis*, ces dernières paraissent être importantes dans le déclenchement de la réponse immunitaire lors de cette infection (117).

5.4.3. Rôle des cytokines et chimiokines induites par les macrophages

Pneumocystis interagit avec les cellules de l'hôte *via* ses composants cellulaires, aboutissant à la libération de cytokines et de chimiokines (42). L'étude de ces mécanismes est possible *in vitro* en utilisant des composants de surface purifiés de *Pneumocystis* mis au contact de cellules pulmonaires (46,112,121).

La reconnaissance du β -glucane par les cellules de l'hôte, notamment les macrophages, est précoce lors de l'infection et conduit à l'activation des différentes voies cellulaires responsables de l'inflammation pulmonaire au cours de la pneumocystose (118,122,123).

Les macrophages reconnaissent *Pneumocystis* *via* plusieurs récepteurs des β -glucanes (dont la dectine-1, le TLR 2 et l'intégrine CD11b / CD18), ceci entraînant une cascade de signalisation, aboutissant à la dégradation de $I\kappa B\alpha$ et à la translocation de NF- κ B dans le

noyau. Cette dernière cytokine stimulera l'expression d'autres molécules comme le TNF, l'IL8 et MIP2. (Figure 11) (46,112,123–128).

L'activation des macrophages peut être potentialisée par des protéines hôtes telles que la fibronectine et la vitronectine qui se lient au β -glucane et permettent ensuite la fixation aux récepteurs d'intégrine (129). En ce qui concerne les récepteurs dectin-1, les souris KO pour ces récepteurs sont plus sensibles à l'infection par *Pneumocystis*, en raison d'une production déficiente de dérivés oxygénés malgré une expression normale de cytokines (130).

Le TNF joue un rôle important dans l'élimination des *Pneumocystis*, notamment par sa capacité à recruter les PNN, les lymphocytes et les monocytes ; l'utilisation d'anticorps anti-TNF dans des modèles animaux perturbe fortement l'élimination de *Pneumocystis* (42,131,132). Le TNF stimule la production d'IL-8 à partir des cellules épithéliales et d'IFN- γ à partir des lymphocytes (42,131,132).

L'IL-8, MIP2 ou encore l'*Interferon gamma inducible protein 10* (IFN- γ -IP-10), de par leurs propriétés chimioattractantes, permettent le recrutement des PNN. Les études retrouvent une corrélation entre le taux d'IL-8 et les lésions pulmonaires inflammatoires ainsi qu'avec le degré d'altération des échanges gazeux, faisant du taux d'IL-8 dans le LBA un marqueur pronostic potentiel du degré de sévérité des pneumocystoses pulmonaires (121,133,134). Les PNN semblent donc directement responsables de la sévérité des lésions du tissu pulmonaire lors des pneumocystoses pulmonaires mais des études chez des souris déficientes en PNN retrouvent un rôle plus important dans l'inflammation des lymphocytes T CD8 + (135,136).

5.4.4. Rôle des lymphocytes

En plus des macrophages, des cellules dendritiques et des PNN, la réponse immunitaire au cours de la pneumocystose pulmonaire fait intervenir d'autres médiateurs du système immunitaire que sont les lymphocytes T CD4+ et CD8+. En effet, le taux de lymphocytes

CD4⁺ est directement lié au risque d'infection chez l'animal et chez l'homme (137,138). Pour l'étude de l'impact des populations lymphocytaires T et B au cours d'infections par *Pneumocystis*, deux modèles murins sont particulièrement utilisés, il s'agit des souris SCID et des souris RAG^{-/-}. Ces modèles présentent un déficit fonctionnel en lymphocytes T et B et présentent spontanément des pneumocystoses pulmonaires, malgré la présence de macrophages et de PNN fonctionnels (139,140).

Les lymphocytes T CD4⁺ confèrent des fonctions de cellules mémoires qui permettent d'activer les réponses inflammatoires de l'hôte *via* le recrutement de cellules effectrices (57,141). La reconstitution de cette population lymphocytaire chez des souris SCID permet une clairance fongique (142,143). Les différentes études suggèrent que la libération de TNF et d'IL-1 par les macrophages alvéolaires permet l'activation des lymphocytes CD4⁺ produisant eux-mêmes d'autres cytokines participant aux réponses inflammatoires de type T_h17, T_h1 et T_h2 (résumées dans la figure 12) (117).

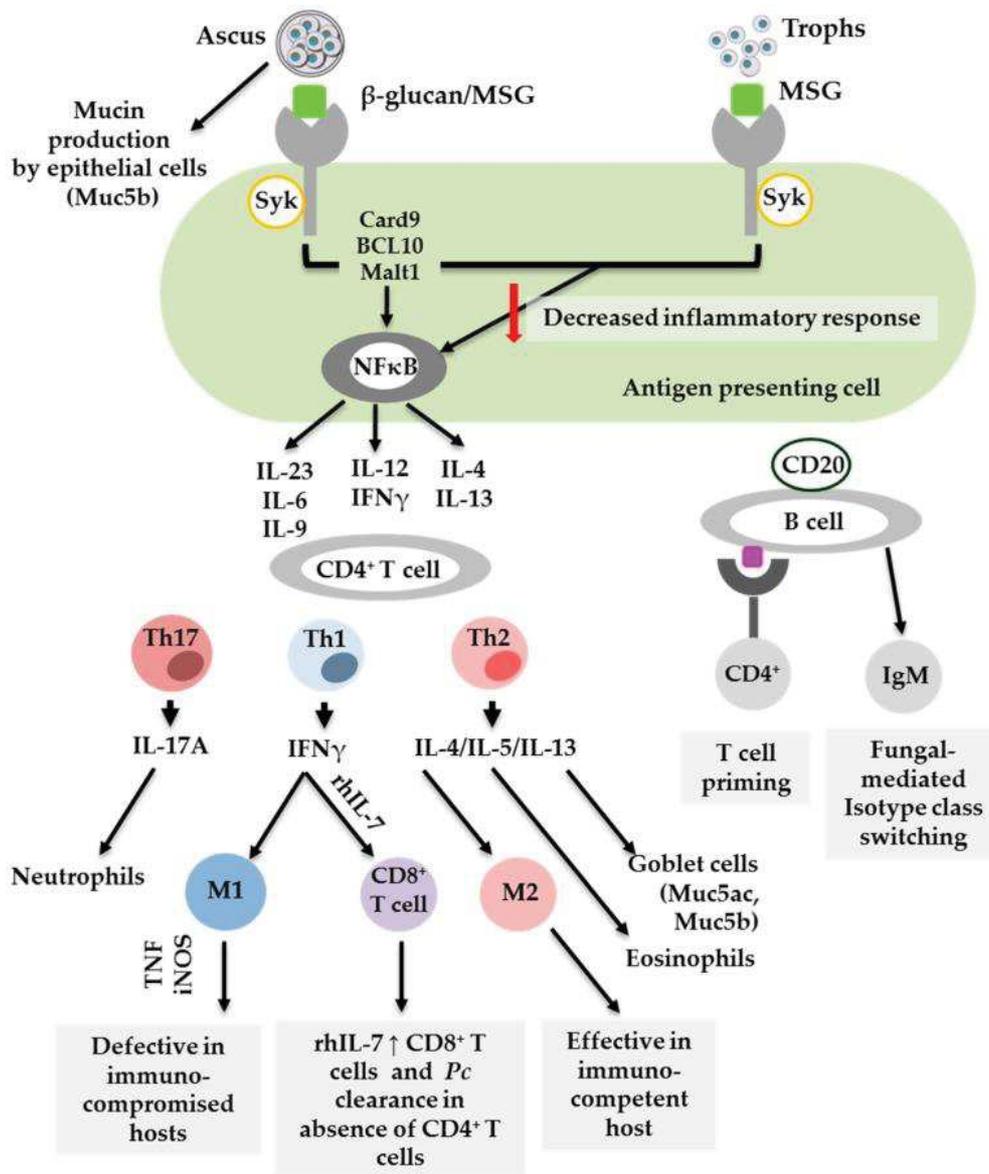


Figure 12 : Cellules contribuant à la réponse immunitaire de l'hôte vis à vis de *Pneumocystis* (117).

La réponse T_H17 semble nécessaire à la clairance de *Pneumocystis* via la production de l'IL-17A, qui permet le recrutement de PNN ; en effet sa neutralisation entraîne une augmentation significative de la charge pulmonaire de *Pneumocystis* (144–146). Par ailleurs, les cellules T_H17 produisent également de l'IL-9 dont le rôle reste encore à démontrer au cours des infections à *Pneumocystis* (147). La réponse T_H17 passe également par la voie de signalisation

dépendant de l'IL-21-R et de STAT3 et aboutit à la production d'IL-22 puis de cathélicidine qui est un peptide ayant une activité antifongique (148).

Les réponses T_H1 aboutissent à une production d'IFN- γ . Chez des souris déficientes en lymphocytes T CD4+, l'activation artificielle d'IFN- γ permet la clairance de *Pneumocystis* suggérant son importance dans le contrôle de l'infection (149). L'IFN- γ semble majorer la réponse immunitaire de l'hôte (143,150,151). L'utilisation d'anticorps anti-IFN- γ provoque une diminution de la clairance fongique et le traitement par aérosols d'IFN- γ de souris infectées par *Pneumocystis* permet de réduire la quantité de champignons même chez des souris très immunodéprimées ; cependant ces observations n'ont jusqu'alors pas été constatées chez l'homme (42,131,151,152)

Les lymphocytes T CD 4 + permettent également d'induire une réponse T_H2 permettant la production d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13 qui permettent une immunité vis-à-vis de *Pneumocystis* notamment *via* l'augmentation du taux de polynucléaires éosinophiles au niveau pulmonaire (153,154). En effet, une étude montre que le traitement par IL-5 des souris RAG^{-/-} permet d'accroître le taux d'éosinophiles pulmonaires et de diminuer la charge fongique (154). La réponse T_H2 peut induire une inflammation pulmonaire avec un remodelage des voies respiratoires avec, lors de la primo-infection, une augmentation progressive des mucines, Muc5b et Muc5ac, qui sont responsables d'une sensibilisation des voies aériennes comme dans l'asthme (155–158).

Les lymphocytes T CD8+ fonctionnent conjointement avec les lymphocytes T CD4+ pour aboutir à une réponse immunitaire dirigée contre *Pneumocystis*. Leur rôle en l'absence des CD4 + reste controversé (117). Les lymphocytes T CD4+ induisent une réponse T_H1 qui permet la production d'IFN- γ puis le recrutement des lymphocytes T CD8+ qui vont participer à la clairance de *Pneumocystis* (149). Chez des souris dépourvues de cellules

CD4+, la stimulation de lymphocytes T CD8+ par de l'IFN- γ permet de potentialiser l'action des macrophages (159). Par ailleurs l'adjonction d'IL-17 recombinante humaine (rhIL-17) à ces souris permet le recrutement au niveau pulmonaire des lymphocytes T CD8+ et des cellules T mémoires CD8+, ce qui est corrélé à l'élimination de *Pneumocystis*. Ce traitement permet également de potentialiser l'activité des cellules T CD4+ et l'expression d'IFN- γ (160). D'autres études ne retrouvent pas de rôle des cellules CD8+ dans la clairance fongique, ce qui implique que des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux définir le rôle de ces cellules avec nécessité d'harmoniser les résultats selon le stade de développement de *Pneumocystis*, mais également des modèles animaux utilisés (117,161).

Les lymphocytes T sont indispensables pour l'élimination de *Pneumocystis*. Cependant, l'afflux majeur de lymphocytes T CD4+ et CD8+ provoque une dégradation majeure des échanges gazeux aboutissant potentiellement à une insuffisance respiratoire aiguë ; alors que des souris SCID infectées par *Pneumocystis* conservent de bonnes fonctions d'oxygénation des tissus, même à des stades très avancés, et qu'en l'absence d'inflammation pulmonaire *Pneumocystis* n'a que peu de retentissement sur la fonction pulmonaire (140,151,162,163). Par ailleurs, certains patients atteints de pneumocystose après transplantation de moelle osseuse présentent une dégradation respiratoire brutale secondaire à un syndrome de reconstitution immunitaire probablement lié à l'infiltrat massif de lymphocytes T CD4+ et T CD8+ du parenchyme pulmonaire (164,165).

Le rôle des lymphocytes B dans les infections à *Pneumocystis* est moins étudié, même si leur présence paraît nécessaire à l'élimination du champignon. Ceci est constaté *in vivo*, lorsque des souris déplétées en lymphocytes B présentent un développement de pneumocystose pulmonaire comparable aux souris déplétées en lymphocytes T CD4+ (166–168). Les

lymphocytes B jouent un rôle dans la production des anticorps, mais aussi un rôle de présentateurs d'antigènes (169). Les lymphocytes B interagissent avec les lymphocytes T pour produire des lymphocytes T mémoires, l'absence du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II chez les lymphocytes B entraîne une altération de la production des CD4 + et une absence d'immunité contre *Pneumocystis* (167,170). Les IgM permettent la reconnaissance de *Pneumocystis* par les cellules dendritiques, le changement de classe d'isotype des lymphocytes B et de privilégier les réponses T_h2 et T_h17 ; les souris déficitaires en IgM présentent un défaut d'amorçage des lymphocytes T CD4+ (171). Le CD20 est exprimé à la surface des cellules B et permet la différenciation des cellules B en plasmocytes, les souris traitées par anti-CD-20 présentent également un défaut d'amorçage des lymphocytes T CD4+ (172). Néanmoins, les patients présentant des pathologies provoquant un déficit en cellules B ne présentent que peu de pneumocystoses, suggérant l'existence d'autres mécanismes permettant l'amorçage des lymphocytes T CD4+ (117). Récemment, une étude a montré que les lymphocytes B permettent de réguler les réponses T_h1 et T_h17 via l'expression d'IL-10 (173). Le rôle des lymphocytes B est résumé sur la figure 12.

5.4.5. Interactions des *Pneumocystis* avec l'arbre respiratoire

Les trophozoïtes se fixent principalement sur les cellules alvéolaires de type I, correspondant aux pneumocytes de type I qui se trouvent dans les alvéoles pulmonaires, mais également sur celles de type II, c'est-à-dire les pneumocytes de type II, situés plus proximale (174). Cette fixation est possible grâce aux interactions de *Pneumocystis* avec la fibronectine et la vitronectine, ces deux protéines permettent la fixation de *Pneumocystis* sur les récepteurs intégrines présents sur les cellules alvéolaires (113,129,175). Même si des études montrent une vacuolisation des pneumocytes de type I et une diminution de la prolifération des cellules

nécessaires à la réparation de l'épithélium après infection, cela ne semble pas perturber la structure de l'épithélium alvéolaire ni sa fonction de barrière, *in vitro* sur des cultures de cellules épithéliales pulmonaires, renforçant l'hypothèse que la réponse inflammatoire exubérante est la principale responsable des lésions tissulaires survenant, *in vivo*, au cours de la pneumocystose (162,163,176,177).

L'étude par microscopie électronique de l'exsudat alvéolaire présent lors des infections causées par *Pneumocystis* permet d'objectiver la présence de protéines du surfactant, SP-A et SP-D, hydrophiles avec des propriétés tensioactives, et qui interagissent avec gpA/MSG (110,178). SP-A est responsable d'une augmentation de l'interaction entre le champignon et les macrophages alors que SP-D permet la formation de conglomerats de *Pneumocystis*, difficilement phagocytés par les macrophages, permettant un échappement aux défenses immunitaires de l'hôte (figure 13) (179–181).

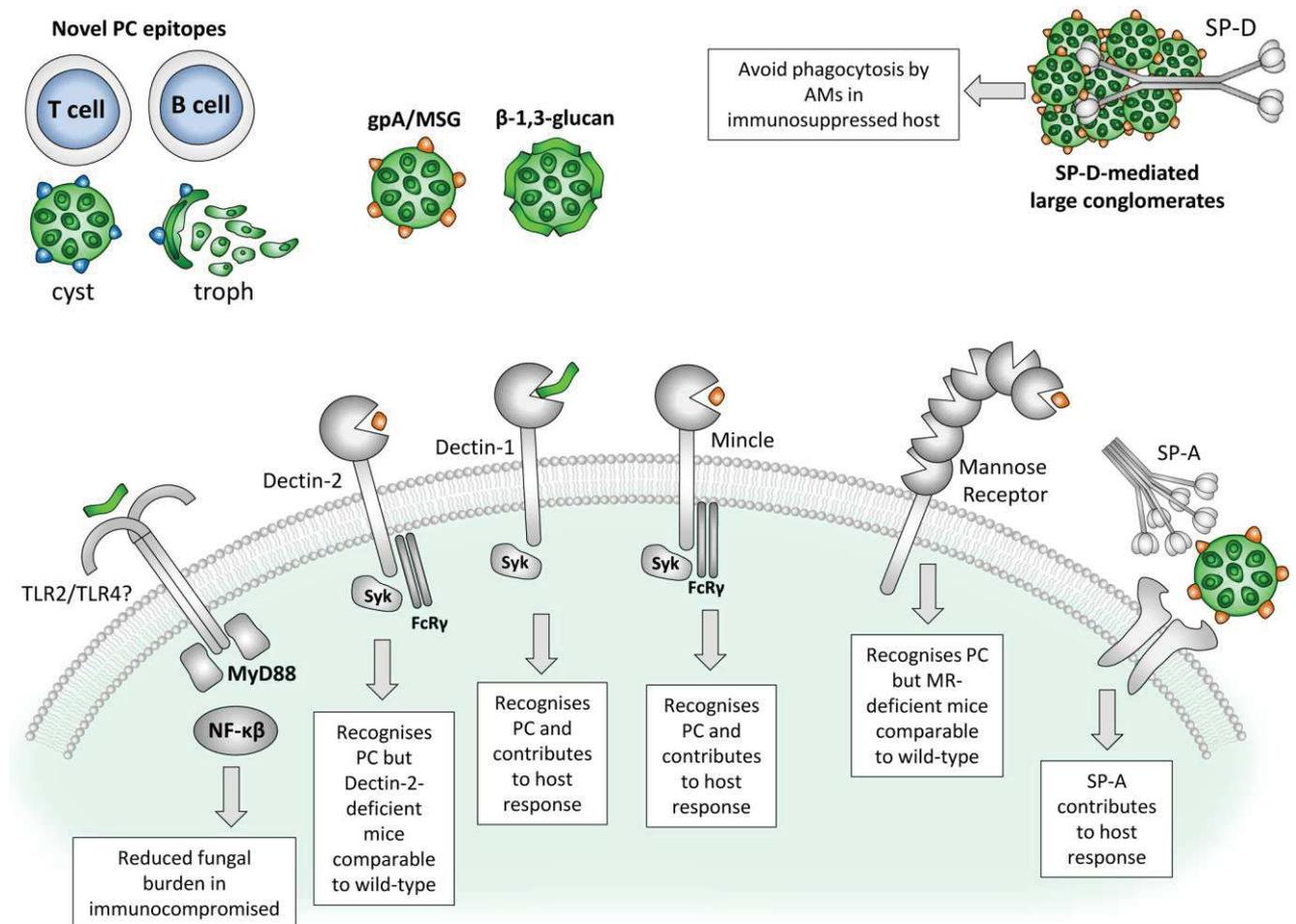


Figure 13 : Mécanisme de reconnaissance de *Pneumocystis* par l'hôte (182).

Légende : Le MSG et le β -1,3-glucane sont les principales protéines de surface de *Pneumocystis* reconnues par l'hôte; cependant, de nouveaux épitopes de lymphocytes T et de lymphocytes B sont décrits. Les CLR solubles, SP-A et SP-D, influencent respectivement la clairance ou l'échappement de *Pneumocystis*. Le récepteur du mannose et la Dectine-2 reconnaissent *Pneumocystis* mais ne semblent pas contribuer à sa clairance. En revanche, Dectin-1 et Mincle reconnaissent *Pneumocystis* et contribuent à limiter la progression de la maladie. De même, MyD88 est impliqué dans la réponse de l'hôte potentiellement médiée par TLR2.

AM, macrophage alvéolaire; CLR, récepteur de lectine de type C; FcR γ , chaîne gamma commune du récepteur Fc; gpA, glycoprotéine A; Mincle, récepteur de lectine inductible par les macrophages Ca²⁺; MSG, glycoprotéine de surface majeure; MyD88, réponse primaire de différenciation myéloïde 88; NF- κ B, activateur de chaîne légère kappa du facteur nucléaire des cellules B activées; PC, *Pneumocystis*; SP, protéine tensioactive; Syk, tyrosine kinase de rate; TLR, récepteur de type péage

Les PAMPs présents sur *Pneumocystis* sont reconnus par les TLRs et CLR de l'hôte (182).

Les CLR les mieux caractérisés sont les récepteurs Dectin-1, Dectin-2 et Mincle qui sont couplés à des récepteurs possédant un motif ITAM (figure 13) (182).

Le récepteur du mannose est l'un des premiers CLR à avoir été identifié comme étant capable de reconnaître *Pneumocystis*, via son interaction avec la gpA/MSG (110,111). Même si des souris déficientes en récepteur du mannose présentent une élimination normale de *P. murina*, il est montré que les patients infectés par le VIH ont une diminution de la phagocytose de *P. jirovecii* par les macrophages, corrélée à une diminution d'expression de ces récepteurs, suggérant un rôle important de ces derniers dans la reconnaissance par l'hôte de *Pneumocystis* (116,183).

Les récepteurs Dectin-1 permettent la reconnaissance des glucanes de *Pneumocystis* par les macrophages alvéolaires. Le blocage de ces récepteurs empêche l'action des macrophages, alors qu'une surexpression de ces récepteurs permet d'augmenter la fixation des macrophages à *P. carinii* (112) Le rôle des récepteurs Dectin-1 des macrophages est plus important chez les hôtes immunodéprimés (130).

Le récepteur Mincle fait partie des CLR dont le rôle a été initialement exploré dans les infections à *Mycobacterium tuberculosis*. Ces dernières années, il est reconnu comme jouant un rôle chez certains champignons comme *C. albicans* et *Malassezia* sp. (182,184,185). Dans les infections à *Pneumocystis*, les souris déficientes en Mincle parviennent à éliminer *P. murina* mais sont plus sensibles à l'infection au stade précoce (186). Les souris qui présentent un déficit en CD 4 + et en Mincle sont plus sensibles à l'infection que les souris qui présentent uniquement un déficit en CD 4 +, ce qui suggère un rôle accessoire de Mincle dans la réponse immunitaire dirigée contre *Pneumocystis* (186). Chez d'autres champignons comme *Foncesaea pedrosoi*, un déficit fonctionnel de Mincle peut être restauré par de l'Imiquimod, un agoniste du TLR7, et une costimulation TLR7-Mincle peut majorer la clairance de *F. pedrosoi*, suggérant que Mincle peut jouer un rôle dans la voie de signalisation d'autres PRR (187). Mincle semble également jouer un rôle dans la régulation des autres CLR lors des infections à *Pneumocystis*. En effet, Mincle est utilisé par le champignon pour

diminuer l'expression des récepteurs Dectin-1 et Dectin-2 perturbant la réponse des lymphocytes T CD4+ et donc l'immunité antifongique. Ceci est confirmé par l'utilisation de souris déficientes en Mincl qui surexprimaient Dectin-1, Dectin-2 (186,188,189).

Le récepteur Dectin-2 permet également la fixation de *Pneumocystis* et induit la production d'IL-6 et de TNF- α par les macrophages alvéolaires. Toutefois, son expression n'est pas essentielle au contrôle de l'infection chez des souris immunodéprimées, même si des souris déficientes en Dectin-2 présentent une diminution de l'expression d'autres CLR comme la Dectin-1 et Mincl (190).

En ce qui concerne les TLR, et notamment les TLR 2 et 4, leur rôle exact reste encore débattu (182). En effet, des études montrent que des souris immunocompétentes et déficientes en MyD88 ne présentent pas d'altération de la clairance de *Pneumocystis*, MyD88 semble même plutôt limiter la réponse immunitaire adaptative de l'hôte (191,192). D'autres études montrent que des souris déficientes en MyD88 secondairement immunodéprimées présentent des charges fongiques plus élevées que les phénotypes sauvages, suggérant tout de même un éventuel rôle de cette voie de signalisation dans le contrôle de la charge fongique en association avec les autres PRR (182,191).

6. Isolement chez l'homme

6.1. Quel est le réservoir ?

Comme vu précédemment, les infections à *Pneumocystis* ont d'abord été considérées comme des zoonoses mais l'impossibilité d'infections croisées, et la découverte de différences génétiques entre les différentes espèces ont abouti à la conclusion que chaque espèce de *Pneumocystis* est spécifique de l'hôte qu'elle infecte, faisant de *P. jirovecii* une espèce strictement humaine (193).

Concernant le réservoir environnemental, de nombreuses études cherchent la présence de *Pneumocystis* dans l'air. En 1996, une étude met en évidence la présence d'ADN de *P. jirovecii* et *P. carinii* dans des échantillons d'air prélevés dans une zone rurale d'Angleterre (32). De l'ADN de *Pneumocystis* est également identifié par PCR dans l'air d'animaleries. Les géotypes entre les souches isolées dans l'air et ceux isolés dans des poumons de rats ont été comparés et étaient identiques (194,195). Ces constatations ont également été faites avec *P. jirovecii*, dont l'ADN est retrouvé dans des échantillons d'air prélevés dans des chambres de patients infectés avec un géotype similaire entre les souches isolées dans l'air et chez les patients (196). La preuve d'une viabilité de ces souches et donc d'un potentiel réservoir infectieux est difficile à obtenir en raison de l'impossibilité de culture et de la très faible charge fongique présente dans l'air (32,193). L'utilisation de filtres permet de récupérer des souches de *Pneumocystis* dans l'air au contact de rats infectés, ces champignons mis au contact de rats immunodéprimés provoquent le développement d'une pneumocystose (197,198). D'autres études permettent d'objectiver la présence d'ARN de *Pneumocystis* dans des échantillons d'air de clinique et dans des chambres de patients VIH atteint de pneumocystose pulmonaire (199,200). Ces études montrent la présence de souches viables de *Pneumocystis* dans l'air constituant plutôt une voie de transmission plutôt qu'un réel réservoir.

L'eau a également été suggérée comme potentiel réservoir, une étude ayant permis de retrouver de l'ADN de *Pneumocystis* dans des échantillons d'eau issus d'un étang. D'autres études infirment cette hypothèse en ne retrouvant pas d'infection après avoir abreuvé des rats immunodéprimés par de l'eau contenant de l'ADN de *Pneumocystis* (201,202). De plus, l'eau n'est que très rarement impliquée comme réservoir pour les infections fongiques humaines (193).

Le dernier réservoir à avoir été étudié est le sol. Une étude japonaise retrouve la présence de *P. jirovecii* sur des écouvillons réalisés sur le sol d'un hôpital où sévissait une épidémie de pneumocystose, le génotypage confirmait qu'il s'agissait des mêmes souches (203). Cependant, aucune étude n'a mis en évidence la présence de *Pneumocystis* dans le sol en milieu extérieur et l'exposition de rats immunodéprimés à un sol enrichi artificiellement en *Pneumocystis* ne provoque pas d'infection (204,205). Ces études sont en faveur d'une absence de réservoir dans le sol de *Pneumocystis*.

De ce fait, le haut niveau de dépendance de *Pneumocystis* vis-à-vis de l'hôte, sa spécificité d'hôte et la coévolution avec son hôte, indiquent que *Pneumocystis* ne peut se propager qu'au sein de son hôte spécifique, qui sert donc également de réservoir naturel d'infection (193).

6.2. Transmission

La forme infectante de *Pneumocystis* a longtemps été débattue. Néanmoins seule la forme kystique survit en milieu extérieur, suggérant une dissémination du champignon uniquement par ces formes-là (193). L'utilisation de rats et de souris immunodéprimés, infectés par *Pneumocystis* et traités par échinocandines (inhibiteur de la synthèse du β -1,3-glucane) permet d'abolir la production de kystes et de n'obtenir que des trophozoïtes, ces rongeurs mis au contact d'autres souris et rats immunodéprimés ne transmettent pas l'infection (206). Alors que des rats infectés uniquement avec des kystes peuvent transmettre *Pneumocystis* et infecter d'autres rats immunodéprimés (207).

La contamination par *Pneumocystis* semble donc se faire par inhalation, ce qui est prouvé à l'aide de nombreux modèles animaux mais également chez l'homme (193). L'absence de source environnementale laisse suggérer un mode de transmission d'hôte à hôte avec excrétion des kystes dans l'air lors d'un épisode de toux et inhalation au contact d'un autre

sujet porteur de *Pneumocystis*, la quantité de *Pneumocystis* dans l'air diminue lorsqu'on s'éloigne d'un patient présentant une pneumocystose pulmonaire suggérant donc qu'un contact étroit facilite la transmission (193,208). Le réservoir est donc spécifique de l'hôte et peut être chez des sujets immunocompétents comme immunodéprimés. La transmission peut se produire entre hôtes immunocompétents, entre hôtes immunodéprimés ou entre des hôtes immunodéprimés et immunocompétents (207,209–212). Le mode de transmission est résumé dans la figure 14.

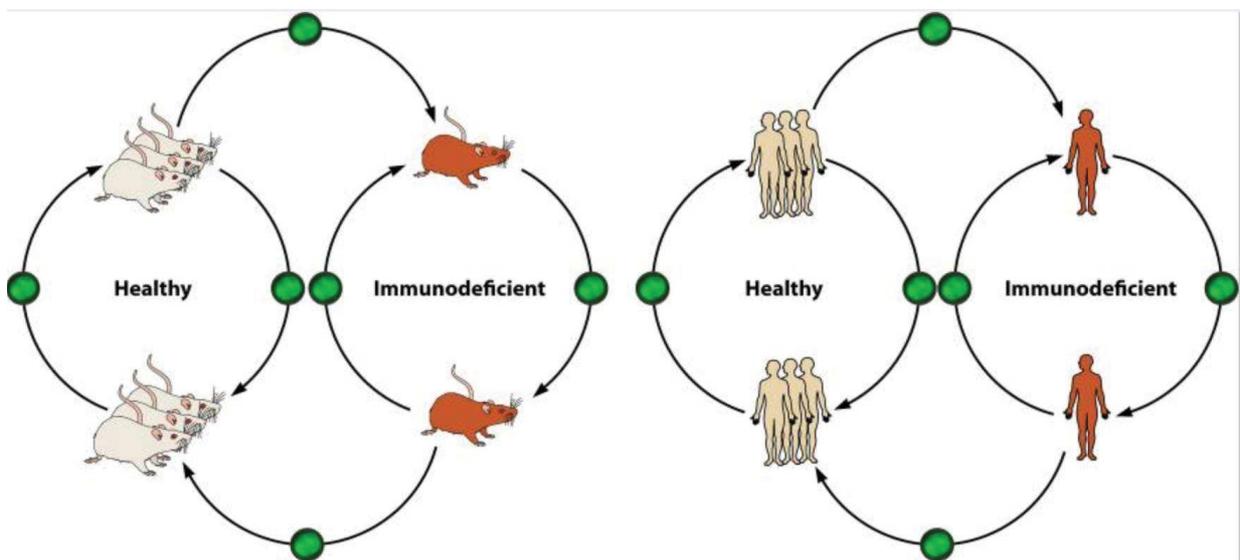


Figure 14 : Mode de transmission hypothétique de *Pneumocystis* (193).

Légende : Les kystes (en vert) servent de forme infectieuse et les hôtes mammifères de réservoir (par exemple rats et hommes), la transmission se fait par voie aérienne entre des hôtes immunocompétents, entre des hôtes immunodéprimés ou entre des hôtes immunocompétents et immunodéprimés.

6.3. Colonisation

La colonisation à *Pneumocystis* est définie comme l'isolement du champignon chez des sujets ne présentant pas de signe de pneumocystose pulmonaire (213–215). Les facteurs de risque de colonisation à *P. jirovecii* sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Facteurs de risque de colonisation à *P. jirovecii* (215).

Risk factor
Associated medical conditions
Chronic lung disease, especially COPD
Pregnancy
HIV infection
Autoimmune disease
Young children, especially during upper respiratory infections
Malignancy
Organ transplantation
Medications
Corticosteroids
TNF- α inhibitors
Other immunosuppressives
Clinical risk factors
Low CD4 ⁺ cell count
Cigarette smoking
Geographic location
History of recent PCP exposure
Lack of PCP prophylaxis

6.3.1. Colonisation et modèles animaux

La colonisation par *Pneumocystis* est très fréquente dans les modèles animaux. Icenhour *et al.* par exemple montrent une prévalence de *Pneumocystis* de 98 % chez des rats issus du commerce ne présentant pas d'immunosuppression ni de signe d'infection (216). Ces

colonisations sont également retrouvées chez des primates non humains, en effet, une étude ayant suivi des macaques pendant 2 ans vivant en liberté montre qu'ils présentaient tous une colonisation à un moment donné qui durait en moyenne deux mois (217).

6.3.2. Colonisation chez les enfants

Chez les enfants, la prévalence de la colonisation, diagnostiquée par microscopie ou PCR sur des pièces d'autopsies ou sur des prélèvements respiratoires, va de 32 à 100 % (193,215,218,219,219,220). Lors des premières années de vie, les taux d'anticorps dirigés contre *P. jirovecii* augmentent progressivement pour atteindre un pic avec 70 % des patients présentant ces anticorps à l'âge de 8 ans ce qui montre que les premières expositions au champignon se déroulent au début de la vie (219,221,222). Ces prévalences sont plus élevées que chez les adultes (215). La colonisation chez les enfants est également retrouvée lors d'infections respiratoires hautes (32 % de colonisation) et basses ainsi que lors de bronchiolites (24 % de colonisation) et lors de pathologies pulmonaires chroniques (219,223–225). Par ailleurs une étude sur des nouveau-nés de mères infectées par le VIH montre une colonisation transitoire plus importante chez les nouveaux nés que chez leurs mères (220). Il a également été suggéré un lien entre colonisation par *Pneumocystis* et mort subite du nourrisson qui a finalement été infirmé par plusieurs études (157,215,218,226).

6.3.3. Colonisation chez les sujets immunocompétents

Chez les adultes immunocompétents, la colonisation est plus faible que chez les enfants et semble être de l'ordre de 20 % (227,228). Néanmoins ces valeurs sont à considérer avec précautions : en effet de nombreuses études ont d'abord échoué à mettre en évidence *Pneumocystis* chez des sujets sains, ce qui est probablement lié à l'utilisation de PCR pas assez sensibles ; tandis que d'autres études trouvent des taux variables de colonisations selon

les sites de prélèvements : 13 % sur des échantillons buccaux, 23 % en y associant les écouvillons nasaux et jusqu'à 65 % en analysant du parenchyme pulmonaire *post mortem* (215,229,230).

6.3.4. Colonisation chez les femmes enceintes

En ce qui concerne les femmes enceintes, une étude retrouve 16 % de colonisation par PCR nichée avec 0 % de colonisation dans le groupe contrôle constitué de femmes non enceintes et immunocompétentes (231).

6.3.5. Colonisation chez les sujets immunodéprimés

Une colonisation accrue à *Pneumocystis* est constatée dans les populations immunodéprimées. Dans ces populations, les patients atteints de maladies auto-immunes présentent une colonisation de l'ordre de 16 % qui serait probablement liée aux traitements reçus et notamment aux corticoïdes (232–234). En effet, une population avec un traitement de prednisolone de 20 mg par jour présente un taux de colonisation de 44% contre 12 % pour les patients ne recevant aucun traitement par corticoïdes (233). L'infliximab, un anti-TNF α , lorsqu'il est utilisé pendant plus de trois ans est également associé à une colonisation plus importante par *P. jirovecii* (235). Le taux de colonisation atteint 25 % dans les maladies chroniques rhumatologiques et est aussi majoré dans d'autres maladies chroniques comme le diabète, le myélome multiple et la sarcoïdose (235–237).

Les patients transplantés et notamment pulmonaires ont également un risque plus important de colonisation, avec apparition d'une colonisation chez 9 à 18 % des patients en post transplantation malgré l'utilisation de prophylaxie (215,238).

Par ailleurs, un faible taux de lymphocytes T CD4 + est à l'origine d'une colonisation plus importante à *P. jirovecii*, une étude retrouve une colonisation de l'ordre de 30 % lorsque les patients présentent un taux de lymphocytes T CD4 + inférieur à 400/ μ l (215).

En ce qui concerne les patients infectés par le VIH, leur colonisation à *P. jirovecii* varie de 20 à 69 % selon les études (215). Le tabac et l'origine géographique des patients influencent le taux de colonisation (215,239). Le rôle du taux de lymphocytes CD4 + dans la colonisation à *P. jirovecii* reste débattue dans la population VIH. Une étude constate un taux de colonisation de 10 % chez des patients avec un taux de lymphocytes T CD4 + supérieur à 400/ μ l, ce taux passe à 40 % lorsque les lymphocytes T CD4 + sont inférieurs à 60/ μ l ; néanmoins ces données ne sont pas objectivées dans d'autres études qui retrouvent une colonisation indépendante du taux de lymphocytes T CD4+, de la prophylaxie et des traitements antirétroviraux (239–241).

6.3.6. Colonisation chez les sujets présentant des pathologies respiratoires

Les patients présentant des pathologies pulmonaires chroniques sont également colonisés par *P. jirovecii*. Les patients atteints de BPCO présentent des taux de colonisation à *P. jirovecii* très variables selon les études allant de 5 à 100 %, ce taux semble être dépendant de la sévérité de la BPCO, en effet les patients présentant des BPCO sévères ont des taux de colonisation plus importants que les patients avec une BPCO débutante (215,233,242,243).

La prévalence de la colonisation à *P. jirovecii* est également étudiée chez des patients présentant des pneumopathies interstitielles, elle est de l'ordre de 34 % et est plus importante chez les patients fumeurs et sous corticoïdes (244).

Les patients atteints de cancer pulmonaire à petites cellules ou non présentent également un taux de colonisation aux alentours de 20 % (215).

Chez les patients atteints de mucoviscidose, la prévalence de la colonisation varie de 1 à 22 % (215).

6.3.7. Conséquences de la colonisation

Le lien entre colonisation et infection est difficile à établir. Certaines études permettent de constater une pneumocystose pulmonaire survenant suite à une colonisation avec un génotype de *P. jirovecii* identique à celui retrouvé au moment de la colonisation. Par ailleurs, comme vu précédemment, les patients colonisés peuvent servir de réservoir et donc diffuser *Pneumocystis* et être responsables d'infections chez des sujets immunodéprimés (215). Néanmoins les données concernant la durée de colonisation nécessaire au développement d'une pneumocystose pulmonaire et l'intérêt d'un traitement de la colonisation sont manquantes (215).

Le lien entre colonisation à *P. jirovecii* et l'évolution de la BPCO est particulièrement étudié. Chez des patients non infectés par le VIH, la colonisation par *P. jirovecii* est un facteur de risque de BPCO sévère indépendant du tabac et des corticoïdes ; chez les patients infectés par le VIH la colonisation provoque une majoration du risque d'obstruction bronchique (245,246). Ceci peut être lié à la surexpression d'une métalloprotéase chez les patients colonisés ou alors à la réaction immunitaire décrite précédemment (215). Néanmoins, pour prouver ce lien de causalité, des études animales sont nécessaires et sont à ce jour peu nombreuses. Il est tout de même montré, chez des souris immunocompétentes, qu'une exposition à *Pneumocystis* et à la fumée de cigarette provoquait des lésions plus importantes que l'exposition isolée à un de ces deux facteurs (247). Chez des primates immunodéprimés il est montré une obstruction des voies aériennes plus importante et une majoration de

l'emphysème pulmonaire chez les singes colonisés (248). D'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre le lien entre BPCO et colonisation par *Pneumocystis*.

7. Epidémiologie

7.1. Dans le monde

Actuellement, le nombre de cas de pneumocystose pulmonaire est estimé comme étant supérieur à 500 000 cas par an dans le monde (249). Avec l'apparition du VIH la pneumocystose est passée d'une cause rare à une cause fréquente de pneumopathie (250). L'avènement des traitements antirétroviraux et de la prophylaxie a abouti à une baisse considérable des cas, malgré des disparités entre pays industrialisés et pays en voie de développement (250). Cependant, avec le développement des nouvelles chimiothérapies et des traitements des maladies inflammatoires et auto-immunes, nous assistons à une majoration du nombre de cas ces dernières années (251).

7.1.1. Pneumocystose chez les patients infectés par le VIH

Au début de l'épidémie de VIH, la pneumocystose pulmonaire est devenue le principal diagnostic classant SIDA, avec un taux de 20 cas pour 100 personnes-année lorsque les lymphocytes T CD 4 + étaient inférieurs à 200/ μ L (137). À cette époque, 75 % des patients infectés par le VIH allaient développer une pneumocystose pulmonaire au cours de leur vie (252).

À partir de 1989, la généralisation de la prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole permet de faire baisser progressivement l'incidence de la pneumocystose chez les patients au stade SIDA, avant le développement et la commercialisation des premières trithérapies antirétrovirales (253).

Chez les adultes, l'utilisation d'une trithérapie antirétrovirale réduit les taux de pneumocystose pulmonaire aux États-Unis de 3,4 % par an entre 1992 et 1995 puis de 21,5 % entre 1996 et 1998 (Figure 15) (250). En Europe, l'étude EuroSIDA permet de retrouver des résultats similaires à ceux obtenus aux États-Unis avec également une baisse significative des cas de pneumocystose pulmonaire après l'utilisation à grande échelle des trithérapies antirétrovirales (254). En effet, l'incidence de la pneumocystose est passée de 4,9 cas pour 100 personnes-année avant mars 1995 à 0,3 cas pour 100 personnes-année après mars 1998 (255).

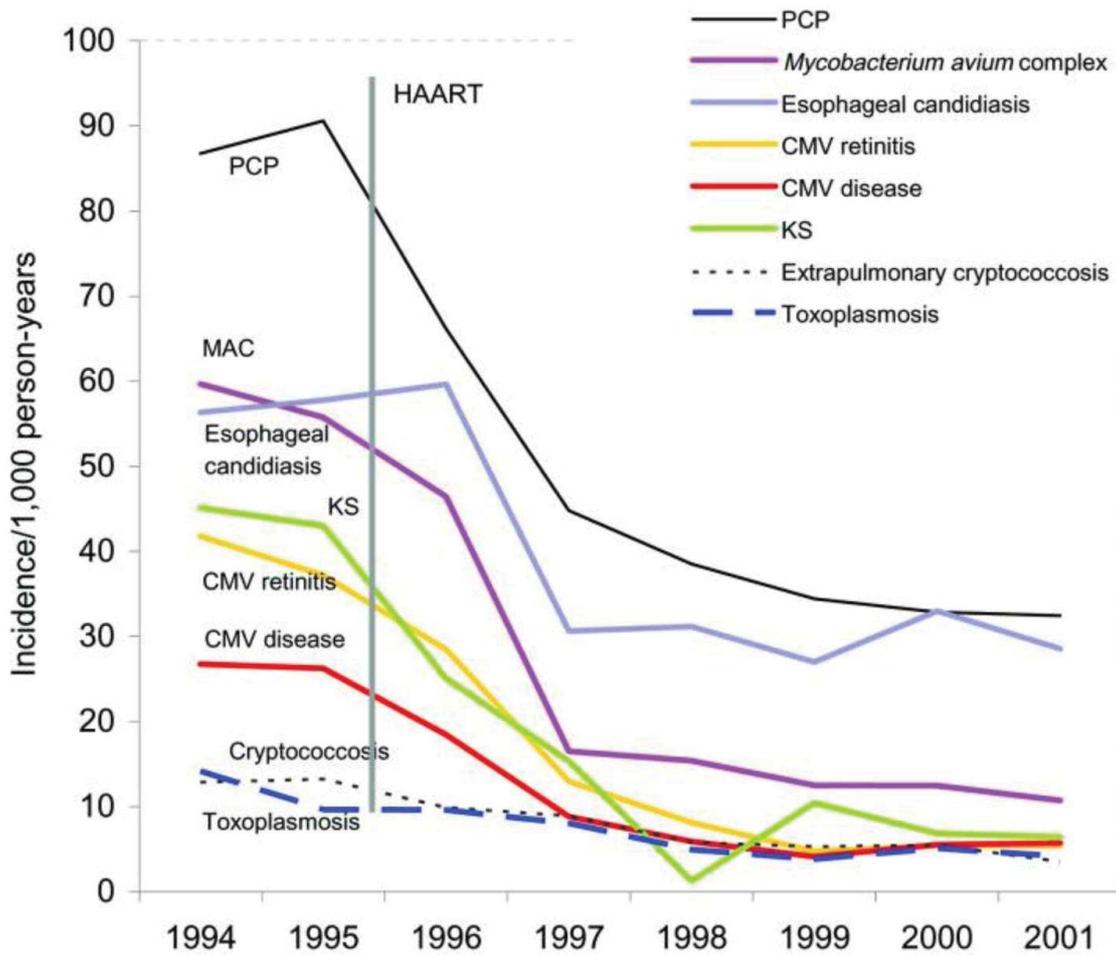


Figure 15 : Incidence pour 1000 personnes-année des infections opportunistes chez les patients VIH (250).

Légende : CMV, cytomegalovirus; HAART, highly active antiretroviral therapy; KS, Kaposi's sarcoma; MAC, *Mycobacterium avium* complex; PCP, *Pneumocystis pneumonia*

Chez les enfants infectés par le VIH, le taux de survenue de pneumocystose pulmonaire était initialement de 1,3 cas pour 100 enfants-année avec jusqu'à 9,5 cas pour 100 enfants-année lors de la première année de vie (256,257). Avec l'amélioration du dépistage prénatal du VIH et l'introduction des trithérapies antirétrovirales chez les enfants, l'incidence a progressivement diminué comme le montre la figure 16 (250).

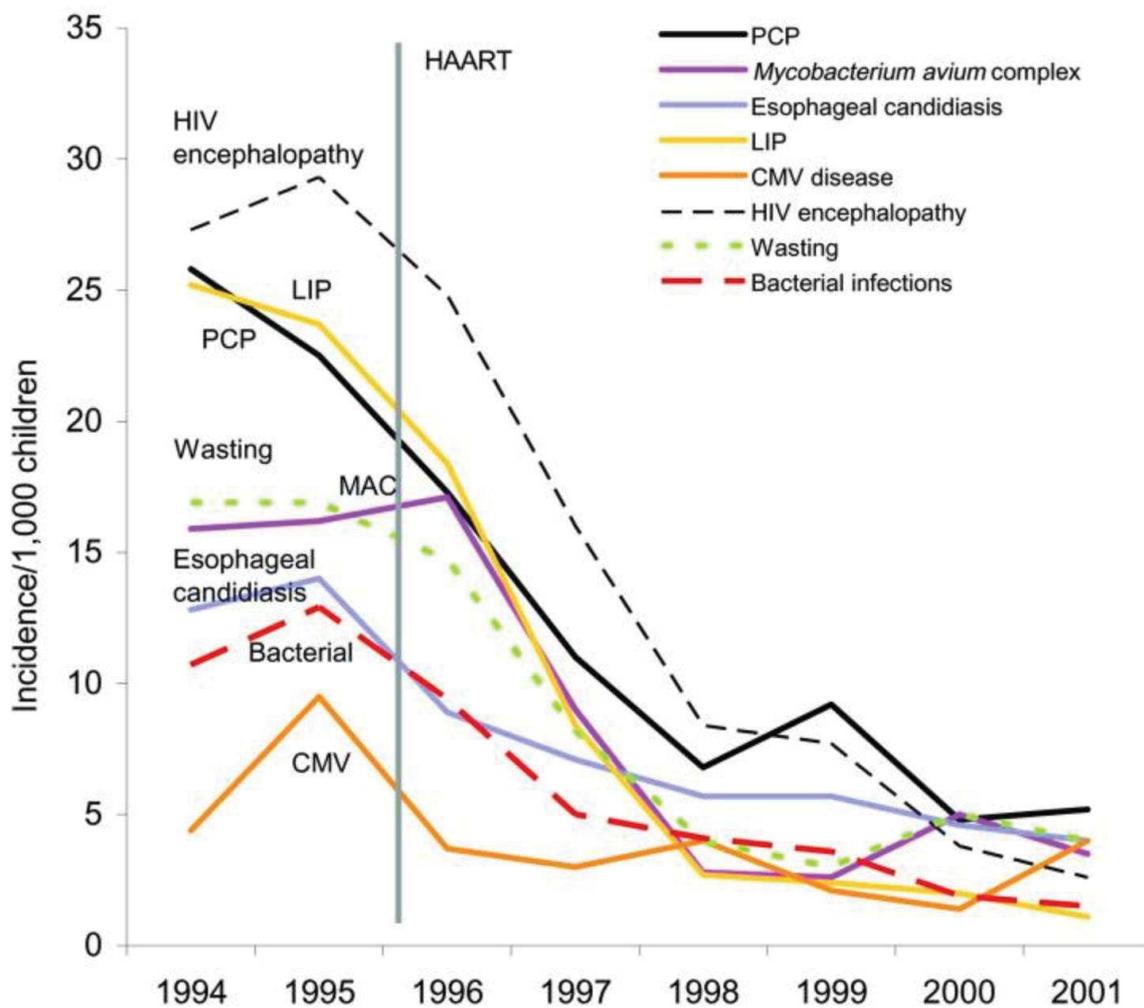


Figure 16 : Incidence pour 1000 enfants-année des infections opportunistes chez les enfants VIH (250).

Légende : Bacterial, bacterial infections; CMV, cytomegalovirus; HAART, highly active antiretroviral therapy; LIP, lymphocytic interstitial pneumonia; MAC, *Mycobacterium avium* complex; PCP, *Pneumocystis pneumonia*

7.1.2. Pneumocystose chez les patients non infectés par le VIH

Les avancées en chimiothérapies anticancéreuses et immunomodulatrices font augmenter le nombre de patients présentant une immunosuppression dans la population générale et donc aboutissent à une modification de l'épidémiologie de la pneumocystose qui survient de plus en plus chez des patients non VIH comme le montre la figure 17 (13,258).

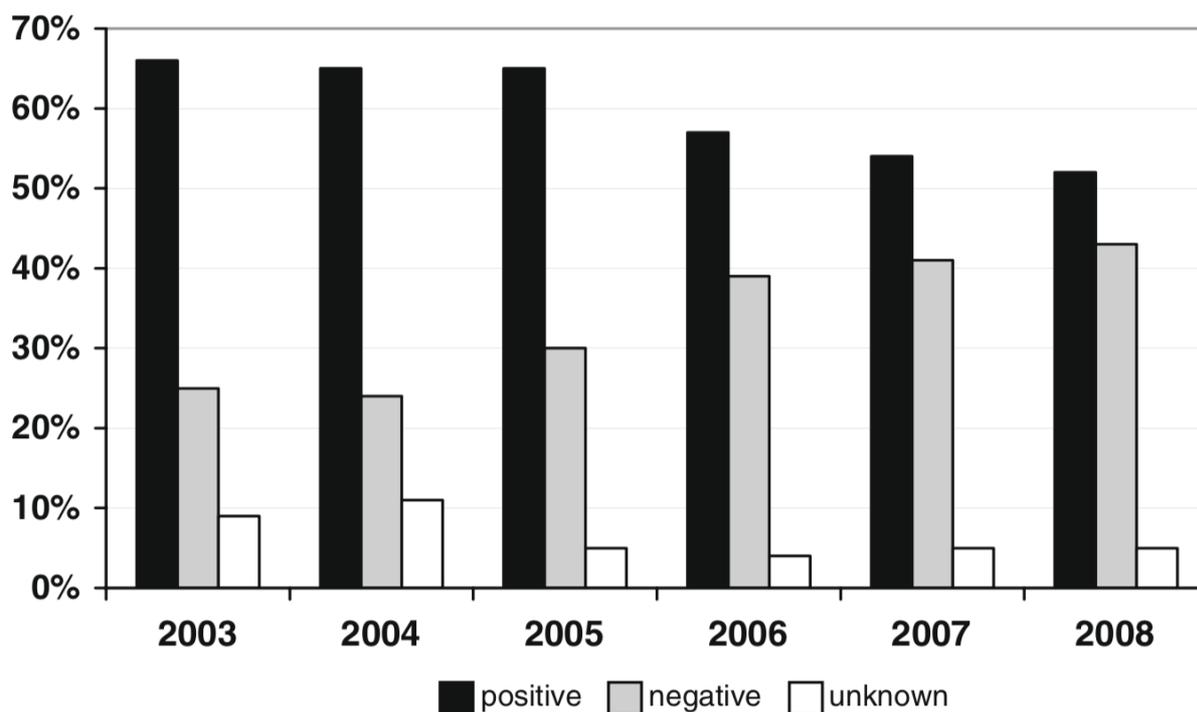


Figure 17 : Statut sérologique VIH des patients présentant une pneumocystose pulmonaire (258).

La « mise au point » de Roux *et al.* met en lumière les principales pathologies, autres que le VIH, liées à la survenue d'une pneumocystose pulmonaire (13). L'analyse de quatre études rétrospectives retrouve un nombre important de cas chez les patients présentant une hémopathie maligne, des cancers solides, des pathologies inflammatoires ou auto-immunes ou encore chez les transplantés d'organes solides (tableau 4) (13).

Tableau 4 : Pathologies sous-jacentes dans quatre séries de patients non VIH avec pneumocystose pulmonaire (13).

	Zahar [41] n = 39 (%)	Yale [17] n = 116 (%)	Roblot [40] n = 130 (%)	Bollée [11] n = 56 (%)
Hémopathies malignes	28 (71,8)	35 (30,2)	75 (57,7)	44 (78,6)
Tumeurs solides sous stéroïdes au long cours	7 (17,9)	15 (12,9)	18 (13,8)	9 (16,1)
Greffe d'organe solide	0	29 (25)	9 (6,9)	0
Maladies inflammatoires chroniques	0	26 (22,4)	27 (20,8)	0
Affections diverses	4 (10,3)	11 (9,5)	1 (0,8)	3 (5,4)

Cinq groupes particulièrement à risques sont retrouvés chez les patients présentant des pathologies malignes. Il s'agit des patients avec des hémopathies lymphoïdes ; ceux traités par corticoïdes au long cours ou à forte dose ; les patients transplantés de cellules souches hématopoïétiques ; ceux traités par anticorps anti-CD20 ou anti-CD52 et les patients présentant une lymphopénie profonde et prolongée comme ceux ayant reçu une chimiothérapie par fludarabine (13,259). L'incidence de la pneumocystose selon les grandes pathologies malignes est rapportée dans le tableau 5 et est particulièrement importante chez les patients présentant des tumeurs cérébrales traitées par corticoïdes et chez les patients ayant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (13).

Tableau 5 : Incidence de pneumocystose pulmonaire selon le type de pathologies malignes (13)

	Cas	Nombre de patients	Incidence (%)
Lymphomes	34	9907	0,34
Leucémie lymphoblastique aiguë	5	2929	0,17
Autres leucémies	16	5023	0,32
Tumeurs solides traitées par corticoïdes	30	26085	0,11
Tumeurs cérébrales traitées par corticoïdes	21	3098	0,68
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	22	1348	1,63

7.1.3. Pneumocystose dans les pays en voie de développement

La revue de la littérature de De Arma Rodriguez *et al.*, porte sur l'épidémiologie de la pneumocystose pulmonaire dans les pays en voie de développement (260). Elle se base sur 28 articles évaluant le taux de pneumocystose pulmonaire chez des patients infectés par le VIH en Afrique, Asie, Amérique du Sud et Amérique centrale, et objective une augmentation progressive du taux de pneumocystose pulmonaire chez les sujets infectés par le VIH entre les années 2002 et 2010 comme le montre la figure 18 (260). Les recherches bibliographiques ne permettent pas de retrouver d'études exploitables pour définir l'importance des pathologies non VIH dans la survenue de pneumocystose pulmonaire dans ces pays. De façon plus récente, une revue de la littérature et une méta-analyse de la prévalence de la pneumocystose chez les patients infectés par le VIH en Afrique subsaharienne entre 1995 et 2015 montre une baisse de la prévalence de 28 % à 9 % après 2005 (261).

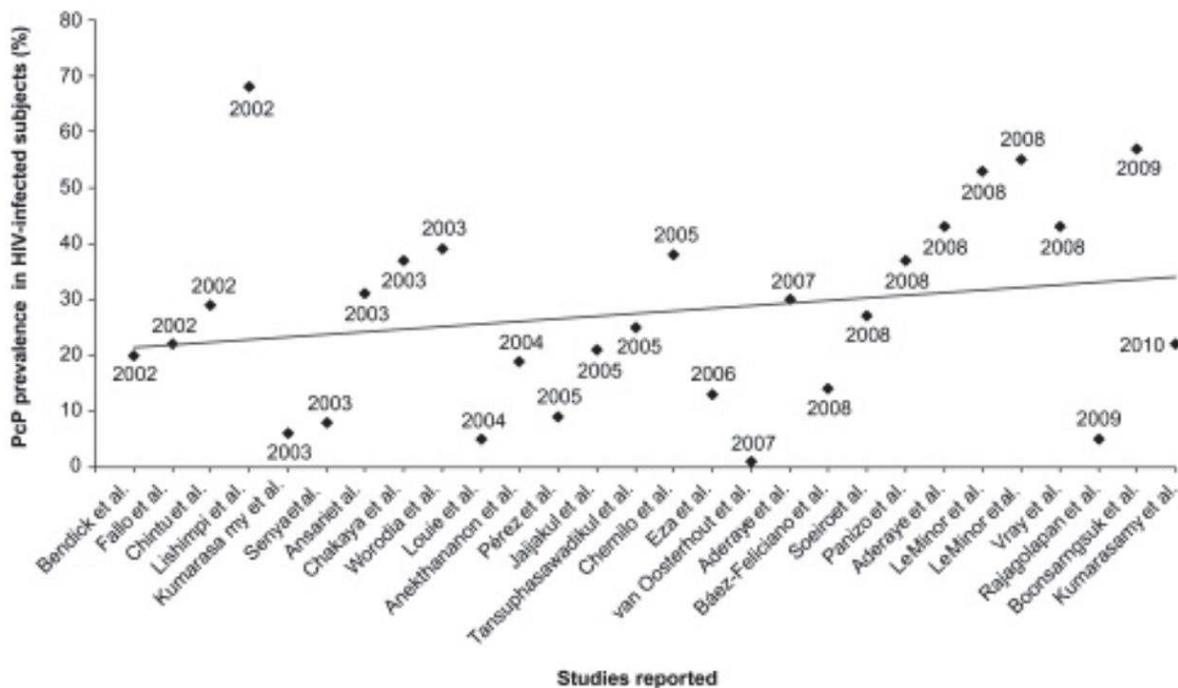


Figure 18 : Evolution du taux de pneumocystose pulmonaire chez les patients VIH dans les pays en voie de développement entre 2002 et 2010 (260).

7.2. En France

L'épidémiologie de la pneumocystose pulmonaire en France s'est modifiée avec une diminution de 14 % des cas chez les patients infectés par le VIH grâce aux trithérapies antirétrovirales, mais les cas augmentent de 13 % chez les sujets non VIH suite à l'avènement des nouvelles chimiothérapies anticancéreuses et des traitements des maladies inflammatoires (251,262). Entre 2001 et 2010 sont diagnostiquées 35 876 cas d'infections fongiques invasives, correspondant à une incidence de 5,9/100 000 patients-année, durant cette période 9360 cas de pneumocystose sont diagnostiqués correspondant à 26 % des cas d'infections fongiques invasives (251). Entre 2012 et 2015, la part des pneumocystoses dans les infections fongiques invasives passe à 19,5 %, probablement suite à l'augmentation du nombre de cas et à l'amélioration du diagnostic des autres infections fongiques invasives (263). Cette étude permet d'estimer que la pneumocystose pulmonaire touche une personne sur 100 000 en France avec en moyenne 658 cas par an (263). La base de donnée PMSI permet de montrer une nette augmentation des séjours hospitaliers pour pneumocystose, avec une augmentation de 40 % des cas entre 2010 et 2016 passant de 526 à 819 (Figure 19).

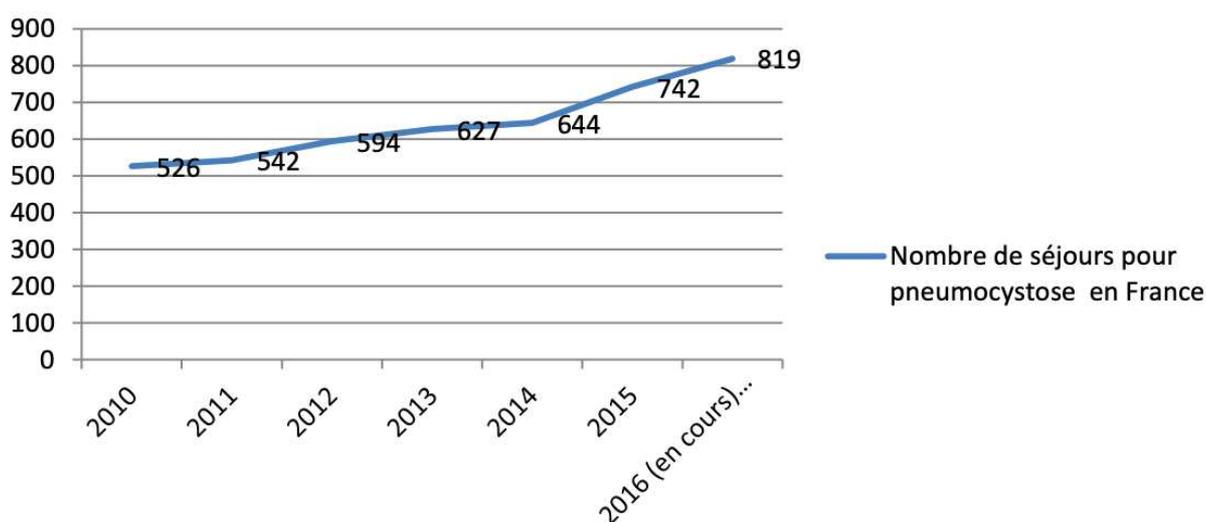


Figure 19 : Nombre de séjours pour pneumocystose en France (251).

La pneumocystose est par ailleurs la pathologie la plus fréquente révélant le VIH au stade SIDA (251). En dehors du VIH, les populations à risque comprennent les patients atteints d'hémopathies malignes (myélomes multiples, maladie de Waldenström, leucémies lymphoïdes aiguës), les transplantés d'organes solides et les allogreffés de moelles osseuses, les patients atteints de maladies inflammatoires et auto-immunes (vascularites des petits et moyens vaisseaux, dermatomyosite et polymyosites, granulomatose avec polyangéite, maladies de Crohn) (251).

8. Patients à risques

Parmi les patients à risque on distingue classiquement deux catégories de patients, les patients infectés par le VIH et les patients non infectés par le VIH.

8.1. Patients infectés par le VIH

Depuis la généralisation des trithérapies antirétrovirales et de la prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole, la plupart des diagnostics de pneumocystose chez les patients infectés par le VIH surviennent chez des patients qui ignorent leur statut sérologique ou avec une mauvaise observance thérapeutique ou avec une mauvaise restauration immunitaire (264–266). Le risque de pneumocystose augmente de façon exponentielle lorsque le nombre de lymphocytes CD4 + diminue avec 90 % des cas de pneumocystose survenant chez des patients avec moins de 200 CD4 + / mm³ (137,267). Les autres facteurs associés au risque de pneumocystose sont un pourcentage de cellules CD4 inférieur à 14 %, un antécédent de pneumocystose, la présence de muguet buccal, des pneumopathies bactériennes récidivantes, une perte de poids involontaire et une charge virale élevée (267). Une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole est donc nécessaire lorsque les

lymphocytes CD4 + sont inférieurs à 200 / μ l, même si elle peut être arrêtée chez des patients ayant des lymphocytes CD4 + compris entre 100 et 200 / μ l avec une charge virale indétectable (267,268).

8.2. Patients non infectés par le VIH

Les patients non infectés par le VIH représentent une part de plus en plus importante des patients à risque de développer une pneumocystose pulmonaire, les patients à risque sont résumés dans le tableau 6 (269). Plus récemment, Fillatre *et al.* ont décrit des groupes à haut risque, risque intermédiaire et faible risque qui sont décrits dans le tableau 7 (270).

Tableau 6 : Patients non VIH à risque de pneumocystose pulmonaire (269).

Infants and children
Immunocompetent infants less than 3 months of age
Severe malnutrition or marasmus
Prematurity
Primary immune deficiency disorders
Severe combined immunodeficiency
X-linked agammaglobulinemia
X-linked immunodeficiency with increased levels of IgM
Corticosteroid or cytotoxic immunosuppressive drugs
Corticotropin therapy for infantile spasms or seizures
Solid tumors
Brain
Breast
Lung
Genitourinary
Rhabdomyosarcoma
Ewing sarcoma
Malignant fibrous histiocytoma
Neuroblastoma
Carcinoma of tongue and lip
Teratoma
Thymoma
Corticotropin- or cortisol-secreting tumors
Hematologic malignancies
Leukemia
Acute lymphoblastic
Acute nonlymphoblastic
Chronic lymphocytic
Chronic myelogenous
Hairy cell
Lymphoma
Hodgkin
non-Hodgkin
Multiple myeloma
Angioimmunoblastic lymphadenopathy
Macroglobulinemia
Aplastic anemia
Organ transplant recipients
Bone Marrow
Cardiac
Lung
Liver
Renal
Immunosuppressive therapy for inflammatory disease
Wegener granulomatosis
Systemic lupus erythematosus
Rheumatoid arthritis
Polyarteritis nodosa
Polymyositis
Dermatomyositis
Rheumatoid arthritis
Cryoglobulinemia
Idiopathic thrombocytopenic purpura
Pemphigus
Erythema multiforme major
Psoriatic arthropathy
Sarcoidosis
Asthma

Tableau 7 : Groupes à risque de pneumocystose spontanée chez les patients non infectés par le VIH (270).

Risk of Pneumocystosis	Odds Ratio (95% CI)	P-Value
High risk		
Polyarteritis nodosa	18.3 (4.9-63.4)	<.0001
Granulomatosis with polyangiitis	14.1 (1.7-42.3)	<.0001
Polymyositis/dermatomyositis	10.5 (2.2-48.7)	.0028
Non-Hodgkin lymphoma	9.0 (4.1-19.2)	<.0001
Chronic lymphocytic leukemia	10.2 (4.2-24.6)	<.0001
Acute leukemia	10.4 (4.0-24.6)	<.0001
Intermediate risk		
Waldenström macroglobulinemia	5.6 (1.2-25.9)	.0282
Multiple myeloma	5.9 (1.6-21.9)	.0078
Central nervous system cancer	5.3 (2.0-14.8)	.0009
Low risk		
Rheumatoid arthritis	4.8 (1.85-12.5)	.0012
Polymyalgia rheumatica	2.3 (0.6-8.5)	.2140
Horton granulomatosis	2.2 (0.6-8.2)	.2331
Hodgkin lymphoma	2.3 (0.5-10.8)	.2813
Sjögren syndrome	1.9 (0.2-15.3)	.5324
Sarcoidosis	0.7 (0.1-5.8)	.7773
CI = confidence interval.		

8.2.1. Hémopathies malignes

Les patients atteints d'hémopathies malignes et notamment de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) sont reconnus comme étant à risque de développer une pneumocystose pulmonaire depuis les années 1970 (271,272). Les pathologies lymphoprolifératives comme les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes non hodgkiniens et les myélomes multiples constituent également des populations particulièrement à risque de pneumocystose dans les services d'hématologies (273–275). Ces patients et ceux présentant des LAL représentent jusqu'à 83 % des patients atteints de pneumocystose dans les services d'hématologies (273–275). La prescription d'une prophylaxie et notamment chez les patients atteint de LAL permet de diminuer le taux

d'attaque de la pneumocystose de 6,2- 42,9 % à un taux d'attaque estimé entre 0,17 et 0,5 % actuellement (269,276,277).

La survenue d'une pneumocystose pulmonaire chez les patients présentant des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) est possible mais ne représente que 4 à 5 % de l'ensemble des cas de pneumocystoses chez les patients présentant des hémopathies malignes (273,278,279). Les différences des taux d'attaque entre LAL et LAM peut s'expliquer par l'utilisation des corticoïdes dans le traitement des LAL (280).

Seulement de très rares cas sont décrits dans les pathologies myéloprolifératives chroniques comme la leucémie myéloïde chronique (280,281).

8.2.2. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques se sont développées au cours des années 1980. Le risque de pneumocystose pulmonaire dans les 6 premiers mois suivant la greffe sans prophylaxie est de l'ordre de 16 % (282,283). Ce taux d'attaque élevé a engendré l'administration d'une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole de façon systématique durant les 6 mois suivant une allogreffe et pendant 4 mois après une autogreffe (280). Actuellement, la prévalence de la pneumocystose pulmonaire chez les patients ayant bénéficié d'une autogreffe est de 0,28 % et de 0,63 % pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe (284). Parmi les patients présentant une pneumocystose après une allogreffe, 24 % la développe dans les deux premiers mois suivant la greffe, 50% entre le 2^e et le 9^e mois et 26 % après le 9^e mois, parfois jusqu'à plusieurs années après la greffe (284,285). La faible incidence de la pneumocystose chez les patients avec une greffe de cellules souches rend difficile l'étude des facteurs de risques. Les facteurs de risques actuellement identifiés sont l'existence d'une maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique, l'utilisation de

corticoïdes ou d'autres traitements immunosuppresseurs, la lymphopénie et l'existence d'un « mismatch » après la greffe (284–289).

8.2.3. Cancers solides

Le taux d'attaque global de la pneumocystose dans les cancers solides est de 1,3 % (269). Les cancers solides dans lesquels sont rapportés des cas de pneumocystoses sont résumés dans le tableau 6. Les tumeurs cérébrales primitives ont un taux d'attaque plus important, de l'ordre de 1,7 % (290). Les principaux facteurs de risque décrits sont les thérapeutiques utilisées et surtout les corticoïdes (269,291–294). Les lymphopénies spontanées ou induites par des chimiothérapies représentent également un facteur de risque de développer une pneumocystose (269,291,295,296). En ce qui concerne les cancers pulmonaires la radiothérapie est également un facteur de risque de pneumocystose pulmonaire (291).

8.2.4. Maladies auto-immunes et maladies inflammatoires

Les patients atteints de ces pathologies représentent 24 % des cas de pneumocystose chez les patients non infectés par le VIH (270). Le taux d'attaque est de l'ordre de 2 % et survient essentiellement dans les 8 premiers mois suivant le diagnostic (277,297). Parmi ces patients, 91% sont sous traitement par corticoïdes et 71% sont sous traitements immunosuppresseurs (277). Trois pathologies sont particulièrement à risque : la granulomatose avec polyangéite, les polymyosites et dermatopolymyosites et la périartérite noueuse.

La granulomatose avec polyangéite, anciennement maladie de Wegener, est une vascularite des petits vaisseaux. Le taux d'incidence de pneumocystose chez les patients atteints est compris entre 3,5 et 12 % (277). Le traitement repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide, le méthotrexate, l'azathioprine et la ciclosporine (298). Ces traitements constituent des facteurs de risque de développer une

pneumocystose principalement par la lymphopénie qu'ils induisent (298,299). Une étude montre l'absence de pneumocystose chez les patients sous immunosuppresseurs sans corticothérapie associée, suggérant que le risque de pneumocystose est principalement lié aux corticoïdes seuls ou lorsqu'ils sont associés aux traitements immunosuppresseurs (298).

Les polymyosites et dermatopolymyosites sont des maladies du tissu conjonctif pour lesquelles le taux d'attaque de pneumocystose pulmonaire est de 2 % (277). Une série retrouve une incidence de pneumocystose de 37,5 % chez les patients atteints de ces pathologies (300). Les principaux facteurs de risque sont l'utilisation de corticoïdes, la lymphopénie et l'existence d'une fibrose pulmonaire interstitielle (300).

L'incidence de la pneumocystose pulmonaire chez les patients présentant une périartérite noueuse est de l'ordre de 93,5 cas pour 100 000 patients-année et le taux d'attaque est de l'ordre de 1,2 % (270,277).

Pour les patients atteints de lupus érythémateux disséminé, l'incidence est plus faible de l'ordre de 1,7 % avec un taux d'attaque de 0,8 % (277,300). Les facteurs de risques sont l'utilisation de corticoïdes et de traitements immunosuppresseurs, la sévérité de l'atteinte rénale et le degré d'activité de la maladie (297,301).

La prévalence de la pneumocystose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est de l'ordre de 0,13 % (277). Les principaux facteurs de risque sont un âge supérieur à 65 ans, l'utilisation de corticoïdes, de méthotrexate et d'anti-TNF α (297,302–305).

Des cas de pneumocystose sont décrits dans d'autres pathologies auto-immunes et inflammatoires comme la sarcoïdose, la maladie de Horton, le syndrome de Gougerot-Sjögren, les cryoglobulinémies, le purpura thrombocytopénique idiopathique, les pemphigus, le psoriasis et la maladie de Crohn mais l'incidence y est beaucoup plus faible (269,270).

8.2.5. Transplantés d'organes solides

Les patients transplantés d'organes solides représentent 12,3 % des cas de pneumocystose (270). Le risque de pneumocystose est particulièrement important entre le 2^e et le 6^e mois suivant la transplantation en raison de l'intensité des traitements immunosuppresseurs et de la neutropénie prolongée (277). Les autres facteurs de risque identifiés sont un âge supérieur à 65 ans, l'existence d'une infection à CMV, le nombre et le type de rejet ainsi que la lymphopénie (277,306–309).

La pneumocystose pulmonaire survient chez 2 à 10 % des transplantés cardiaques qui ne reçoivent pas de prophylaxie; même si certaines études retrouvent un taux d'attaque de 41 % (309–311).

La prévalence de la pneumocystose chez les patients qui bénéficient d'une transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire et sans prophylaxie est comprise entre 6,5 et 43 % (310,312). Les facteurs de risque de développer une pneumocystose comprennent la neutropénie, une infection à CMV, l'utilisation de ciclosporine et de corticoïdes tout particulièrement pour le traitement d'un rejet (309,313).

La pneumocystose survient chez 0,6 à 14 % des patients greffés rénaux en l'absence de prophylaxie (277,308,309). Les patients traités par tacrolimus sont plus à risque de pneumocystose que ceux traités par ciclosporine qui sont eux-mêmes plus à risque que ceux traités par azathioprine (308,314). Chez les patients greffés rénaux, le risque de pneumocystose est également corrélé à un âge supérieur à 50 ans, à l'existence d'un diabète, au degré d'insuffisance rénale post greffe, à l'existence d'une co-infection à CMV, au nombre et au type de rejet et à l'existence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente (314–319). La survenue d'infections immunomodulatrices comme la tuberculose ou l'hépatite C est également associée à une augmentation du risque de survenue de pneumocystose (317). Les patients greffés rénaux qui présentent une pneumocystose sont le plus souvent atteints de

polykystose rénale et de néphroangiosclérose et bénéficient d'hémodialyse pendant plus de 36 mois en pré-greffe (319).

Chez les patient greffés hépatiques, la prévalence de la pneumocystose en l'absence de prophylaxie est de l'ordre de 1 à 11 % sans prophylaxie avec un taux de mortalité compris entre 7 et 88 % alors que le taux d'incidence avec prophylaxie est compris entre 0 et 3 % (320–322).

8.2.6. Autres

Russian *et al.*, dans leur revue de la littérature, rapportent les facteurs de risques de développer une pneumocystose chez les enfants (269). Les déficits immunitaires primitifs tels que l'agammaglobulinémie liée à l'X, le syndrome d'hyper-IgM lié à l'X ou le déficit immunitaire combiné sévère sont particulièrement à risque (269). Les prématurés, les enfants malnutris et ceux traités par corticoïdes ou par des traitements immunosuppresseurs cytotoxiques sont également à risque (269). Des cas de pneumocystose peuvent également survenir chez des enfants immunocompétents avant l'âge de trois mois (269).

Les patients présentant des pathologies respiratoires chroniques sont plus fréquemment colonisés par *P. jirovecii* surtout lorsqu'ils sont âgés (323). L'existence de pathologie respiratoire chronique est identifiée comme étant un facteur de risque de pneumocystose pulmonaire chez les patients greffés rénaux (318).

La survenue de pneumocystose pulmonaire chez les patients insuffisants rénaux semble principalement liée aux traitements immunosuppresseurs même si une étude retrouve un lien entre la survenue de pneumocystose et la durée d'évolution et le degré de l'insuffisance rénale dans les néphropathies à IgA (324).

Il existe peu d'études évaluant la survenue de pneumocystose chez des patients atteints de pathologies hépatobiliaires chroniques. Cependant, une étude montre que les patients avec une cirrhose alcoolique sont immunodéprimés et donc à risque de pneumocystose, ce risque étant majoré lorsqu'il existe une corticothérapie associée même de courte durée (325).

9. Traitements à risques

9.1. Corticoïdes

Une étude conduite par Yale *et al.* entre 1985 et 1991, montre que sur 116 patients atteints de pneumocystose 91 % ont reçu des corticoïdes avec une dose moyenne de prednisone de 30 mg par jour dans le mois précédent l'infection (326). Une étude cas-témoins portant sur des patients traités pour un lupus montre que la dose de corticoïdes est corrélée au risque d'infection, les patients présentant une pneumocystose recevant en moyenne 49 mg de prednisone contre 20 mg chez les patients non infectés (301). Une autre étude retrouve un sur-risque de pneumocystose chez les patients présentant des maladies auto-immunes et recevant plus de 30 mg de prednisolone par jour (327). En 2017, une étude rétrospective sur 20 ans suggère l'utilisation d'une prophylaxie pour les patients recevant plus de 20 mg de prednisone par jour (328). Plusieurs études trouvent une colonisation de *P. jirovecii* accrue chez les patients traités par corticoïdes (232,329).

9.2. Les antimétabolites

Les antimétabolites font partie des chimiothérapies anticancéreuses dont certaines molécules comme le méthotrexate sont utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires et auto-immunes (330). Les antimétabolites sont des molécules qui interfèrent avec la synthèse des constituants de l'ADN (330). Parmi les antimétabolites nous retrouvons trois classes : les antifolates, les analogues des bases pyrimidiques et les analogues des bases puriques (330).

9.2.1. Les antifolates

Le méthotrexate et, dans une moindre mesure, le pémétrexed sont les molécules les plus utilisées (330). Le méthotrexate fait partie des traitements pouvant induire une pneumocystose (331). En effet, depuis l'introduction du méthotrexate dans le traitement de maladies inflammatoires et auto-immunes, et principalement dans la polyarthrite rhumatoïde, le nombre de cas de pneumocystose chez ces patients augmente (331). Le délai de survenue de la pneumocystose après l'introduction du traitement varie de 2 à 48 mois avec des doses allant de 5 à 30 mg par semaine (302,304,332–334).

Pour le pémétrexed, deux cas sont décrits dans la littérature après utilisation de cette molécule dans le cadre du traitement de cancer de poumon à petites cellules (335,336).

9.2.2. Les analogues des bases pyrimidiques

Cette classe comprend les fluoropyrimidines (comme le 5FU et la capécitabine), la cytarabine, les agents déméthylants (comme l'azacitidine) et la gemcitabine. Pour le 5FU et l'azacitidine, il n'existe que quelques rapports de cas retrouvant une pneumocystose suite à leur utilisation (314,331,337). L'utilisation de chimiothérapies en combinaison rend difficile l'évaluation de la part de chaque molécule dans la survenue de pneumocystose. Concernant la gemcitabine, une étude rétrospective portant sur 288 patients retrouve 3,1 % de

pneumocystose chez les patients traités avec un délai médian de survenue de 67 jours après le début du traitement (338). L'analyse de la littérature ne retrouve pas de cas de pneumocystose suite à un traitement par azacitidine et par capécitabine.

9.2.3. Les analogues des bases puriques

Cette classe comprend la 6-mercaptopurine, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, l'aracytine, la fludarabine et la clofarabine (330).

Plusieurs études montrent que le mycophénolate mofétil est associé à un risque de pneumocystose en raison de la lymphopénie qu'il induit (339–341). Cependant, une étude retrouve que l'utilisation de mycophénolate mofétil chez les patients transplantés rénaux est associée à un risque moindre de survenue de pneumocystose (342). L'étude de Obeid *et al.* retrouve une incidence plus importante de pneumocystose chez les patients traités par fludarabine, faisant recommander une prophylaxie par les auteurs pour les patients bénéficiant de ce traitement (343).

Les autres molécules sont le plus souvent utilisées en association dans des pathologies malignes et dans des maladies inflammatoires ou auto-immunes, des cas de pneumocystose sont rapportés lors de leur utilisation, mais il n'existe pas d'étude précise recherchant un lien de causalité entre ces molécules et la survenue de pneumocystoses (331,344–347).

9.3. Les agents alkylants

Les agents alkylants permettent d'inhiber la transcription ou la réplication de l'ADN (348). Ils comprennent les moutardes azotées (dont le chlorambucil), les oxaphosphorines (avec principalement le cyclophosphamide), les éthylènes amines, les nitrosourées (avec la bendamustine par exemple), les triazènes (temozolide), les hydrazines et les sels de platines (oxaliplatine, carboplatine, ...).

Le cyclophosphamide est pourvoyeur de pneumocystose qu'il soit utilisé seul ou en association avec d'autres molécules immunosuppressives comme les corticoïdes, la fludarabine ou les anti-CD20 (349). Des cas de pneumocystose sont rapportés dans la littérature suite à l'utilisation de chlorambucil en association à des corticoïdes (350). L'oxaliplatine est utilisée dans le protocole de chimiothérapie anticancéreuse Folfirinox en association avec d'autres molécules et des cas de pneumocystoses sont également rapportés dans la littérature (351). Le temozolide, utilisé dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives peut être responsable de pneumocystose probablement en raison de la lymphopénie qu'il induit (352). Récemment, plusieurs cas de pneumocystose sont rapportés dans la littérature suite à l'association bendamustine et rituximab (353,354).

9.4. Les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau comprennent les vinca-alcaloïdes (avec notamment la vincristine) qui empêchent la formation du fuseau chromatique lors de la mitose ; et les taxanes qui bloquent la division cellulaire en ciblant les microtubules (355).

La vincristine est le plus souvent utilisée au cours des chimiothérapies anticancéreuses en association avec du rituximab, du cyclophosphamide, de l'adriamycine et des corticoïdes lors des protocoles R-CHOP (356). L'utilisation de ce protocole est associée à un sur-risque de pneumocystose qui reste cependant faible avec des données contradictoires dans la littérature quant à l'intérêt d'une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole chez ces patients (356,357).

Les taxanes sont des molécules particulièrement utilisées dans les chimiothérapies des cancers du sein souvent en association avec d'autres molécules immunosuppressives, elles induisent des lymphopénies et peuvent, dans de rares cas, être à l'origine de pneumocystose (358,359).

9.5. Les modificateurs de l'ADN

Cette classe de molécules comprend les inhibiteurs de topo-isomérase I et II (360).

Les inhibiteurs de topo-isomérase I induisent un arrêt de la division cellulaire en G2 et comprennent l'irinotecan et le topotecan (360). L'irinotecan est souvent utilisé au sein des protocoles FOLFIRI ou FOLFIRINOX, c'est-à-dire en association avec du 5-fluorouracile seul ou avec de l'oxaliplatine un cas de pneumocystose après ce protocole est décrit dans la littérature (351).

Les inhibiteurs de topo-isomérase II bloquent la transcription de l'ADN et comprennent les anthracyclines de première et deuxième générations (daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine et mitoxantrone), les épipodophyllotoxines (étoposide) et des molécules apparentées comme la bléomycine (360). Parmi les patients bénéficiant d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant par adriamycine et cyclophosphamide, pour un cancer du sein et recevant au moins trois cycles, la prévalence de la pneumocystose est de 0,6 % (361). L'adriamycine est également utilisée lors des protocoles R-CHOP qui sont associés à un sur-risque de pneumocystose (357,362). Les anthracyclines, en association avec les taxanes, induisent une lymphopénie qui est un des facteurs de risque de pneumocystose (358). De rares cas de pneumocystose sont également rapportés après utilisation d'étoposide et de bléomycine (331,363,364).

9.6. Les inhibiteurs de la voie mTOR

Les inhibiteurs de la voie mTOR sont des molécules utilisées chez les patients transplantés d'organes solides dans le cadre de leur traitement anti-rejet, les deux principales molécules utilisées sont l'everolimus et le sirolimus (365). Les données de la littérature sont contradictoires quant au rôle joué par les inhibiteurs de la voie mTOR dans le risque de

survenue de pneumocystose (365). Par exemple, l'étude de Dominguez *et al.* retrouve un lien entre ces molécules et la survenue de pneumocystose chez des patients transplantés rénaux (366). Cependant, d'autres études ne retrouvent pas de corrélation entre inhibiteurs de la voie mTOR et développement de pneumocystose (367–369). La méta-analyse de Ghadimi *et al.*, portant sur 15 études, retrouve un risque de pneumocystose accru chez les patients recevant ces traitements avec un *odds ratio* à 1,90 (intervalle de confiance à 95 % = 1,44-2,75), l'analyse en sous groupes montre que ce risque est plus important dans la première année suivant la transplantation (365). Plusieurs études retrouvent un risque de pneumocystose supérieur avec l'utilisation du sirolimus qu'avec l'everolimus pouvant s'expliquer par une demi vie plus grande et un volume de distribution plus important pour le sirolimus (365,370,371).

9.7. Les anticalcineurines

Les inhibiteurs de la calcineurine, tels que la ciclosporine et le tacrolimus, sont des immunosuppresseurs utilisés en prophylaxie du rejet de greffe après transplantation et dans certains cas dans le traitement de maladies auto-immunes (372). Faure *et al.* montrent que des hautes doses d'inhibiteurs de calcineurines (tacrolimus $\geq 0,5$ mg/kg/jour et ciclosporine $\geq 2,1$ mg/kg/jour) sont un facteur de risque de pneumocystose dans les 6 mois suivant une greffe rénale en analyse univariée mais également en analyse multivariée avec un *hazard ratio* à 2.9 [1.28-6.38] (368). Le risque de pneumocystose est différent selon la molécule utilisée. En effet les patients traités par tacrolimus sont plus à risques que ceux traités par ciclosporine (308,314). Cependant une étude analysant la survenue de pneumocystose chez 203 patients traités par anticalcineurines en monothérapie post transplantation hépatique, sans prophylaxie anti-pneumocystose, ne retrouve aucun cas de pneumocystose, suggérant une

incidence faible de cette pathologie chez les patients sous anticalcineurines en monothérapie (373).

9.8. Les anticorps monoclonaux

9.8.1. Les anticorps anti-CD20

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B, aboutissant à une déplétion en lymphocytes B et peut altérer la clairance de *P. jirovecii* par les lymphocytes T (374). Il est utilisé dans le traitement des hémopathies malignes mais aussi dans des maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et les vascularites à ANCA (374). Plusieurs cas de pneumocystose sont décrits dans la littérature suite à l'utilisation de rituximab (375–377). Une étude analyse des cas de pneumocystose chez les patients recevant du rituximab, sur les 30 patients, seuls trois étaient traités en monothérapie, la majorité des patients recevant le rituximab en association avec d'autres traitements cytotoxiques ou avec des corticoïdes (374). Afin de mieux caractériser le rôle des anticorps anti-CD20 dans le développement des pneumocystoses, Elsegeiny *et al.* ont étudié leur rôle *in vivo* dans des modèles murins (172). Ils démontrent que les anti-CD20 permettent le développement d'une infection à *P. murina* via l'altération de l'immunité T_H2 et donc de la production d'IL-4, IL-5 et IL-13 par des cellules pulmonaires (172).

9.8.2. Les anticorps anti-CD52

L'alemtuzumab est un anticorps anti-CD52 utilisé dans le traitement des scléroses en plaques et des hémopathies lymphoïdes chroniques (349). Plusieurs cas de pneumocystose sont recensés chez des patients traités par alemtuzumab, une prophylaxie anti-pneumocystose est donc recommandée chez les patients sous traitement par anti-CD52 et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement (277,349,378,379).

9.8.3. Les anticorps anti-TNF α

Ces molécules sont principalement utilisées dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes et en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde (305). Les molécules disponibles sont l'étanercept, l'infliximab et l'adalimumab. Une étude montre que les patients sous infliximab présentent un fort taux de colonisation à *P. jirovecii* (235). Des cas de pneumocystoses sont décrits avec ces trois molécules, faisant des anti-TNF α des traitements à risque de développer une pneumocystose (277,380–382). Une étude cas-contrôle retrouve un risque accru de développer une pneumocystose chez les patients sous étanercept ayant un âge supérieur à 65 ans, une maladie pulmonaire ou un traitement concomitant par méthotrexate (304). Cependant, le taux d'incidence par patients-année est très faible, de l'ordre de 2/10000 (intervalle de confiance à 95 % [1,2-3,3]) (305).

9.8.4. Les autres anticorps

De rares cas de pneumocystoses sont également décrits avec les anticorps monoclonaux suivants : bevacizumab, ipilimumab, tocilizumab, trastuzumab, pembrolizumab (383–387).

9.9. Les inhibiteurs de tyrosines kinases

L'ibrutinib est une molécule permettant d'inhiber la tyrosine kinase de Bruton, elle est notamment utilisée dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (388). La prévalence de la pneumocystose chez des patients traités en monothérapie par Ibrutinib est de l'ordre de 2,4 % (388).

De rare cas de pneumocystose sont également décrits après utilisation d’imatinib et de ruxolitinib dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques et des myélofibroses respectivement (389,390).

10. Présentation clinique

La triade clinique classique de la pneumocystose est la suivante : fièvre, toux sèche et dyspnée d’aggravation progressive ; cependant cette triade est inconstante et n’est présente que dans 50 % des cas (391). L’ensemble des signes et symptômes de l’infection sont présentés dans le tableau 8 et sont basés sur des études des années 1980 au moment du début de l’épidémie VIH (392).

Tableau 8 : Signes cliniques chez les patients VIH, adapté de Martin *et al* (392).

Symptômes, signes cliniques	Incidence
Fièvre	81-87 %
Dyspnée	66-68 %
Toux	71-81 %
Douleur thoracique	23-24 %
Auscultation pulmonaire anormale	30-34 %
Radiographie thoracique anormale	92-96 %
Hypoxémie	78-91 %

Des différences de présentation clinique entre patients infectés par le VIH et patients non infectés par le VIH sont rapportées dans la littérature (393).

Les patients infectés par le VIH présentent un début d’infection subaiguë avec des symptômes évoluant en moyenne depuis trois semaines au moment du diagnostic, une fièvre peu intense, une dyspnée progressive et une évolution en général moins sévère (265,394,395).

Les personnes non infectées par le VIH, présentent une symptomatologie plus bruyante, rapidement progressive vers une insuffisance respiratoire avec une durée des symptômes avant le diagnostic plus courte (4-7 jours en moyenne) (393–395). L'étude de Roux *et al.* compare les présentations cliniques entre 223 patients infectés par le VIH et 321 patients non infectés par le VIH (394). Elle montre que les patients non infectés par le VIH avaient des symptômes au moment du diagnostic évoluant depuis moins longtemps (5 jours, contre 21, $p < 0,001$), l'hypoxémie chez les patients non VIH était plus sévère, et ils étaient plus souvent admis en soins intensifs (394). Ces différences peuvent s'expliquer par une inflammation plus importante de l'arbre respiratoire chez les patients non infectés par le VIH, en effet chez ces patients il est retrouvé moins de champignons mais plus de PNN responsables d'une altération plus importante des échanges gazeux (109).

Des manifestations extra-pulmonaires sont décrites essentiellement chez les patients infectés par le VIH, se présentant sous forme de rétinites, thyroïdites, lésions osseuses ou occasionnant des pneumocystoses cérébrales, hépatiques ou rénales (267).

11. Présentation radiologique

Les lésions pulmonaires sont typiquement bilatérales et caractérisées par un infiltrat alvéolo-interstitiel pouvant être objectivé sur une radiographie thoracique standard (figure 20) (13). Chez les patients infectés par le VIH ces infiltrats sont le plus souvent péri-hilaires, épargnent la périphérie et peuvent être associés à des lésions kystiques ou des cavités alors que les patients non VIH présentent des lésions plus étendues avec condensations alvéolaires, nodules, effusions pleurales et dans de rares cas des pneumatocèles (393,396).

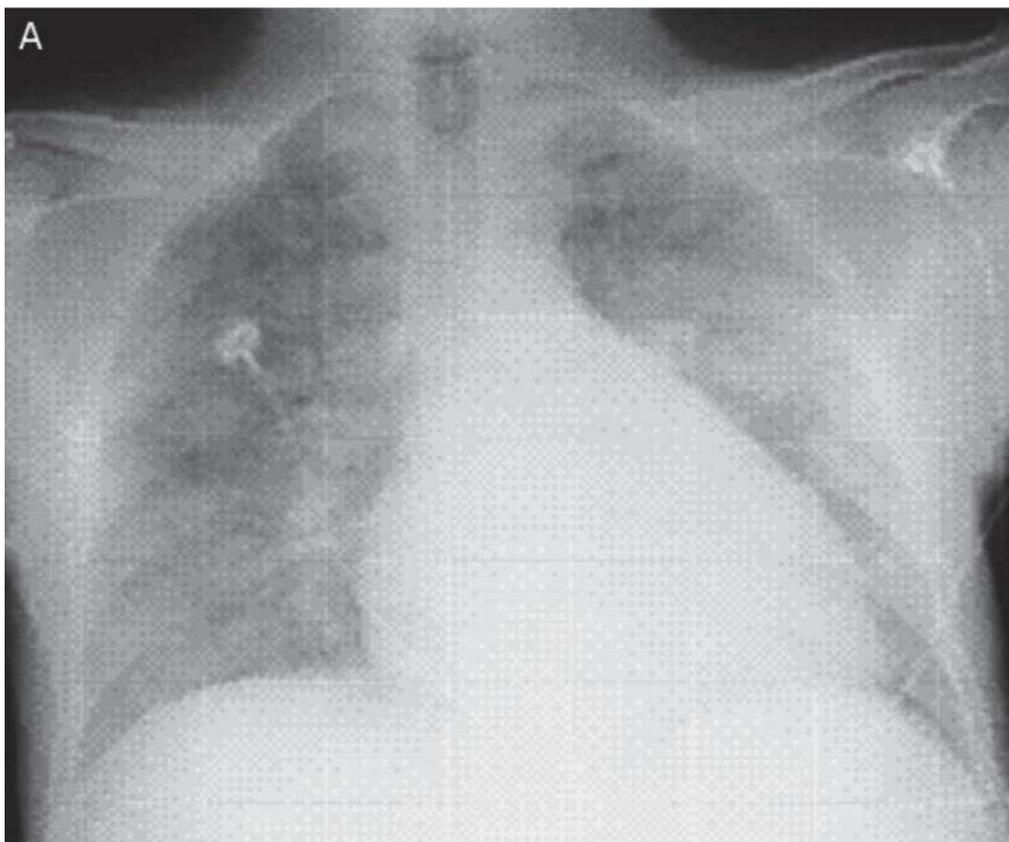


Figure 20 : Infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral chez un homme de 31 ans traité au long cours par corticoïdes (13).

Cet infiltrat retrouvé sur les radiographies standards n'est pas spécifique de la pneumocystose, et plusieurs études décrivent l'intérêt de la tomodensitométrie (TDM) haute résolution pour le diagnostic de la pneumocystose (397–401). Les opacités en verre dépoli (figure 21) sont les lésions scannographiques les plus fréquentes mais des opacités alvéolaires, un aspect de « crazy paving » (verre dépoli avec des réticulations septales), des kystes, des nodules, des pneumothorax ou des épanchements pleuraux peuvent également être présents (400).



Figure 21 : Opacités en verre dépoli péri-hilaires chez un patient de 62 ans sous corticoïdes (402).

Des différences de présentations scannographiques entre patients VIH et non VIH sont rapportées. Les patients VIH présentent des opacités en verre dépoli pouvant être bilatérales ou diffuses ou en mosaïques ; des kystes à parois fines sont plus souvent constatés chez ces patients (396). Les patients immunodéprimés non VIH ayant une pneumocystose présentent des opacités en verre dépoli très étendues, les kystes sont plus rares contrairement aux nodules, condensations alvéolaires et aux effusions pleurales (396).

12. Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur l'analyse de prélèvements respiratoires et sanguins. Les recommandations préconisent en premier lieu la réalisation d'un LBA sur lequel doit être pratiqué une immunofluorescence et une qPCR. Si le LBA ne peut être réalisé, il convient de doser le β -D-glucane. La négativité de ce dernier permet d'éliminer le diagnostic de pneumocystose alors que la positivité du β -D-glucane doit faire pratiquer une immunofluorescence et une qPCR sur des expectorations induites. La prise en charge diagnostique chez les patients d'hématologie est résumé sur la figure 22 (403).

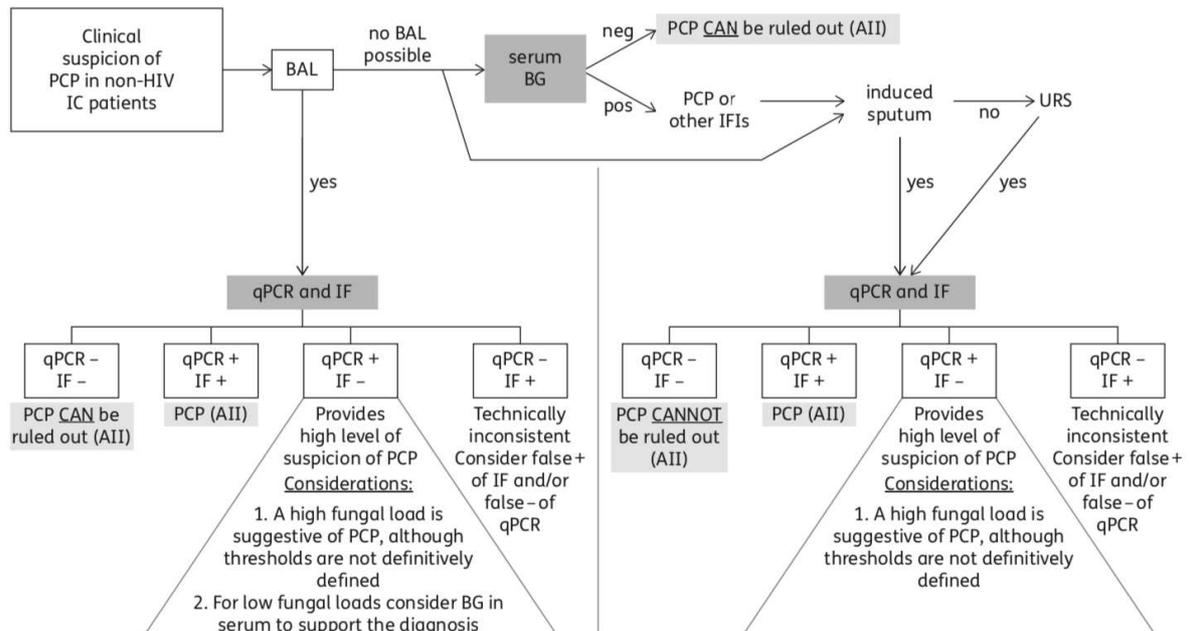


Figure 22 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic de pneumocystose.

Légende : BAL : lavage bronchoalvéolaire ; BG : beta-glucane ; PCP : pneumocystose ; qPCR : polymérase chain reaction quantitative ; IF : immunofluorescence (403).

12.1. Prélèvements respiratoires

P. jirovecii n'est pas cultivable, son identification repose donc sur la mise en évidence du champignon dans des prélèvements respiratoires comme les crachats induits ou le LBA (404,405).

12.1.1. Examen direct

L'examen direct peut être effectué soit par des colorations standard soit par immunofluorescence (IF) (404,405).

Les colorations peuvent mettre en évidence les formes végétatives et les formes kystiques (405). Les kystes peuvent être colorés avec du Gomori-méthénamine silver (Figure 23A), du Giemsa (Figure 23B), du violet de crésyl, du bleu de toluidine ou du Calcofluor white (404).

Les formes trophiques peuvent être détectées grâce aux colorations suivantes : Papanicolaou

modifiée, Giemsa (Figure 23B), Gram-Weigert (404). La sensibilité de ces techniques est de 55 % à 66 % chez les patients infectés par le VIH (406,407).

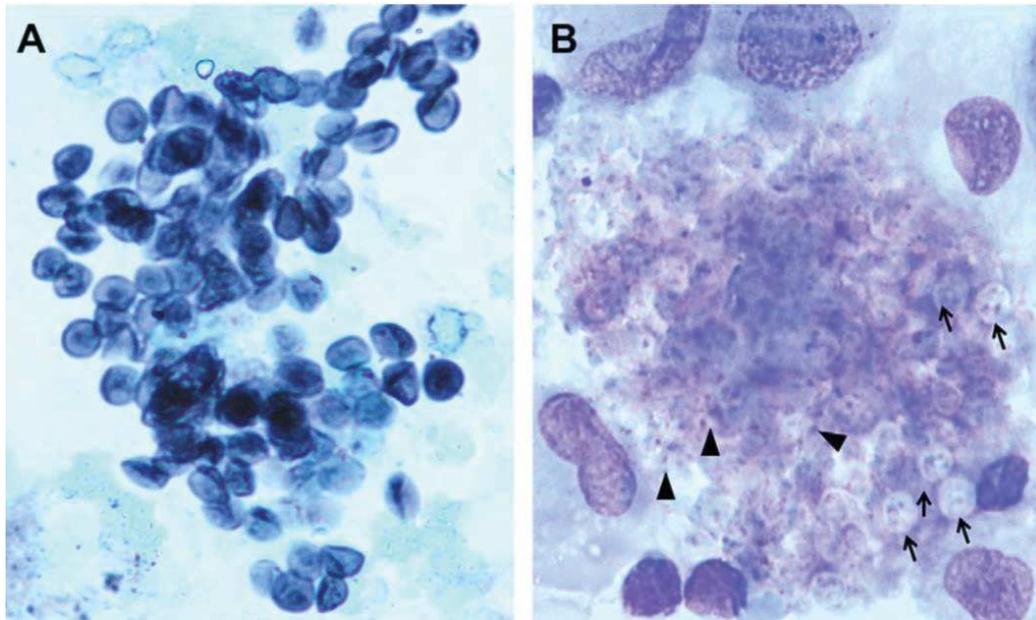


Figure 23: *P. jirovecii* isolé dans du LBA (x500), avec une coloration méthamine Gomori silver (A) et Giemsa (B) (405).

(A) Les kystes apparaissent sous forme de corps ronds, ovales ou plats d'environ 4–5 mm de diamètre.

(B) Les flèches indiquent les kystes contenant les corps intracystiques. Les pointes de flèches indiquent les formes trophiques contenant des noyaux et un cytoplasme bleu-gris pâle.

Une immunofluorescence à partir d'anticorps monoclonaux anti-*Pneumocystis* marqués à la fluorescéine permet de colorer à la fois les formes trophiques et kystiques (figure 24) (405). Cette technique présente une sensibilité supérieure à 90 % sur des expectorations induites chez les patients infectés par le VIH (408). L'étude du LBA est souvent plus contributive que les expectorations induites, la sensibilité de l'IF sur du LBA est de l'ordre de 89 % à 98 % (405).

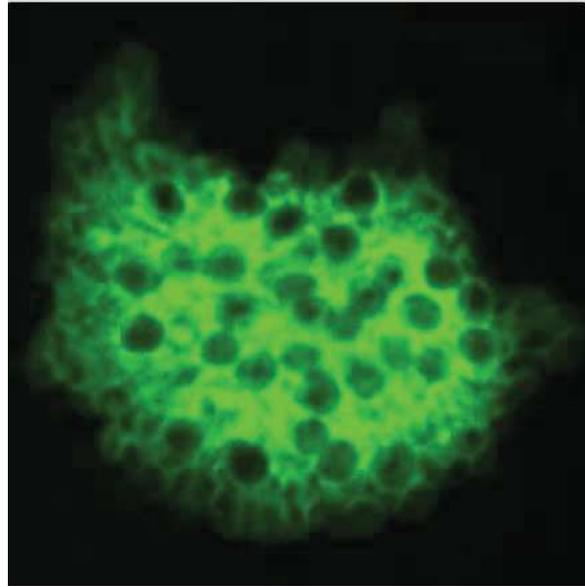


Figure 24 : *P. jirovecii* isolés par immunofluorescence directe dans du LBA en utilisant des anticorps monoclonaux anti-*Pneumocystis* (58).

12.1.2. Polymerase Chain Reaction

Le principe de la PCR est de détecter de l'ADN de *P. jirovecii* principalement dans le LBA ou dans des expectorations induites (409). La PCR est plus sensible pour la détection de *P. jirovecii* dans les expectorations induites et dans le LBA que les colorations classiques et que l'immunofluorescence et possède une spécificité supérieure à 99 % (410,411). Les PCR *Pneumocystis* présentent une excellente valeur prédictive négative de l'ordre de 99 % (412–414). Une PCR positive permet donc d'affirmer la présence d'ADN de *P. jirovecii* mais ne permet pas de faire la différence entre infection et colonisation, cette différence repose sur des arguments cliniques et radiologiques en plus des autres arguments microbiologiques (409). L'utilisation d'une PCR quantitative (qPCR) permet d'améliorer la sensibilité et de déterminer des seuils de positivité afin de différencier infection et colonisation, ces seuils varient selon les études et posent un problème d'interprétation pour les valeurs se situant entre ces deux seuils correspondant à 10 - 30 % des PCR positives (278,403,415,416). Les

recommandations préconisent l'utilisation des qPCR dans la prise en charge diagnostic d'une pneumocystose mais sans utilisation de seuils de positivité (417).

La sensibilité de la PCR dépend également du type des prélèvements. En effet, elle est plus sensible lorsqu'elle est pratiquée sur du LBA que sur des expectorations induites, les prélèvements nasopharyngés et les lavages oropharyngés sont moins sensibles que les expectorations induites (409). Ainsi, une qPCR négative sur du LBA permet d'exclure une pneumocystose, contrairement à une qPCR réalisée sur les autres types de prélèvement (409).

De rares cas de faux négatifs sont possibles, ils sont dus à la présence de la mutation C210T de *mtLSUrRNA*, présente chez 0,28 % des souches françaises (418).

12.2. β-D-glucane

Le β-D-glucane (BDG) est un des composants de la paroi des kystes de *P. jirovecii* (419). Le principal intérêt du dosage du BDG sérique est qu'il est non invasif, plusieurs études retrouvent des taux importants de BDG au cours des pneumocystoses (419–421). En effet, Koo *et al.* retrouvent des taux moyens supérieurs à 500 pg/mL au cours des pneumocystoses, ce qui est supérieur aux candidoses invasives (138 pg/mL) mais équivalent aux aspergilloses invasives (421). La méta-analyse de Karageorgopoulos *et al.* évalue l'intérêt du dosage du BDG pour le diagnostic de pneumocystose et inclut 14 études avec 327 cas de pneumocystose et 1723 cas contrôle et des seuils de positivité du BDG compris entre 20 et 80 pg/mL (422). Cette méta-analyse montre une sensibilité de 94,8 % et une spécificité de 86,3 % du BDG pour le diagnostic de pneumocystose (422). Par ailleurs, une étude montre que les valeurs de BDG sont plus importantes pour les cas de pneumocystose probable et confirmée par rapport aux patients simplement colonisés, suggérant un intérêt de ce marqueur pour différencier colonisation et infection (423). L'utilisation du BDG comprend certaines limites, en effet le BDG est un composant des parois cellulaires fongiques, il peut donc être élevé au cours

d'autres infections comme les candidoses invasives, les aspergilloses invasives ou les histoplasmoses (421,424). Les faux positifs sont fréquents et peuvent être rencontrés lors de l'utilisation d'albumine ou d'immunoglobulines, lors du recours à l'hémodialyse, et peuvent être causés par du surnageant de bactéries, des bactériémies ou lors de l'utilisation de certains antibiotiques comme l'amoxicilline en association à l'acide clavulanique (425,426). Ainsi, dans les recommandations actuelles, le BDG doit être dosé si un LBA n'est pas réalisable, sa négativité exclut le diagnostic de pneumocystose et sa positivité doit aboutir à la réalisation d'une immunofluorescence et d'une qPCR sur des expectorations induites (Figure 20) (403).

13. Pronostic

La mortalité de la pneumocystose est plus importante chez les patients non infectés par le VIH en raison d'une aggravation clinique plus rapide et plus brutale ; elle est estimée entre 30 et 60 % (251,262,280,427). L'étude de Roux *et al.*, retrouve des admissions en unités de soins intensifs plus fréquentes chez les patients non infectés par le VIH par rapport aux patients infectés par le VIH (50 % contre 35 %; $p = 0,001$), avec un recours plus fréquent à la ventilation invasive ou non invasive, avec une mortalité plus importante dans le groupe VIH négatif (27 % contre 4 %; $p = 0,001$). Pour les patients non infectés par le VIH, la mortalité varie selon le type d'immunosuppression et est plus importante pour les patients atteints d'hémopathies malignes (30 à 59 %) et est comprise entre 48 et 70 % chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (251,280). Alors que la mortalité chez les patients greffés rénaux est similaire à celle des patients VIH et est de l'ordre de 17 à 30 % (280). Les facteurs identifiés comme étant associés à une mortalité plus importante sont un âge élevé, la profondeur de la lymphopénie, une hypoalbuminémie, la survenue d'un pneumothorax, l'étendue des lésions au scanner, le besoin d'oxygène à

l'admission, le recours à une ventilation invasive et un long délai d'initiation du traitement (394,395,401,428).

14. Traitements

14.1. Traitements curatifs

14.1.1. Traitements de première intention

Le traitement de référence de la pneumocystose chez les patients infectés ou non par le VIH est le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole ou TMP-SMZ), pendant trois semaines pour les patients VIH et entre deux à trois semaines pour les patients non VIH, sous forme intraveineuse (IV) pour les formes modérées à sévères avec possibilité de traitement *per os* pour les formes légères à modérées (251,267,429,430). Les posologies usuelles sont de 15–20 mg/kg/jour pour le TMP et de 75–100 mg/kg/jour pour le SMX et doivent être données en 3 fois par jour pour la forme *per os* et toutes les 6 à 8 heures pour la forme intraveineuse (251,267). Le cotrimoxazole est à adapter à la fonction rénale (267).

Le TMP cible la dihydrofolate réductase et le SMX la dihydroptéroate synthase ce qui bloque la synthèse des folates et des acides nucléiques et aboutit à la mort de *P. jirovecii* (42). Certaines souches de *Pneumocystis* présentent une mutation du gène DHPS (431,432). Ces mutations peuvent aboutir, de façon non constante, à un échec de la prophylaxie ou d'un traitement curatif (433,434).

Le cotrimoxazole est contre-indiqué chez les nourrissons pendant les 6 premières semaines de vie, pendant l'allaitement si le nouveau-né a moins d'un mois, en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou à un des excipients, en cas de déficit en G6PD, en cas d'association avec le méthotrexate, en cas d'atteinte hépatique sévère et en cas d'insuffisance rénale sévère, hors dialyse (DFG inférieur à 15ml/min) (435).

Le cotrimoxazole est en général bien toléré permettant son utilisation en prophylaxie au long cours, les effets secondaires pouvant être rencontrés sont la survenue de cytopénies, de réactions cutanées potentiellement graves (nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson), des hépatites, pancréatites, insuffisances rénales aiguës, des hyperkaliémies, des réactions anaphylactoïdes et des troubles gastro-intestinaux (405).

14.1.2. Alternatives thérapeutiques

Dans les formes légères à modérées un traitement par dapson-triméthoprime, atovaquone ou clindamycine-primaquine peut être proposé, chacun pour une durée totale de trois semaines (251,267,405).

L'association dapson-triméthoprime présente une efficacité similaire au cotrimoxazole avec moins d'effets indésirables mais nécessite une prise plus importante de comprimés (267,430). Le traitement consiste en 100 mg de dapson par jour et de 15 mg/kg/j de TMP à prendre en trois fois (267,405). Elle est contre-indiquée en cas de déficit en G6PD et les principales complications sont la survenue d'une méthémoglobinémie, de fièvre, de rash cutané et de troubles gastro-intestinaux (405).

L'atovaquone est moins efficace dans ces formes que le cotrimoxazole mais a l'avantage de présenter moins d'effets secondaires à type de rash cutané, de troubles gastro-intestinaux, de fièvre et parfois d'hépatite (267,405). L'atovaquone est utilisée uniquement *per os* à la posologie de 750 mg deux à trois fois par jour et est à prendre lors d'un repas riche en graisse (267,405).

L'association clindamycine-primaquine présente une efficacité et une survenue d'effets secondaires similaire au cotrimoxazole (267,430,436). La clindamycine est utilisée à la posologie de 600 mg toutes les 6 heures en intraveineux ou 350-400 mg en 4 prises par jour *per os*, la primaquine est administrée *per os* une fois par jour à la posologie de 30 mg

(267,405). L'utilisation de la primaquine est contre-indiquée en cas de déficit en G6PD (405).

Les principaux effets secondaires rencontrés consistent en des rash cutanés, de la fièvre, la survenue de troubles gastro-intestinaux, d'une neutropénie ou encore d'une méthémoglobinémie (405).

Concernant les formes modérées à sévères, l'association clindamycine-primaquine peut également être utilisée avec des posologies plus importantes de clindamycine (251,267).

L'alternative est la pentamidine à la posologie de 4mg/kg en intraveineux une fois par jour avec une efficacité comparable au cotrimoxazole (267,405,437). L'utilisation sous forme d'aérosol n'est pas recommandée en raison d'une efficacité moindre et de rechutes plus fréquentes (267,438). Les effets secondaires sont très fréquents et potentiellement fatals avec notamment la survenue d'hypotension, des torsades de pointe, d'hyperkaliémie, d'hypomagnésémie, d'hypocalcémie, d'insuffisance rénale aiguë, de pancréatite, d'hépatite, de neutropénie, d'hypoglycémie à un stade précoce et de diabète de façon plus tardive (405). Ces effets indésirables surviennent chez 71 % des patients traités et engendrent l'arrêt du traitement chez 18 % des patients limitant l'utilisation de la pentamidine en pratique courante (439).

14.1.3. Caspofungine

La caspofungine est active *in vivo*, dans des modèles murins, sur *Pneumocystis* avec une action principalement dirigée contre les formes végétatives et moins contre les formes trophiques (440).

L'association cotrimoxazole-caspofungine permet de cibler les deux types de formes et d'aboutir à une clairance fongique sur modèle murin (441). Plusieurs articles, résumés dans la lettre de Nevez *et al.*, relatent l'utilisation de cette association chez l'homme avec un succès

thérapeutique pour 15 patients et un échec chez trois patients (442). La caspofungine n'est actuellement pas recommandée dans le traitement de la pneumocystose mais semble être un traitement prometteur notamment en tant que thérapie de sauvetage.

14.2. Place de la corticothérapie

L'utilisation d'une corticothérapie est indiquée dans les formes modérées à sévères de pneumocystose, chez les patients infectés par le VIH, lorsqu'il existe une hypoxémie définie par une PaO₂ inférieure à 70 mmHg en air ambiant (251,267). Elle doit être débutée le plus rapidement possible dans les 72 premières heures. Il est recommandé de traiter les patients 21 jours par de la prednisone selon le schéma suivant : 40 mg 2 fois par jour pendant 5 jours, puis une fois par jour jusqu'au 10^e jour puis 20 mg une fois par jour jusqu'au 21^e jour (267).

L'intérêt de la corticothérapie chez les patients non infectés par le VIH présentant une pneumocystose modérée à sévère reste débattue (443). En effet certaines études retrouvent une action positive de la corticothérapie, tandis que d'autres études montrent un effet délétère chez les patients non VIH (367,444–447). Ces études sont le plus souvent rétrospectives et portent sur des petits effectifs, ne permettant donc pas de définir des recommandations précises pour ces patients (251,443).

14.3. Traitements préventifs

Il existe deux types de traitements prophylactiques ; la prophylaxie primaire consiste à administrer un traitement avant la survenue de la maladie alors que la prophylaxie secondaire vise à administrer un traitement suppressif après la survenue de la maladie (251).

En ce qui concerne les patients infectés par le VIH, les recommandations sont bien établies, la molécule de choix est le cotrimoxazole, les autres molécules, les indications de début et d'arrêt de traitement sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Traitements prophylactiques de la pneumocystose chez le patient VIH en France (251).

Prophylaxie primaire (préventive sans infection manifeste)	Prophylaxie secondaire (thérapie suppressive après une infection manifeste)	Indications des prophylaxies primaires et secondaires	Interruption des prophylaxies primaires et secondaires
<ul style="list-style-type: none"> • TMP-SMZ (80/400) : 1 cp/j ou (160/800) : 1 cp x 3/sem. • Aérosols de pentamidine 300 mg x 1/mois • Dapsone (50 à 100 mg/j) • Atovaquone 1 500 mg/j) 	Idem prophylaxie primaire.	<p>CD4 < 200/mm³ et CD4 < 15 % (y compris pendant grossesse et chez l'enfant).</p> <p>Traitement carcinologique d'une infection maligne : prophylaxie à maintenir durant tout le traitement antinéoplasique.</p>	<p>CD4 > 200/mm³ et > 15 % à 2 reprises ≥ 3 mois d'intervalle</p> <p>Si contrôle virologique parfait et > 3 mois cART⁹ et 101 < CD4 < 200/mm³</p> <p>Reprise de la prophylaxie si CD4 < 100-200/mm³</p> <p>Prophylaxie interrompue lorsque CD4 > 200/mm³ et >15 % depuis au moins 6 mois.</p>

Chez les patients présentant des hémopathies malignes, l'*European Conference of Infections in Leukaemia* recommande l'utilisation d'une prophylaxie primaire chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, les receveurs d'une greffe de cellules souches, les patients traités par alemtuzumab, les patients traités par une association fludarabine / cyclophosphamide / rituximab et les patients sous corticothérapie prolongée (≥ 20 mg/jour > 4 semaines) (448). La prophylaxie est également recommandée chez les patients atteints de lymphome traités par R-CHOP14 ou BEACOPP, les patients recevant des molécules diminuant les taux de lymphocytes ou chez les patients traités par radiothérapie pour des tumeurs cérébrales ou des métastases cérébrales (448). La molécule de choix est le cotrimoxazole et les alternatives comprennent la dapsone, les aérosols de pentamidine et l'atovaquone (448). La prophylaxie primaire est recommandée pendant la période d'immunosuppression induite par le traitement ou jusqu'à ce que le nombre de cellules CD4 + augmente à plus de 200 cellules / mm³ (448,449). La prophylaxie doit être poursuivie jusqu'à 6 mois après une allogreffe de cellules souches et après l'arrêt d'un traitement par alemtuzumab ou un traitement associant fludarabine/cyclophosphamide/rituximab (448).

En ce qui concerne les patients transplantés d'organes solides, une prophylaxie est recommandée lorsque l'incidence de la pneumocystose est supérieure à 3 % (449). La durée de la prophylaxie varie de trois mois à plus de un an, mais est généralement de six à douze mois (449). Une prophylaxie à vie peut être envisagée chez les receveurs de transplantation pulmonaire, cardiaque, rénale et de l'intestin grêle, ou chez ceux ayant un diagnostic antérieur de pneumocystose ou d'infection chronique à CMV (449,450). La molécule de première ligne est le cotrimoxazole ; la dapsonne et l'atovaquone peuvent être utilisées en cas d'intolérance au cotrimoxazole (449).

Pour les patients atteints de maladies inflammatoires ou auto-immunes il n'existe pas de recommandations précises. La prophylaxie peut être envisagée chez les patients lymphopéniques, recevant un traitement immunosuppresseur intense et chez les patients atteints de granulomatose avec polyangéite (449,451). L'administration d'une prophylaxie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et présentant au moins deux facteurs de risque parmi un âge supérieur à 65 ans, l'existence d'une maladie pulmonaire et l'utilisation de corticoïdes permet de faire passer l'incidence de 0,93 personnes-année à 0,00 personnes-année (452). Une étude montre cependant que l'utilisation systématique d'une prophylaxie chez les patients atteints de pathologies dermatologiques nécessitant une corticothérapie ou d'autres traitements immunosuppresseurs n'est pas recommandée (453).

Tous les patients non VIH traités pour une pneumocystose doivent bénéficier d'une prophylaxie secondaire dont la durée est à adapter au cas par cas (449,454).

PARTIE II : Travail personnel

1. Introduction et problématique

Malgré la généralisation de l'utilisation des trithérapies antirétrovirales chez les patients infectés par le VIH, la pneumocystose reste une pathologie d'actualité entraînant une forte mortalité principalement chez des patients immunodéprimés non infectés par le VIH. Les facteurs de risque d'infection et de colonisation à *P. jirovecii* sont bien décrits dans la littérature et sont le plus souvent des antécédents d'immunosuppression. Cependant ces études n'explorent pas de façon globale l'ensemble des pathologies immunosuppressives ainsi que les traitements immunosuppresseurs responsables de colonisation ou d'infection, elles s'intéressent le plus souvent soit à des antécédents cliniques soit à des traitements immunosuppresseurs. Par ailleurs, peu d'études s'intéressent à la survie des patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii* qu'ils soient colonisés ou infectés. De ce fait, nous ne savons pas quels sont les facteurs prédictifs de survie chez l'ensemble de ces patients.

De plus, le diagnostic d'infection à *P. jirovecii* est difficile à poser principalement du fait de la possibilité de colonisation sans infection et l'algorithme diagnostique décrit précédemment n'est validé pour le diagnostic de pneumocystose que pour les patients atteints d'hémopathies (403). Cette absence de consensus peut faire suspecter des méthodes diagnostiques variables d'un praticien à un autre et nous n'avons, à ce jour, pas retrouvé d'étude visant à déterminer les facteurs influençant les praticiens à débiter un traitement curatif de pneumocystose chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*.

L'objectif principal de notre étude était tout d'abord d'identifier les facteurs pronostiques de survie à six semaines et à trois mois chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher des facteurs associés à la survie ou au décès dans les sous-groupes « traités » et « non traités » puis de déterminer les facteurs associés à la mise en route d'un traitement chez les patients ayant un prélèvement positif à *P. jirovecii*.

2. Matériel et méthode

2.1. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive, monocentrique au CHU de Strasbourg, ouverte, non interventionnelle et rétrospective du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2018 inclus.

2.2. Critères d'inclusion

Toutes les demandes de recherche de *P. jirovecii* sur prélèvement respiratoire au Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, durant la période d'inclusion sont analysées. Nous avons inclus tous les patients présentant un prélèvement respiratoire positif à *P. jirovecii*. Les prélèvements positifs étaient définis comme un examen direct retrouvant des kystes ou des trophozoïtes, après coloration par May-Grunewald-Giemsa et/ou Gomori-Grocott, et une PCR *P. jirovecii* positive sur produit d'expectoration, d'aspirations trachéales ou de liquide broncho-alvéolaire.

2.3. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les dossiers de patients présents en double en raison d'une deuxième PCR effectuée lors du même séjour après instauration d'un traitement. Les patients dont le dossier informatique sur le logiciel « Dx Care » ne permettait pas d'effectuer un recueil d'information complet étaient exclus, tout comme les patients n'étant pas hospitalisés au CHU de Strasbourg ce qui comprenait les patients suivis en hôpital de jour ou en consultation et ceux hospitalisés dans un autre centre hospitalier.

2.4. Données analysées

Nous avons recueilli les données démographiques (âge et sexe), l'existence d'une prophylaxie anti-*pneumocystis*, les antécédents pouvant être responsables d'une immunodépression locale ou systémique, et les médicaments potentiellement responsables d'une immunosuppression.

Les antécédents considérés comme responsables d'une immunosuppression générale ou locale étaient les suivants :

- Les atteintes pulmonaires chroniques comprenant : un antécédent de transplantation pulmonaire, d'asthme, de broncho-pneumopathie chronique obstructive, de tabagisme, de cancer du poumon, de radiothérapie thoracique, d'infection respiratoire (tuberculose, pneumocystose, aspergillose, nocardiose), de localisation pulmonaire de maladies inflammatoires ou auto-immunes, ainsi que toutes autres pathologies pulmonaires entraînant une atteinte pulmonaire chronique.
- Les hémopathies malignes regroupant : les hémopathies lymphoïdes (leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) et lymphomes), les hémopathies myéloïdes (leucémies aiguës myéloïdes, syndromes myélodysplasiques et syndromes myéloprolifératifs), les myélomes et les gammopathies monoclonales de signification indéterminée.
- Les transplantations de cellules souches hématopoïétiques : par autogreffe ou allogreffe.
- Les transplantations d'organes solides, rein, foie, cœur, poumon.
- Les cancers solides.
- Une infection par le VIH.
- Un déficit immunitaire primitif.

- Une hépatopathie chronique.
- Une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire.
- Une malnutrition.
- Un diabète.
- Une insuffisance rénale chronique selon trois groupes (DFG supérieur à 60mL/min, DFG compris entre 30 et 60 ml/min et DFG inférieur à 30 ml/min).

Les traitements considérés comme entraînant une potentielle immunosuppression étaient les suivants :

- Corticothérapie, traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Les antimétabolites avec les analogues pyrimidiques (5FU (5-fluorouracile), azacitidine, gemcitabine, capécitabine) ; les analogues des purines (mycophénolate mofétil, cytarabine, azathioprine, 6-mercaptopurine, clofarabine) ; et les analogues de l'acide folique (méthotrexate, pemetrexed).
- Les agents alkylants comprenant les moutardes azotées (chlorambucil), les oxaphosphorines (cyclophosphamide), les organoleptines (sels de platines).
- Les modificateurs de l'ADN incluant les inhibiteurs de topo-isomérase I (irinotecan), les inhibiteurs de topo-isomérase II (anthracyclines), les épipodophylotoxines (étoposide), la bléomycine et l'amsacrine.
- Les poisons du fuseau comportant les vinca-alcaloïdes (vincristine) et les taxanes (taxol principalement).
- Les anticalcineurines : tacrolimus, ciclosporine.
- Les inhibiteurs de la voie mTOR : everolimus, sirolimus.
- Les inhibiteurs de tyrosines kinases.
- Les anticorps monoclonaux.

- Les corticoïdes inhalés.
- L'hydroxycarbamide.
- Les inhibiteurs de l'AMP cyclique phosphodiesterase III.
- Le lénalidomide.

Nous avons également recherché les signes cliniques compatibles avec une pneumocystose c'est-à-dire de la fièvre, une dyspnée, de la toux ou des douleurs thoraciques.

Pour chaque dossier nous avons déterminé la présence d'une imagerie pouvant être compatible avec une pneumocystose pulmonaire. Les aspects compatibles étaient tout infiltrat pulmonaire alvéolo-interstitiel, un aspect de verre dépoli ou de « crazy-paving ».

Pour évaluer l'état général des patients, nous avons utilisé le *Charlson comorbidity index*, dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10 : *Charlson Comorbidity index* (455).

Comorbidity	Relative weight assignment
Metastatic solid tumor	6
AIDS	6
Moderate-to-severe liver disease	3
Hemiplegia	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes w/end organ damage	2
Neoplasia	2
Leukemia/lymphoma	2
Myocardial infarct	1
Congestive heart disease	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1

Pour chaque patient nous avons recueilli la notion d'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose pulmonaire et le type de traitement instauré. La durée de traitement n'était pas recueillie car souvent absente des dossiers analysés.

Nous avons analysé la survie des patients à six semaines et à trois mois, définie comme l'existence dans le dossier informatique « DxCare » d'un nouveau passage du patient (ou une hospitalisation toujours en cours) dans l'hôpital à ces dates ou dans l'année suivant le prélèvement positif. Les patients pour lesquels il n'y avait pas de nouveau passage au CHU dans l'année suivant le prélèvement étaient considérés comme perdus de vue et n'étaient pas inclus dans l'analyse statistique. Les décès étaient définis comme tout décès survenant en intra hospitalier dans les six semaines ou les trois mois suivant le prélèvement positif.

2.5. Analyses statistiques

L'analyse statistique consiste d'abord en une comparaison des patients ayant survécu et de ceux n'ayant pas survécu à six semaines parmi l'ensemble des patients ayant un prélèvement positif à *P. jirovecii*. Les comparaisons entre groupes ont été réalisées en utilisant un modèle de régression logistique. Toutes les variables décrites ci-dessus, non interdépendantes et ayant un p inférieur à 0,2 en analyse univariée ou avec intérêt clinique important ont été inclus dans le modèle multivarié. La significativité des résultats était définie comme toutes les valeurs p inférieures ou égales à 0,05. La même analyse a été réalisée pour la survie à 3 mois.

Nous avons ensuite effectué une analyse univariée de la survie à six semaines et à trois mois dans les sous-groupes des patients traités et non traités.

Nous avons enfin comparé les groupes traités et non traités en réalisant une analyse univariée selon un modèle de régression logistique puis une analyse multivariée en prenant en compte tous les facteurs non interdépendants ayant un p inférieur à 0,2 en analyse univariée.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du paquet « finalfit » (version 1.0.2) dans R (version 4.0.4).

2.6. Ethique

Notre étude est rétrospective et se base sur l'analyse des dossiers médicaux des patients, elle ne modifie pas la prise en charge des patients et ne nécessite pas de questionnaire ou d'appel téléphonique des patients. Les patients sont informés via un livret d'accueil quant à la possibilité de la réutilisation de leurs données dans le cadre de recherche interne. Une information individuelle des participants à la recherche quant à la réutilisation de leurs données sera transmise par voie postale, en vue d'une publication scientifique, avec possibilité de nous recontacter en cas d'opposition à l'utilisation de leurs données. Les démarches de déclaration de mise en œuvre d'un fichier de traitement des données de santé à la CNIL sont en cours.

3. Résultats

3.1. Prélèvements inclus

Deux mille cent soixante quatorze demandes de recherche de *P. jirovecii* étaient analysées entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2018 (figure 25). Il y avait 243 prélèvements positifs chez 234 patients. Parmi eux, 52 prélèvements présentaient des critères d'exclusion, 36 dossiers étaient exclus car le patient n'était pas hospitalisé au CHU de Strasbourg (soit suivis en consultation ou en hôpital de jour au CHU soit hospitalisés dans un autre centre hospitalier) neuf prélèvements étaient exclus car présents en double pour un même patient et sept dossiers de patients n'étaient pas exploitables. Par conséquent 191 prélèvements chez 191 patients étaient analysés. Parmi les 191 prélèvements analysés, 11 (5,8 %) identifiaient

P. jirovecii sur la coloration au May-Grünwald-Giemsa et 17 (8,9 %) sur la coloration Gomori-Grocott ; 187 prélèvements étaient positifs en PCR, 179 (93,7 %) sur le LBA et huit (4,2 %) sur expectorations. A six semaines, sur les 191 patients 48 étaient décédés (25,1 %), 122 (63,9 %) avaient survécu et 21 (11,0 %) étaient perdus de vue. Parmi les 122 survivants, 113 avaient survécu trois mois après leur prélèvement positif, quatre étaient décédés et cinq étaient perdus de vue. A trois mois, sur les 191 patients initiaux, 52 (27,2 %) étaient décédés, 113 (59,2 %) avaient survécu et 26 (13,6 %) étaient perdus de vue.

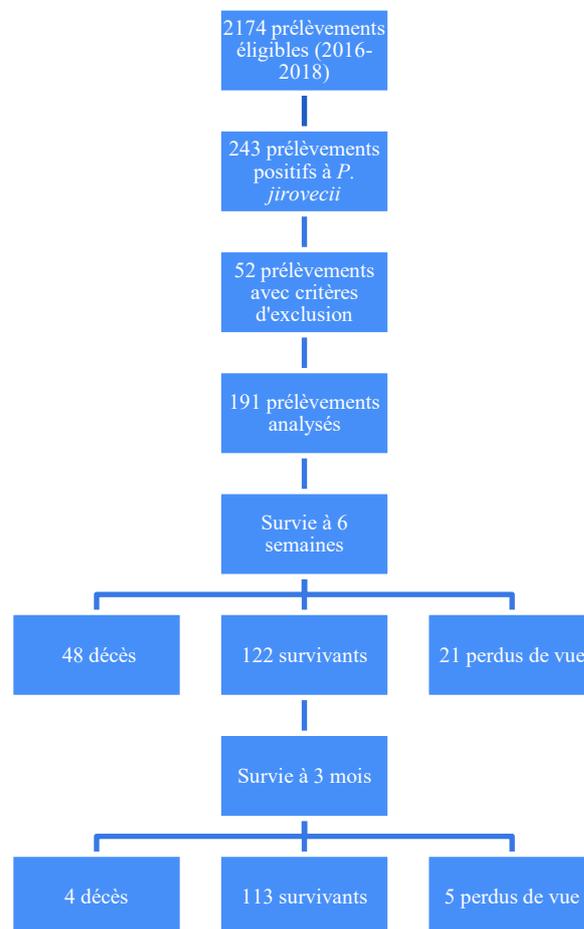


Figure 25 : Diagramme de flux de l'étude

3.2. Caractéristiques des patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*

La moyenne d'âge des 191 patients étudiés était de 64 ans, il y avait une majorité d'hommes (115 patients, 60,2 %). Les patients présentaient pour la plupart de nombreuses comorbidités avec un score de Charlson moyen à 5. Parmi les patients inclus, seuls 9,9 % ne présentaient pas d'immunosuppression et seuls 5,8 % avaient une prophylaxie prise convenablement.

Les antécédents responsables d'une immunosuppression locale au niveau pulmonaire ou générale sont représentés dans le tableau 11. Ainsi, 62,8 % des patients présentaient un antécédent de pathologie pulmonaire ou d'atteinte chronique des voies respiratoires. Une insuffisance rénale chronique était présente chez 29,8 % des patients, 26,2 % des patients présentaient une hémopathie, 23,6 % une maladie auto-immune ou inflammatoire, 20,4 % un diabète, 16,2 % une transplantation d'organe solide, 16,2 % un cancer solide, 15,2 % une hépatopathie chronique, 7,9 % une infection par le VIH, 7,3 % une dénutrition, 6,8 % un déficit immunitaire autre (congénital ou acquis), 4,7 % une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 11 : Antécédents responsables d'une immunosuppression locale ou générale

Légende : BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Antécédents responsables d'immunosuppressions	Nombre de patients (%)
Nombre de patients	191
Pathologies/atteintes respiratoires	120 (62,8)
Tabagisme	63 (33,0)
Antécédents pneumocystose / tuberculose / aspergillose / nocardiose	19 (9,9)
BPCO	18 (9,4)
Cancer du poumon	15 (7,9)
Greffe pulmonaire	12 (6,3)
Radiothérapie thoracique	10 (5,2)
Maladie auto-immune pulmonaire	8 (4,2)
Asthme	5 (2,6)
Autre	19 (9,9)
Insuffisance rénale chronique DFG en ml/min	57 (29,8)
- 60-90	20 (10,5)
- 30-59	23 (12,0)
- < 30	14 (7,3)
Hémopathies	50 (26,2)
Lymphoïdes :	29 (15,2)
Lymphome	18 (9,4)
Leucémie aigue lymphoblastique	6 (3,1)
Leucémie lymphoïde chronique	5 (2,6)
Myéloïdes	26 (13,6)
Leucémie aigue myéloïde	13 (6,8)
Syndrome myéloprolifératif	8 (4,2)
Syndrome myélodysplasique	5 (2,6)
Myélome	3 (1,6)
Gammapathie monoclonale d'origine indéterminée	2 (1,0)
Maladies auto-immunes	45 (23,6)
Diabète	39 (20,4)
Transplantation d'organe solide	31 (16,2)
Poumon	12 (6,3)
Rein	9 (4,7)
Foie	7 (3,7)
Cœur	3 (1,6)
Cancer solide	31 (16,2)
Hépatopathies chroniques	29 (15,2)
Infection par le VIH	15 (7,9)
Dénutrition	14 (7,3)
Déficit immunitaire autres congénital ou acquis	13 (6,8)
Transplantation de cellules souches	9 (4,7)
Allogreffe	7 (3,7)
Autogreffe	3 (1,6)

Les médicaments responsables d'immunosuppression sont détaillés dans le tableau 12. Parmi les 191 patients, 44 % étaient traités par corticoïdes ou AINS au long terme, 28,3 % par antimétabolites, 14,7 % par anti-calcineurines, 8,4 % par des anticorps monoclonaux, 7,3 % par corticoïdes inhalés, 7,3 % par des agents alkylants, 5,8 % par des modificateurs de l'ADN, 5,2 % par des poisons du fuseau mitotique, 4,7 % par des inhibiteurs de la voie mTOR, 4,7 % par des inhibiteurs de tyrosine kinase, 2,1 % par de l'hydroxycarbamide, 1 % par un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III et 0,5 % par du Lenalidomide.

Tableau 12 : Traitements responsables d'une immunosuppression

Traitements responsables d'immunosuppression	Nombre de patients (%)
Nombre de patients	191
Corticoïdes / AINS	84 (44,0)
Antimétabolites	54 (28,3)
Analogues des purines	31 (16,2)
Analogues de l'acide folique	21 (11,0)
Analogues pyrimidiques	7 (3,7)
Anti-calcineurines	28 (14,7)
Anticorps monoclonaux	16 (8,4)
Corticoïdes inhalés	14 (7,3)
Agents alkylants	14 (7,3)
Oxazaphosphorines	8 (4,2)
Moutardes azotées	3 (1,6)
Organoleptines	3 (1,6)
Modificateurs de l'ADN	11 (5,8)
Inhibiteurs des topo-isomérase II	7 (3,7)
Epidophylotoxines	2 (1,0)
Inhibiteurs des topo-isomérase I	1 (0,5)
Autres	2 (1,0)
Poison du fuseau	10 (5,2)
Taxanes	6 (3,1)
Vinca-alcaloïdes	4 (2,1)
Inhibiteurs de la voie mTor	9 (4,7)
Inhibiteurs de tyrosine kinase	9 (4,7)
Hydroxycarbamide	4 (2,1)
Inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III	2 (1,0)
Lénalidomide	1 (0,5)

Les caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques des patients sont résumées dans le tableau 13. La majorité des patients présentaient des symptômes respiratoires (n=176 ; 92,1 %), alors que 117 (61,3 %) patients avaient une imagerie compatible. Plus de la moitié des patients bénéficiait d'un traitement (107 patients, 56 %) principalement par triméthoprime-sulfaméthoxazole pour 90 patients et par atovaquone pour 22 patients.

Tableau 13 : Caractéristiques cliniques, radiologiques, thérapeutiques des patients

Légende : * Deux traitements par association clindamycine-primaquine et un traitement par dapsonne

Caractéristiques cliniques, radiologiques, thérapeutiques	Nombre de patients (%)
Nombre de patients	191
Présence de symptômes respiratoires	176 (92,1)
Présence d'une imagerie compatible	117 (61,3)
Traitement	107 (56,0)
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	90 (47,1)
Atovaquone	22 (11,5)
Pentacarinat	6 (3,1)
Autres*	3 (1,6)

3.3. Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines des patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*

3.3.1. Dans l'ensemble de la population étudiée

Pour une meilleure facilité de lecture, les analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines sont présentées en différentes parties en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques (tableau 14), en fonction du terrain sous-jacent (tableau 15) et en fonction des traitements immunosuppresseurs (tableau 16). L'analyse multivariée globale est présentée dans le tableau 17.

L'âge moyen était plus élevé chez les patients décédés à six semaines que chez les survivants (OR à 0,96 (0,93 – 0,99, p=0,016) (tableau 14).

Le score de Charlson moyen était plus élevé chez les patients décédés à six semaines du prélèvement positif et était significativement associé à l'absence de survie à six semaines en analyse univariée avec un OR à 0,80 (0,69 – 0,91, $p=0,002$) (tableau 14). Le score de Charlson n'était pas inclus dans l'analyse multivariée en raison de son interdépendance avec les autres facteurs analysés.

L'analyse multivariée retrouvait également une association entre la survie à six semaines et l'absence d'immunosuppression (OR à 5.64 (1.26 – 40.73, $p=0.042$)) (tableau 14).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la prise d'un traitement curatif de pneumocystose (toutes molécules confondues) et la survie à six semaines. Néanmoins un traitement curatif par atovaquone était significativement corrélé à la survie en analyse univariée avec un OR à 9,22 (1,83 – 167,82, $p=0,033$) et en analyse multivariée avec un OR à 13,59 (2,39 – 259,83, $p=0,016$) (tableau 14).

Tableau 14: Analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques.

Légende : TMP-SFX : Triméthoprime-sulfaméthoxazole ; ND : non disponible.

Caractéristiques cliniques radiologiques, thérapeutiques	Décès (%)	Survie (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	48	122		
Age moyen	64,3	58,5	0,98 (0,95-1,00, p=0,042)	0,96 (0,93-0,99, p=0,016)
Femme	14 (29,1)	54 (44,3)	1,93 (0,96-4,05, p=0,073)	2,04 (0,86-5,09, p=0,112)
Prophylaxie	3 (6,3)	8 (6,6)	1,05 (0,29-4,97, p=0,942)	/
Score de Charlson moyen	5,9	4,5	0,80 (0,69-0,91, p=0,002)	/
Symptômes respiratoires	47 (97,9)	109 (89,3)	0,18 (0,01-0,94, p=0,101)	0,29 (0,01-2,01, p=0,280)
Imagerie compatible	30 (62,5)	75 (61,5)	0,96 (0,48-1,90, p=0,902)	/
Traitement	28 (58,3)	68 (55,7)	0,90 (0,45-1,76, p=0,759)	
TMP-SFX	22 (45,8)	58 (47,5)	1,07 (0,55-2,10, p=0,841)	1,16 (0,52-2,60, p=0,708)
Atovaquone	1 (2,1)	20 (16,4)	9,22 (1,83-167,82, p=0,033)	13,59 (2,39-259,83, p=0,016)
Pentacarinat	3 (6,2)	2 (1,6)	0,25 (0,03-1,56, p=0,136)	/
Autres	2 (4,2)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,987)	/
Absence d'immunosuppression	2 (4,2)	13 (10,7)	2,74 (0,72-17,99, p=0,196)	5,64 (1,26-40,73, p=0,042)

Nous retrouvons une association statistiquement significative entre survie à six semaines et un antécédent de transplantation d'organe solide en analyse univariée avec un OR à 4,26 (1,41 – 18,51, p=0,022), qui ne se confirme pas lors de l'analyse multivariée avec un OR à 2,03 (0,55 – 9,80, p=0,321) (tableau 15).

L'analyse retrouve une association, entre l'absence de survie à six semaines et un antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en analyse multivariée avec un OR à 0,09 (0,01 – 0,56, p=0,014) (tableau 15).

Tableau 15 : Analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction du terrain sous-jacent des patients.

Légende : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MAI : maladie auto-immune ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; ND : non disponible ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; TOS : transplantation d'organe solide ; VIH virus de l'immunodéficience humaine

Antécédents responsables d'immunosuppressions	Décès (%)	Survie (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	48	122		
Pathologies/atteintes respiratoires	31 (64,6)	79 (64,7)	1,03 (0,51-2,06, p=0,931)	/
Tabagisme	20 (41,7)	35 (28,7)	0,57 (0,28-1,15, p=0,113)	0,52 (0,21-1,26, p=0,148)
Antécédents infections pulmonaires	6 (12,5)	13 (10,7)	0,84 (0,31-2,53, p=0,745)	/
BPCO	3 (6,3)	13 (10,7)	1,81 (0,55-8,15, p=0,374)	/
Cancer du poumon	6 (12,5)	7 (5,7)	0,43 (0,14-1,40, p=0,149)	/
Greffé pulmonaire	1 (2,1)	11 (9,0)	4,66 (0,87-86,34, p=0,146)	/
Radiothérapie	2 (4,2)	8 (6,6)	1,63 (0,39-11,06, p=0,547)	/
MAI pulmonaire	3 (6,3)	5 (4,1)	0,65 (0,15-3,26, p=0,562)	/
Asthme	0 (0,0)	3 (2,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,986)	/
Autre	3 (6,3)	14 (11,5)	1,92 (0,59-8,62, p=0,324)	/
IRC : DFG ml/min				
- 60-90	36 (75,0)	83 (68,0)	0,71 (0,32-1,48, p=0,373)	/
- 30-59	7 (14,6)	31 (25,4)	2,00 (0,85-5,26, p=0,132)	2,85 (1,00-9,12, p=0,061)
- < 30	5 (10,4)	8 (6,6)	0,60 (0,19-2,09, p=0,398)	/
Hémopathies	14 (29,2)	34 (27,9)	0,94 (0,45-2,00, p=0,866)	/
Lymphoïdes :	8 (16,7)	20 (16,4)	0,98 (0,41-2,53, p=0,966)	/
Lymphome	5 (10,4)	12 (9,8)	0,94 (0,33-3,09, p=0,910)	/
LAL	3 (6,3)	3 (2,5)	0,38 (0,07-2,11, p=0,244)	/
LLC	0 (0,0)	5 (4,1)	6*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,988)	/
Myéloïdes	6 (12,5)	14 (11,5)	0,91 (0,34-2,70, p=0,852)	/
LAM	3 (6,3)	9 (7,4)	1,19 (0,34-5,57, p=0,796)	/
SMP	4 (8,3)	4 (3,3)	0,37 (0,08-1,64, p=0,176)	/
SMD	2 (4,2)	3 (2,5)	0,58 (0,09-4,51, p=0,558)	/
Myélome	1 (2,1)	2 (1,6)	0,78 (0,07-17,09, p=0,843)	/
MGUS	1 (2,1)	1 (0,8)	0,39 (0,02-9,96, p=0,507)	/
Maladies auto-immunes	12 (25,0)	29 (23,8)	0,95 (0,44-2,11, p=0,888)	/

Diabète	11 (22,9)	24 (19,7)	0,82 (0,37-1,90, p=0,638)	/
TOS	3 (6,3)	27 (22,1)	4,26 (1,41-18,51, p=0,022)	2,03 (0,55-9,80, p=0,321)
Poumon	1 (2,1)	11 (9,0)	4,66 (0,87-86,34, p=0,146)	/
Rein	2 (4,2)	6 (4,9)	1,19 (0,26-8,32, p=0,835)	/
Foie	0 (0,0)	7 (5,7)	6*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,986)	/
Cœur	0 (0,0)	3 (2,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,986)	/
Cancer solide	11 (22,9)	16 (13,1)	0,51 (0,22-1,22, p=0,120)	0,65 (0,23-1,85, p=0,414)
Hépatopathies chroniques	10 (20,8)	16 (13,1)	0,57 (0,24-1,41, p=0,212)	/
Infection par le VIH	4 (8,3)	9 (7,4)	0,88 (0,27-3,37, p=0,833)	/
Dénutrition	5 (10,4)	7 (5,7)	0,52 (0,16-1,85, p=0,290)	/
Déficit immunitaire autre congénital ou acquis	2 (4,2)	10 (8,2)	2,05 (0,52-13,70, p=0,365)	/
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques	4 (8,3)	5 (4,1)	0,47 (0,12-1,97, p=0,277)	/
Allogreffe	4 (8,3)	3 (2,5)	0,28 (0,05-1,31, p=0,102)	0,09 (0,01-0,56, p=0,014)
Autogreffe	0 (0,0)	3 (2,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,986)	/

Il existe, en analyse univariée, une relation significative entre la survie à six semaines et la prise d'un traitement par antimétabolites avec un OR à 2,53 (1,13 – 6,27, p=0,032) (tableau 16). Cependant cette variable n'a pas été incluse dans l'analyse multivariée en raison de son interdépendance avec les groupes « hémopathies », « cancer solide » et « maladies auto-immunes ».

Tableau 16: Analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients.

Légende : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; I topo-isomérase I : inhibiteurs des topo-isomérase I ; I topo-isomérase II : inhibiteurs des topo-isomérase II ; ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase ; ND : non disponible.

Traitements immunosuppresseurs	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	48	122		
Corticoïdes / AINS	21 (43,8)	57 (46,7)	1,13 (0,58-2,22, p=0,726)	/
Antimétabolites	8 (16,7)	41 (33,6)	2,53 (1,13-6,27, p=0,032)	/
Analogues purines	5 (10,4)	24 (19,7)	2,11 (0,81-6,58, p=0,156)	/
Analogues acide folique	3 (6,3)	16 (13,1)	2,26 (0,71-10,07, p=0,211)	/
Analogues pyrimidiques	1 (2,1)	5 (4,1)	2,01 (0,31-39,03, p=0,529)	/
Anti-calceurines	4 (8,3)	23 (18,9)	2,56 (0,92-9,10, p=0,100)	/
Anticorps monoclonaux	4 (8,3)	11 (9,0)	1,09 (0,35-4,10, p=0,888)	/
Corticoïdes inhalés	4 (8,3)	10 (8,2)	0,98 (0,31-3,73, p=0,977)	/
Agents alkylants	5 (10,4)	9 (7,4)	0,68 (0,22-2,33, p=0,518)	/
Oxazaphosphorines	2 (4,2)	6 (4,9)	1,19 (0,26-8,32, p=0,835)	/
Moutardes azotées	1 (2,1)	2 (1,6)	0,78 (0,07-17,09, p=0,843)	/
Organoleptines	2 (4,2)	1 (0,8)	0,19 (0,01-2,03, p=0,180)	/
Modificateurs de l'ADN	1 (2,1)	9 (7,4)	3,74 (0,68-70,00, p=0,217)	/
I topo-isomérase II	1 (2,1)	6 (4,9)	2,43 (0,40-46,57, p=0,417)	/
Epidophylotoxines	0 (0,0)	2 (1,6)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,989)	/
I topo-isomérase I	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Autres	0 (0,0)	2 (1,6)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,989)	/
Poison du fuseau	2 (4,2)	8 (6,6)	1,61 (0,39-10,96, p=0,554)	/
Taxanes	2 (4,2)	4 (3,3)	0,78 (0,15-5,76, p=0,778)	/
Vinca-alcaloïdes	0 (0,0)	4 (3,3)	6*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,990)	/
Inhibiteurs de la voie mTor	0 (0,0)	9 (7,4)	1*10 ⁷ (0,00-ND, p=0,990)	/
ITK	3 (6,3)	5 (4,1)	0,64 (0,15-3,23, p=0,554)	/
Hydroxycarbamide	2 (4,2)	2 (1,6)	0,38 (0,04-3,27, p=0,345)	/
Inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase III	0 (0,0)	2 (1,6)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,989)	/
Lénalidomide	0 (0,0)	1 (0,8)	8*10 ⁵ (0,00-NA, p=0,988)	/

Les données pour lesquelles une analyse univariée et multivariée ont été faites sont résumées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie à six semaines chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*.

Légende : TMP-SFX : triméthoprimé –sulfaméthoxazole ; IRC : Insuffisance rénale chronique ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; TOS : transplantation d'organe solide

Données analysées	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	48	122		
Age moyen	64,3	58,5	0,98 (0,95-1,00, p=0,042)	0,96 (0,93-0,99, p=0,016)
Femme	14 (29,1)	54 (44,3)	1,93 (0,96-4,05, p=0,073)	2,04 (0,86-5,09, p=0,112)
Symptômes respiratoires	47 (97,9)	109 (89,3)	0,18 (0,01-0,94, p=0,101)	0,29 (0,01-2,01, p=0,280)
Traitement				
TMP-SFX	22 (45,8)	58 (47,5)	1,07 (0,55-2,10, p=0,841)	1,16 (0,52-2,60, p=0,708)
Atovaquone	1 (2,1)	20 (16,4)	9,22 (1,83-167,82, p=0,033)	13,59 (2,39-259,83, p=0,016)
Absence d'immunosuppression	2 (4,2)	13 (10,7)	2,74 (0,72-17,99, p=0,196)	5,64 (1,26-40,73, p=0,042)
Tabagisme	20 (41,7)	35 (28,7)	0,57 (0,28-1,15, p=0,113)	0,52 (0,21-1,26, p=0,148)
IRC : DFG ml/min				
- 30-60	7 (14,6)	31 (25,4)	2,00 (0,85-5,26, p=0,132)	2,85 (1,00-9,12, p=0,061)
TOS	3 (6,3)	27 (22,1)	4,26 (1,41-18,51, p=0,022)	2,03 (0,55-9,80, p=0,321)
Cancer solide	11 (22,9)	16 (13,1)	0,51 (0,22-1,22, p=0,120)	0,65 (0,23-1,85, p=0,414)
Allogreffe	4 (8,3)	5 (4,1)	0,47 (0,12-1,97, p=0,277)	0,09 (0,01-0,56, p=0,014)

3.3.2. Dans le sous-groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose

Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose, 20 sont décédés et 54 ont survécu à six semaines.

Les analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et microbiologiques sont représentées dans le tableau 18, en fonction du terrain sous-jacent dans le tableau 19 et en fonction des traitements immunosuppresseurs dans le tableau 20. L'analyse multivariée globale est présentée dans le tableau 21.

L'analyse multivariée permet de retrouver une association entre l'absence de survie à six semaines et un âge élevé (OR à 0,92 (0,85 – 0,99, p=0,038) (tableau 18).

Les patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose et ne présentant pas d'antécédent d'immunosuppression présentaient significativement une meilleure survie à six semaines en analyse multivariée (OR = 26,73 (2,51 – 743,79, p=0,017) (tableau 18).

En analyse univariée, il existe une corrélation entre l'absence de survie à six semaines, chez les patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose, et un score de Charlson élevé (OR=0,73 (0,57 – 0,90, p=0,006)) (tableau 18). Le score de Charlson n'était pas inclus dans l'analyse multivariée en raison de son interdépendance avec les autres facteurs analysés.

Tableau 18 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et microbiologiques des patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose

Légende : TMP-SFX : Triméthoprime-sulfaméthoxazole ; ND : non disponible.

Caractéristiques cliniques, radiologiques, et microbiologiques	Décès (%)	Survie (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	20	54		
Age moyen	66,3	57,7	0,97 (0,93-1,00, p=0,081)	0,92 (0,85-0,99, p=0,038)
Femme	5 (25,0)	22 (40,7)	2,06 (0,69-7,09, p=0,217)	/
Prophylaxie	0 (0,0)	4 (7,4)	1*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,993)	/
Score de Charlson moyen	6	4	0,73 (0,57-0,90, p=0,006)	/
Symptômes respiratoires	19 (95,0)	42 (77,8)	0,18 (0,01-1,04, p=0,116)	0,29 (0,01-2,87, p=0,349)
Imagerie compatible	6 (30,0)	17 (31,5)	1,07 (0,36-3,46, p=0,903)	/
Prélèvements				
May-Grünwald Giemsa	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Gomori Grocott	1 (5,0)	1 (1,9)	0,36 (0,01-9,37, p=0,476)	/
PCR				
Crachats	0 (0,0)	1 (1,9)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/
LBA	20 (100,0)	53 (98,3)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Absence d'immunodépression	1 (5,0)	12 (22,2)	5,43 (0,96-102,44, p=0,116)	26,73 (2,51-743,79, p=0,017)

Parmi les pathologies sous-jacentes, seul un antécédent de tabagisme était corrélé à l'absence de survie à six semaines en analyse multivariée avec un OR à 0.05 (0.01 – 0.24, p=0.001) (tableau 19).

Tableau 19 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction du terrain sous-jacent des patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose

Légende : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MAI : maladie auto-immune ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; ND : non disponible ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; TOS : transplantation d'organe solide ; VIH virus de l'immunodéficience humaine

Antécédents responsables d'immunosuppressions	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	20	54		
Pathologies/atteintes respiratoires	16 (80,0)	32 (59,3)	0,36 (0,09-1,15, p=0,105)	/
Tabagisme	12 (60,0)	11 (20,4)	0,17 (0,05-0,51, p=0,002)	0,05 (0,01-0,24, p=0,001)
Antécédents infections pulmonaires	2 (10,0)	6 (11,1)	1,12 (0,23-8,16, p=0,891)	/
BPCO	3 (15,0)	7 (13,0)	0,84 (0,21-4,26, p=0,820)	/
Cancer du poumon	3 (15,0)	5 (9,3)	0,58 (0,13-3,06, p=0,484)	/
Greffé pulmonaire	0 (0,0)	8 (14,8)	1*10 ⁷ (0,00-ND, p=0,990)	/
Radiothérapie	1 (5,0)	2 (3,7)	0,73 (0,07-16,26, p=0,802)	/
MAI pulmonaire	1 (5,0)	2 (3,7)	0,73 (0,07-16,26, p=0,802)	/
Asthme	0 (0,0)	1 (1,9)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,992)	/
Autre	0 (0,0)	7 (13,0)	1*10 ⁷ (0,00-ND, p=0,991)	/
IRC, DFG mL/min				
- > 60	15 (75,0)	38 (70,4)	0,79 (0,23-2,44, p=0,695)	/
- 30-60	2 (10,0)	14 (25,9)	3,15 (0,77-21,40, p=0,155)	9,78 (1,05-168,90, p=0,070)
- < 30	3 (15,0)	2 (3,7)	0,22 (0,03-1,42, p=0,111)	0,13 (0,01-1,27, p=0,091)
Hémopathies	5 (25,0)	12 (22,2)	0,86 (0,27-3,06, p=0,801)	/
Lymphoïdes :	3 (15,0)	6 (11,1)	0,71 (0,17-3,64, p=0,651)	/
Lymphome	3 (15,0)	3 (5,6)	0,33 (0,06-1,95, p=0,203)	/
LAL	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
LLC	0 (0,0)	3 (5,6)	6*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,991)	/
Myéloïdes	2 (10,0)	6 (11,1)	1,12 (0,23-8,16, p=0,891)	/
LAM	0 (0,0)	5 (9,3)	1*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,992)	/
SMP	2 (10,0)	1 (1,9)	0,17 (0,01-1,87, p=0,158)	/
SMD	2 (10,0)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Myélome	1 (5,0)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,991)	/
MGUS	1 (5,0)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,991)	/
Maladies auto-immunes	6 (30,0)	10 (18,5)	0,53 (0,16-1,79, p=0,291)	/

Diabète	4 (20,0)	10 (18,5)	0,91 (0,26-3,68, p=0,885)	/
TOS	0 (0,0)	11 (20,5)	5*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,993)	/
Poumon	0 (0,0)	8 (14,8)	1*10 ⁷ (0,00-ND, p=0,990)	/
Rein	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Foie	0 (0,0)	1 (1,9)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/
Cœur	0 (0,0)	2 (3,7)	6*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,993)	/
Cancer solide	6 (30,0)	5 (9,3)	0,24 (0,06-0,90, p=0,034)	0,59 (0,07-4,61, p=0,609)
Hépatopathies chroniques	6 (30,0)	7 (13,0)	0,35 (0,10-1,24, p=0,096)	0,36 (0,04-2,98, p=0,333)
Infection par le VIH	1 (5,0)	1 (1,9)	0,36 (0,01-9,37, p=0,476)	/
Dénutrition	0 (0,0)	5 (9,3)	1*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,992)	/
Déficit immunitaire autre congénital ou acquis	1 (5,0)	3 (5,6)	1,12 (0,13-23,35, p=0,925)	/
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques	2 (10,0)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Allogreffe	2 (10,0)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Autogreffe	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/

Les analyses univariées ne retrouvent aucun traitement immunosuppresseur associé à la survie ou à l'absence de survie à six semaines (tableau 20).

Tableau 20 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose

Légende : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; I topo-isomérase I : inhibiteur des topo-isomérase I ; I topo-isomérase II : inhibiteurs des topo-isomérase II ; ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase ; ND : non disponible.

Traitements immunosuppresseurs	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	20	54		
Corticoïdes / AINS	8 (40,0)	19 (35,2)	0.81 (0.29-2.40, p=0.703)	/
Antimétabolites	1 (5,0)	15 (27,8)	7.31 (1.32-136.99, p=0.063)	/
Analogues purines	0 (0,0)	11 (20,4)	5*10 ⁷ (0.00-NA, p=0.993)	/
Analogues acide folique	1 (5,0)	4 (7,4)	1.52 (0.21-30.75, p=0.716)	/
Analogues pyrimidiques	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Anti-calcineurines	0 (0,0)	10 (18,5)	5*10 ⁷ (0.00-NA, p=0.993)	/
Anticorps monoclonaux	1 (5,0)	2 (3,7)	0.73 (0.07-16.26, p=0.802)	/
Corticoïdes inhalés	2 (10,0)	3 (5,6)	0.53 (0.08-4.26, p=0.505)	/
Agents alkylants	1 (5,0)	3 (5,6)	1.12 (0.13-23.35, p=0.925)	/
Oxazaphosphorines	1 (5,0)	1 (1,9)	0.36 (0.01-9.37, p=0.476)	/
Moutardes azotées	0 (0,0)	1 (1,9)	2*10 ⁶ (0.00-ND, p=0.992)	/
Organoleptines	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Modificateurs de l'ADN	1 (5,0)	4 (7,4)	1.52 (0.21-30.75, p=0.716)	/
I topo-isomérase II	1 (5,0)	2 (3,7)	0.73 (0.07-16.26, p=0.802)	/
Epidophylotoxines	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
I topo-isomérase I	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Autres	0 (0,0)	2 (3,7)	6*10 ⁶ (0.00-NA, p=0.993)	/
Poison du fuseau	0 (0,0)	2 (3,7)	6*10 ⁶ (0.00-ND, p=0.993)	/
Taxanes	0 (0,0)	1 (1,9)	2*10 ⁶ (0.00-ND, p=0.992)	/
Vinca-alcaloïdes	0 (0,0)	1 (1,9)	2*10 ⁶ (0.00-ND, p=0.992)	/
Inhibiteurs de la voie mTor	0 (0,0)	2 (3,7)	6*10 ⁶ (0.00-ND, p=0.993)	/
ITK	1 (5,0)	3 (5,6)	1.12 (0.13-23.35, p=0.925)	/
Hydroxycarbamide	1 (5,0)	2 (3,7)	0.73 (0.07-16.26, p=0.802)	/
Inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase III	0 (0,0)	1 (1,9)	2*10 ⁶ (0.00-ND, p=0.992)	/
Lenalidomide	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/

Les données pour lesquelles une analyse univariée et multivariée ont été faites sont résumées dans le tableau 21.

Tableau 21 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie six semaines chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii* et n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose
Légende : IRC : Insuffisance rénale chronique ; DFG : Débit de filtration glomérulaire.

Données analysées	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	20	54		
Age moyen	66,3	57,7	0.97 (0.93-1.00, p=0.081)	0.92 (0.85-0.99, p=0.038)
Symptômes respiratoires	19 (95,0)	42 (77,8)	0.18 (0.01-1.04, p=0.116)	0.29 (0.01-2.87, p=0.349)
Absence d'immunodépression	1 (5,0)	12 (22,2)	5.43 (0.96-102.44, p=0.116)	26.73 (2.51-743.79, p=0.017)
Tabagisme	12 (60,0)	11 (20,4)	0.17 (0.05-0.51, p=0.002)	0.05 (0.01-0.24, p=0.001)
IRC, DFG mL/min				
- 30-60	2 (10,0)	14 (25,9)	3.15 (0.77-21.40, p=0.155)	9.78 (1.05-168.90, p=0.070)
- < 30	3 (15,0)	2 (3,7)	(0.03-1.42, p=0.111)	0.13 (0.01-1.27, p=0.091)
Cancer solide	6 (30,0)	5 (9,3)	0.24 (0.06-0.90, p=0.034)	0.59 (0.07-4.61, p=0.609)
Hépatopathies chroniques	6 (30,0)	7 (13,0)	0.35 (0.10-1.24, p=0.096)	0.36 (0.04-2.98, p=0.333)

3.3.3. Dans le sous-groupe de patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose

Parmi les patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose, 28 sont décédés et 68 ont survécu à six semaines.

Les analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques, microbiologiques et thérapeutiques sont représentées dans le tableau 22, en fonction du terrain sous-jacent dans le tableau 23 et en fonction des traitements immunosuppresseurs dans le tableau 24. L'analyse multivariée globale est présentée dans le tableau 25.

Parmi les patients traités pour une pneumocystose, la survie à six semaines était significativement plus importante chez les patients traités par atovaquone en analyse univariée avec un OR à 11,25 (2,15 – 207,42, $p=0,021$) et en analyse multivariée avec un OR à 20,29 (2,93 – 450,59, $p=0,012$). Il n’existait pas d’autres facteurs liés à la survie ou à l’absence de survie à six semaines chez les patients ayant reçu un traitement de pneumocystose pulmonaire.

Tableau 22 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose.

Légende : TMP-SFX : Triméthoprime-sulfaméthoxazole ; ND : non disponible.

Caractéristiques cliniques radiologiques, thérapeutiques	Décès (%)	Survie (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	28	68		
Age moyen	62,8	59,1	0,98 (0,95-1,01, p=0,274)	/
Femme	9 (32,1)	32 (47,1)	1,88 (0,76-4,90, p=0,182)	2,00 (0,72-5,88, p=0,191)
Prophylaxie	3 (10,7)	4 (5,9)	0,52 (0,11-2,80, p=0,414)	/
Score de Charlson moyen	5,9	4,9	0,85 (0,70-1,02, p=0,089)	/
Symptômes respiratoires	28 (100,0)	67 (98,5)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Imagerie compatible	24 (85,7)	58 (85,3)	0,97 (0,25-3,21, p=0,958)	/
Prélèvements				
May-Grünwald Giemsa	2 (7,1)	8 (11,8)	1,73 (0,40-12,01, p=0,505)	/
Gomori Grocott	4 (14,3)	10 (14,7)	1,03 (0,31-4,06, p=0,958)	/
PCR	27 (96,4)	65 (95,6)	0,80 (0,04-6,59, p=0,852)	/
Crachats	3 (10,7)	3 (4,4)	0,38 (0,07-2,20, p=0,261)	/
LBA	24 (85,7)	62 (91,2)	1,72 (0,41-6,57, p=0,430)	/
Traitement				
TMP-SFX	22 (78,6)	58 (85,3)	1,58 (0,49-4,80, p=0,424)	3,80 (0,84-21,21, p=0,095)
Atovaquone	1 (3,6)	20 (29,4)	11,25 (2,15-207,42, p=0,021)	20,29 (2,93-450,59, p=0,012)
Pentacarinat	3 (10,7)	2 (2,9)	0,25 (0,03-1,61, p=0,144)	/
Autres	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (ND-ND, p=0,992)	/
Absence d'immunosuppression	1 (3,6)	1 (1,5)	0,40 (0,02-10,44, p=0,526)	/

Les analyses univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction du terrain sous-jacent et des traitements immunosuppresseurs sont représentées respectivement dans les tableaux 23 et 24. Aucune différence n'a été mise en évidence en analyses multivariées. Toutefois, un antécédent de dénutrition était significativement associé à la mortalité en analyse univariée avec un OR à 0,14 (0,02-0,69, $p=0,024$). Cette association était à la limite de la significativité en analyse multivariée avec un OR à 0,17 (0,02-1,11, $p=0,088$).

Tableau 23: Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction du terrain sous-jacent des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose

Légende : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MAI : maladie auto-immune ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; ND : non disponible ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; TOS : transplantation d'organe solide ; VIH virus de l'immunodéficience humaine.

Antécédents responsables d'immunosuppressions	Décès (%)	Survie (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	28	68		
Pathologies/atteintes respiratoires	15 (53,6)	47 (69,1)	2,04 (0,82-5,09, p=0,125)	/
Tabagisme	8 (28,6)	24 (35,3)	1,40 (0,55-3,80, p=0,496)	/
Antécédents infections pulmonaires	4 (14,3)	7 (10,3)	0,70 (0,19-2,87, p=0,595)	/
BPCO	0 (0,0)	6 (8,8)	1*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,992)	/
Cancer du poumon	3 (10,7)	2 (2,9)	0,26 (0,03-1,63, p=0,149)	/
Greffé pulmonaire	1 (3,6)	3 (4,4)	1,25 (0,15-25,80, p=0,852)	/
Radiothérapie	1 (3,6)	6 (8,8)	2,66 (0,42-51,44, p=0,377)	/
MAI pulmonaire	2 (7,1)	3 (4,4)	0,61 (0,10-4,83, p=0,599)	/
Asthme	0 (0,0)	2 (2,9)	6*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,993)	/
Autre	3 (11,1)	7 (10,3)	0,93 (0,24-4,60, p=0,925)	/
IRC DFG ml/min				/
- > 60	21 (75,0)	45 (66,2)	0,65 (0,23-1,70, p=0,398)	/
- 30-60	5 (17,9)	17 (25)	1,53 (0,53-5,11, p=0,451)	/
- < 30	2 (7,1)	6 (8,8)	1,26 (0,27-8,97, p=0,787)	/
Hémopathies	9 (32,1)	22 (32,4)	1,01 (0,40-2,67, p=0,984)	/
Lymphoïdes :	5 (17,9)	14 (20,6)	1,19 (0,40-4,04, p=0,760)	/
Lymphome	2 (7,1)	9 (13,2)	1,98 (0,47-13,60, p=0,402)	/
LAL	3 (10,7)	3 (4,4)	0,38 (0,07-2,20, p=0,261)	/
LLC	0 (0,0)	2 (2,9)	6*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,993)	/
Myéloïdes	4 (14,3)	8 (11,8)	0,80 (0,23-3,22, p=0,735)	/
LAM	3 (10,7)	4 (5,9)	0,52 (0,11-2,80, p=0,414)	/
SMP	2 (7,1)	3 (4,4)	0,60 (0,09-4,75, p=0,588)	/
SMD	0 (0,0)	3 (4,4)	6*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,991)	/
Myélome	0 (0,0)	2 (2,9)	6*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,993)	/
MGUS	0 (0,0)	1 (1,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/
Maladies auto-immunes	6 (21,4)	20 (29,4)	1,45 (0,53-4,43, p=0,486)	/

Diabète	7 (25)	14 (20,6)	0,78 (0,28-2,30, p=0,635)	/
TOS	3 (10,7)	16 (23,5)	2,56 (0,77-11,75, p=0,163)	2,24 (0,59-11,03, p=0,268)
Poumon	1 (3,6)	3 (4,4)	1,25 (0,15-25,80, p=0,852)	/
Rein	2 (7,1)	6 (8,8)	1,26 (0,27-8,97, p=0,787)	/
Foie	0 (0,0)	6 (8,8)	1*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,992)	/
Cœur	0 (0,0)	1 (1,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/
Cancer solide	5 (17,9)	11 (16,2)	0,89 (0,29-3,07, p=0,841)	/
Hépatopathies chroniques	4 (14,3)	9 (13,2)	0,92 (0,27-3,64, p=0,891)	/
Infection par le VIH	3 (10,7)	8 (11,8)	1,11 (0,29-5,39, p=0,883)	
Dénutrition	5 (17,9)	2 (2,9)	0,14 (0,02-0,69, p=0,024)	0,17 (0,02-1,11, p=0,088)
Déficit immunitaire autre congénital ou acquis	1 (3,6)	7 (10,3)	3,10 (0,52-59,40, p=0,301)	/
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques	2 (7,1)	5 (7,4)	1,03 (0,21-7,52, p=0,971)	/
Allogreffe	2 (7,1)	3 (4,4)	0,60 (0,09-4,75, p=0,588)	/
Autogreffe	0 (0,0)	3 (4,4)	6*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,991)	/

Tableau 24 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à six semaines en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose

Légende : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; I topo-isomérase I : inhibiteurs des topo-isomérase I ; I topo-isomérase II : inhibiteurs des topo-isomérase II ; ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase ; ND : non disponible.

Traitements immunosuppresseurs	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	28	68		
Corticoïdes / AINS	13 (46,4)	38 (55,9)	1,46 (0,60-3,58, p=0,400)	/
Antimétabolites	7 (25,0)	26 (38,2)	1,86 (0,72-5,26, p=0,218)	/
Analogues purines	5 (17,9)	13 (19,1)	1,09 (0,36-3,70, p=0,886)	/
Analogues acide folique	2 (7,1)	12 (17,6)	2,79 (0,69-18,73, p=0,200)	2,84 (0,63-20,32, p=0,216)
Analogues pyrimidiques	1 (3,6)	5 (7,4)	2,14 (0,33-42,09, p=0,496)	/
Anti-calcineurines	4 (14,3)	13 (19,1)	1,42 (0,45-5,44, p=0,574)	/
Anticorps monoclonaux	3 (10,7)	9 (13,2)	1,27 (0,35-6,08, p=0,735)	/
Corticoïdes inhalés	2 (7,1)	7 (10,3)	1,49 (0,33-10,47, p=0,632)	/
Agents alkylants	4 (14,3)	6 (8,8)	0,58 (0,15-2,44, p=0,430)	/
Oxazaphosphorines	1 (3,6)	5 (7,4)	2,14 (0,33-42,09, p=0,496)	/
Moutardes azotées	1 (3,6)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,991)	/
Organoleptines	2 (7,1)	1 (1,5)	0,19 (0,01-2,11, p=0,188)	/
Modificateurs de l'ADN	0 (0,0)	5 (7,4)	6*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,988)	/
I topo-isomérase II	0 (0,0)	4 (5,9)	6*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,990)	/
Epidophylotoxines	0 (0,0)	2 (2,9)	6*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,993)	/
I topo-isomérase I	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Autres	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Poison du fuseau	2 (7,1)	6 (8,8)	1,26 (0,27-8,97, p=0,787)	/
Taxanes	2 (7,1)	3 (4,4)	0,60 (0,09-4,75, p=0,588)	/
Vinca-alcaloïdes	0 (0,0)	3 (4,4)	6*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,991)	/
Inhibiteurs de la voie mTor	0 (0,0)	7 (10,3)	1*10 ⁷ (0,00-ND, p=0,991)	/
ITK	2 (7,1)	2 (2,9)	0,39 (0,05-3,42, p=0,364)	/
Hydroxycarbamide	1 (3,6)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,991)	/
Inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase III	0 (0,0)	1 (1,5)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,992)	/
Lénalidomide	0 (0,0)	1 (1,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/

Les données pour lesquelles une analyse univariée et multivariée ont été faites sont résumées dans le tableau 25.

Tableau 25 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie six semaines chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii* et ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose.

Légende : TMP-SFX : triméthoprime-sulfaméthoxazole ; TOS : Transplantation d'organe solide

Données analysées	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	28	68		
Femme	9 (32,1)	32 (47,1)	1,88 (0,76-4,90, p=0,182)	2,00 (0,72-5,88, p=0,191)
Traitement				
TMP-SFX	22 (78,6)	58 (85,3)	1,58 (0,49-4,80, p=0,424)	3,80 (0,84-21,21, p=0,095)
Atovaquone	1 (3,6)	20 (29,4)	11,25 (2,15-207,42, p=0,021)	20,29 (2,93-450,59, p=0,012)
TOS	3 (10,7)	16 (23,5)	2,56 (0,77-11,75, p=0,163)	2,24 (0,59-11,03, p=0,268)
Dénutrition	5 (17,9)	2 (2,9)	0,14 (0,02-0,69, p=0,024)	0,17 (0,02-1,11, p=0,088)
Analogues acide folique	2 (7,1)	12 (17,6)	2,79 (0,69-18,73, p=0,200)	2,84 (0,63-20,32, p=0,216)

3.4. Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques des patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*

3.4.1 Dans l'ensemble de la population étudiée

Les analyses univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques sont résumées dans le tableau 26, en fonction du terrain sous-jacent dans le tableau 27 et en fonction des traitements immunosuppresseurs dans le tableau 28. L'analyse multivariée globale est présentée dans le tableau 29.

Le score de Charlson moyen était plus important chez les patients n'ayant pas survécu à trois mois du prélèvement positif et était significativement associé à l'absence de survie à trois mois en analyse univariée avec un OR à 0,82 (0,71 – 0,94, p=0,004) (tableau 26). Le score de Charlson n'était pas inclus dans l'analyse multivariée en raison de son interdépendance avec les autres facteurs analysés.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la prise d'un traitement curatif de pneumocystose (toutes molécules confondues) et survie à trois mois. Néanmoins, un traitement curatif par atovaquone était significativement corrélé à la survie en analyse multivariée avec un OR à 13,70 (2,53 – 256,33, p=0,014) (tableau 26).

L'absence d'antécédent d'immunosuppression était corrélée à une meilleure survie à trois mois en analyse multivariée 5,37 (1,23 – 37,99, p=0,045) (tableau 26).

Tableau 26: Analyses univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques

Légende : TMP-SFX : Triméthoprime-sulfaméthoxazole ; ND : non disponible.

Caractéristiques cliniques radiologiques, thérapeutiques	Décès (%)	Survie (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	52	115		
Age	63,2 (15,5)	58,1 (16,7)	0,98 (0,96-1,00, p=0,068)	0,97 (0,95-1,00, p=0,060)
Femme	17 (32,7)	49 (43,4)	1,58 (0,80-3,19, p=0,195)	1,86 (0,86-4,19, p=0,122)
Prophylaxie	3 (5,8)	6 (5,3)	0,92 (0,23-4,48, p=0,904)	/
Score de Charlson moyen	5,8	4,5	0,82 (0,71-0,94, p=0,004)	/
Symptômes respiratoires	51 (98,1)	100 (88,5)	0,15 (0,01-0,79, p=0,072)	0,19 (0,01-1,21, p=0,136)
Imagerie compatible	34 (65,4)	68 (60,2)	0,80 (0,40-1,57, p=0,523)	/
Traitement	30 (57,7)	65 (57,5)	0,99 (0,51-1,93, p=0,984)	/
TMP-SFX	23 (44,2)	57 (50,4)	1,28 (0,66-2,50, p=0,459)	1,52 (0,71-3,28, p=0,279)
Atovaquone	1 (1,9)	20 (17,7)	10,97 (2,19-199,66, p=0,021)	13,70 (2,53-256,33, p=0,014)
Pentacarinat	3 (5,8)	2 (1,8)	0,29 (0,04-1,83, p=0,188)	/
Autres	2 (3,8)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,987)	/
Absence d'immunosuppression	2 (3,8)	12 (10,6)	2,97 (0,77-19,56, p=0,164)	5,37 (1,23-37,99, p=0,045)

Nous retrouvons une association entre l'absence de survie à trois mois et un antécédent d'allogreffe en analyse multivariée (OR= 0,15 (0,02 – 0,93, p=0,049) (tableau 27).

Tableau 27 : Analyses univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction du terrain sous-jacent des patients.

Légende : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MAI : maladie auto-immune ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; ND : non disponible ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; TOS : transplantation d'organe solide ; VIH virus de l'immunodéficience humaine.

Antécédents responsables d'immunosuppressions	Décès (%)	Survie (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	52	113		
Pathologies/atteintes respiratoires	35 (67,3)	72 (63,7)	0,87 (0,43-1,74, p=0,705)	/
Tabagisme	20 (38,5)	34 (30,1)	0,70 (0,35-1,40, p=0,305)	/
Antécédents infections pulmonaires	6 (11,5)	12 (10,6)	0,92 (0,34-2,78, p=0,875)	/
BPCO	3 (5,8)	12 (10,6)	1,96 (0,59-8,89, p=0,314)	/
Cancer du poumon	7 (13,5)	6 (5,3)	0,36 (0,11-1,15, p=0,084)	/
Greffes pulmonaire	2 (3,8)	10 (8,8)	2,43 (0,61-16,18, p=0,264)	/
Radiothérapie	3 (5,8)	7 (6,2)	1,09 (0,29-5,22, p=0,905)	/
MAI pulmonaire	3 (5,8)	5 (4,4)	0,76 (0,18-3,84, p=0,719)	/
Asthme	0 (0,0)	3 (2,7)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,986)	/
Autre	4 (7,8)	12 (10,6)	1,41 (0,46-5,25, p=0,569)	/
IRC, DFG ml/min				
- > 60	40 (76,9)	79 (69,9)	0,70 (0,32-1,46, p=0,352)	/
- 30-60	7 (13,5)	27 (23,9)	2,02 (0,85-5,35, p=0,129)	2,19 (0,79-6,65, p=0,145)
- < 30	5 (9,6)	7 (6,2)	0,62 (0,19-2,19, p=0,435)	/
Hémopathies	15 (28,8)	31 (27,4)	0,93 (0,45-1,97, p=0,851)	/
Lymphoïdes :	8 (15,4)	19 (16,8)	1,11 (0,46-2,87, p=0,818)	
Lymphome	5 (9,6)	11 (9,7)	1,01 (0,35-3,37, p=0,981)	/
LAL	3 (5,8)	3 (2,7)	0,45 (0,08-2,48, p=0,332)	/
LLC	0 (0,0)	5 (4,4)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,988)	/
Myéloïdes	7 (13,5)	12 (10,6)	0,76 (0,29-2,17, p=0,596)	
LAM	3 (5,8)	8 (7,1)	1,24 (0,34-5,87, p=0,754)	/
SMP	4 (7,7)	4 (3,5)	0,44 (0,10-1,93, p=0,260)	/
SMD	3 (5,8)	2 (1,8)	0,29 (0,04-1,83, p=0,188)	/
Myélome	1 (1,9)	2 (1,8)	0,92 (0,09-20,04, p=0,945)	
MGUS	1 (1,9)	1 (0,9)	0,46 (0,02-11,67, p=0,581)	/

				/
Maladies auto-immunes	13 (25,0)	28 (24,7)	1,00 (0,47-2,19, p=1,000)	/
Diabète	12 (23,1)	21 (18,6)	0,76 (0,35-1,73, p=0,503)	/
TOS	4 (7,7)	24 (20,9)	3,24 (1,17-11,49, p=0,039)	1,65 (0,49-6,60, p=0,439)
Poumon	2 (3,8)	10 (8,8)	2,43 (0,61-16,18, p=0,264)	/
Rein	2 (3,8)	5 (4,4)	1,16 (0,24-8,27, p=0,864)	/
Foie	0 (0,0)	7 (6,2)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,986)	/
Cœur	0 (0,0)	2 (1,7)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,989)	/
Cancer solide	12 (23,1)	15 (13,3)	0,51 (0,22-1,20, p=0,118)	0,56 (0,21-1,48, p=0,240)
Hépatopathies chroniques	10 (19,2)	16 (14,2)	0,69 (0,29-1,70, p=0,408)	
Infection par le VIH	4 (7,7)	9 (7,8)	1,04 (0,32-3,99, p=0,952)	/
Dénutrition	5 (9,6)	6 (5,3)	0,53 (0,15-1,91, p=0,310)	/
Déficit immunitaire autre congénital ou acquis	2 (3,8)	10 (8,8)	2,43 (0,61-16,18, p=0,264)	/
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques	4 (7,7)	5 (4,4)	0,56 (0,14-2,33, p=0,396)	/
Allogreffe	4 (7,7)	3 (2,7)	0,33 (0,06-1,54, p=0,154)	0,15 (0,02-0,93, p=0,049)
Autogreffe	0 (0,0)	3 (2,7)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,986)	/

Nous ne retrouvons pas d'association entre un des traitements immunosuppresseurs et la survie ou l'absence de survie à trois mois (tableau 28).

Tableau 28: Analyses univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients.

Légende : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; I topo-isomérase I : inhibiteurs des topo-isomérase I ; I topo-isomérase II : inhibiteurs des topo-isomérase II ; ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase ; ND : non disponible.

Traitements immunosuppresseurs	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	52	113		
Corticoïdes / AINS	23 (44,2)	53 (46,9)	1,11 (0,58-2,17, p=0,749)	/
Antimétabolites	11 (21,2)	37 (32,7)	1,81 (0,86-4,07, p=0,131)	/
Analogues purines	7 (13,5)	21 (18,6)	1,47 (0,60-3,96, p=0,417)	/
Analogues acide folique	4 (7,7)	15 (13,3)	1,84 (0,63-6,71, p=0,303)	/
Analogues pyrimidiques	2 (3,8)	4 (3,5)	0,92 (0,17-6,77, p=0,922)	/
Anti-calcineurines	5 (9,6)	20 (17,7)	2,02 (0,76-6,38, p=0,185)	/
Anticorps monoclonaux	4 (7,7)	11 (9,7)	1,29 (0,42-4,86, p=0,672)	/
Corticoïdes inhalés	4 (7,7)	10 (8,8)	1,17 (0,37-4,42, p=0,804)	/
Agents alkylants	5 (9,6)	8 (7,1)	0,72 (0,23-2,48, p=0,576)	/
Oxazaphosphorines	2 (3,8)	6 (5,3)	1,40 (0,31-9,80, p=0,686)	/
Moutardes azotées	1 (1,9)	1 (0,9)	0,46 (0,02-11,67, p=0,581)	/
Organoleptines	2 (3,8)	1 (0,9)	0,22 (0,01-2,38, p=0,225)	/
Modificateurs de l'ADN	1 (1,9)	9 (8)	4,41 (0,80-82,49, p=0,164)	/
I topo-isomérase II	1 (1,9)	6 (5,2)	2,86 (0,47-54,76, p=0,337)	/
Epidophylotoxines	0 (0,0)	2 (1,8)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,989)	/
I topo-isomérase I	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Autres	0 (0,0)	2 (1,8)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,989)	/
Poison du fuseau	2 (3,8)	8 (7,1)	1,90 (0,46-12,93, p=0,426)	/
Taxanes	2 (3,8)	4 (3,5)	0,92 (0,17-6,77, p=0,922)	/
Vinca-alcaloïdes	0 (0,0)	4 (3,5)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,989)	/
Inhibiteurs de la voie mTor	0 (0,0)	9 (8,0)	8*10 ⁵ (0,00-NA, p=0,984)	/
ITK	4 (7,7)	3 (2,7)	0,33 (0,06-1,54, p=0,154)	/
Hydroxycarbamide	2 (3,8)	1 (0,9)	0,22 (0,01-2,38, p=0,225)	/
Inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase III	0 (0,0)	2 (1,8)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,989)	/
Lénalidomide	0 (0,0)	1 (0,9)	9*10 ⁵ (0,00-NA, p=0,988)	/

Les données pour lesquelles une analyse univariée et multivariée ont été faites sont résumées dans le tableau 29.

Tableau 29 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie à trois mois chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*.

Légende : TMP-SFX : triméthoprime –sulfaméthoxazole ; IRC : Insuffisance rénale chronique ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; TOS : transplantation d'organe solide

Données analysées	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	52	115		
Age	63,2 (15,5)	58,1 (16,7)	0,98 (0,96-1,00, p=0,068)	0,97 (0,95-1,00, p=0,060)
Femme	17 (32,7)	49 (43,4)	1,58 (0,80-3,19, p=0,195)	1,86 (0,86-4,19, p=0,122)
Symptômes respiratoires	51 (98,1)	100 (88,5)	0,15 (0,01-0,79, p=0,072)	0,19 (0,01-1,21, p=0,136)
Traitement				
TMP-SFX	23 (44,2)	57 (50,4)	1,28 (0,66-2,50, p=0,459)	1,52 (0,71-3,28, p=0,279)
Atovaquone	1 (1,9)	20 (17,7)	10,97 (2,19-199,66, p=0,021)	13,70 (2,53-256,33, p=0,014)
Absence d'immunosuppression	2 (3,8)	12 (10,6)	2,97 (0,77-19,56, p=0,164)	5,37 (1,23-37,99, p=0,045)
IRC : DFG ml/min				
- 30-60	7 (13,5)	27 (23,9)	2,02 (0,85-5,35, p=0,129)	2,19 (0,79-6,65, p=0,145)
TOS	4 (7,7)	24 (20,9)	3,24 (1,17-11,49, p=0,039)	1,65 (0,49-6,60, p=0,439)
Cancer solide	12 (23,1)	15 (13,3)	0,51 (0,22-1,20, p=0,118)	0,56 (0,21-1,48, p=0,240)
Allogreffe	4 (7,7)	3 (2,7)	0,33 (0,06-1,54, p=0,154)	0,15 (0,02-0,93, p=0,049)

3.4.2. Analyses du sous-groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose

Parmi les patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose, 22 sont décédés et 48 ont survécu à trois mois.

Les analyses univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et microbiologiques sont représentées dans le tableau 30, en fonction du terrain sous-jacent dans le tableau 31 et en fonction des traitements immunosuppresseurs dans le tableau 32. L'analyse multivariée globale est présentée dans le tableau 33.

Il existe une association, en analyse univariée, entre l'absence de survie à trois mois et un score de Charlson élevé (OR=0,79 (0,63 – 0,96, p=0,024) chez les patients n'ayant pas reçu traitement curatif de pneumocystose (tableau 30). Cette variable n'était pas prise en compte lors de l'analyse multivariée en raison de son interdépendance avec les autres facteurs analysés.

Nous retrouvons une relation significative entre la survie à trois mois et l'absence d'immunosuppression en analyse multivariée (OR = 18,61 (2,09 – 453,04, p=0,023) (tableau 30).

Tableau 30 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques des patients n'ayant pas reçu un traitement curatif de pneumocystose

Légende : TMP-SFX : Triméthoprime-sulfaméthoxazole ; ND : non disponible.

Caractéristiques cliniques radiologiques, thérapeutiques	Décès (%)	Survie (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	22	48		
Age moyen	63,0	57,5	0,98 (0,95-1,01, p=0,251)	/
Femme	6 (27,3)	20 (41,7)	1,90 (0,66-6,09, p=0,251)	/
Prophylaxie	0 (0,0)	2 (4,2)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,993)	/
Score de Charlson moyen	5,6	4,0	0,79 (0,63-0,96, p=0,024)	/
Symptômes respiratoires	21 (95,7)	36 (75,0)	0,14 (0,01-0,80, p=0,071)	0,14 (0,01-1,34, p=0,132)
Imagerie compatible	8 (36,4)	13 (27,1)	0,65 (0,22-1,95, p=0,433)	/
Prélèvements				
May-Grünwald Giemsa	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Gomori Grocott	1 (4,5)	1 (2,1)	0,45 (0,02-11,66, p=0,575)	/
PCR				
Crachats	0 (0,0)	1 (2,1)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/
LBA	22 (100,0)	47 (97,9)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Absence d'immunodépression	1 (4,5)	11 (22,9)	6,24 (1,10-118,13, p=0,090)	18,61 (2,09-453,04, p=0,023)

Un antécédent de tabagisme était corrélé à l'absence de survie à trois mois en analyse multivariée avec un OR à 0,08 (0,01 – 0,36, p=0,002) (tableau 31).

Tableau 31: Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction du terrain sous-jacent des patients n'ayant pas reçu un traitement curatif de pneumocystose.

Légende : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MAI : maladie auto-immune ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; ND : non disponible ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; TOS : transplantation d'organe solide ; VIH virus de l'immunodéficience humaine.

Antécédents responsables d'immunosuppressions	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	22	48		
Pathologies/atteintes respiratoires	18 (81,8)	27 (56,3)	0,29 (0,07-0,90, p=0,045)	/
Tabagisme	12 (54,4)	10 (20,8)	0,22 (0,07-0,64, p=0,006)	0,08 (0,01-0,36, p=0,002)
Antécédents infections pulmonaires	2 (9,1)	5 (10,4)	1,16 (0,23-8,60, p=0,864)	/
BPCO	3 (13,6)	6 (12,5)	0,90 (0,21-4,64, p=0,895)	/
Cancer du poumon	4 (18,2)	4 (8,3)	0,41 (0,09-1,90, p=0,240)	/
Greffes pulmonaires	1 (4,5)	7 (14,6)	3,59 (0,58-69,34, p=0,247)	/
Radiothérapie	1 (4,5)	2 (4,2)	0,91 (0,08-20,29, p=0,942)	/
MAI pulmonaire	1 (4,5)	2 (4,2)	0,91 (0,08-20,29, p=0,942)	/
Asthme	0 (0,0)	1 (2,1)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,992)	/
Autre	0 (0,0)	6 (12,5)	2*10 ⁷ (0,00-ND, p=0,992)	/
IRC, DFG ml/min				
- > 60	17 (77,3)	36 (75,0)	0,88 (0,25-2,81, p=0,837)	/
- 30-60	2 (9,1)	11 (22,9)	2,97 (0,71-20,45, p=0,182)	2,39 (0,37-23,24, p=0,394)
- < 30	3 (13,6)	1 (2,1)	0,13 (0,01-1,13, p=0,091)	0,12 (0,01-1,22, p=0,097)
Hémopathies	5 (22,7)	10 (20,8)	0,89 (0,27-3,24, p=0,858)	/
Lymphoïdes :	3 (13,6)	5 (10,4)	0,74 (0,16-3,88, p=0,695)	/
Lymphome	3 (13,6)	2 (4,2)	0,28 (0,03-1,79, p=0,176)	/
LAL	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
LLC	0 (0,0)	3 (6,2)	7*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,991)	/
Myéloïdes	2 (9,1)	5 (10,4)	1,16 (0,23-8,60, p=0,864)	/
LAM	0 (0,0)	4 (8,3)	2*10 ⁷ (0,00-ND, p=0,993)	/
SMP	2 (9,1)	1 (2,1)	0,21 (0,01-2,34, p=0,217)	/
SMD	2 (9,1)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Myélome	1 (4,5)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,991)	/
MGUS	1 (4,5)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,991)	/

Maladies auto-immunes	6 (27,3)	10 (20,8)	0,70 (0,22-2,36, p=0,552)	/
Diabète	4 (18,2)	9 (18,8)	1,04 (0,29-4,24, p=0,955)	/
TOS	1 (4,5)	9 (18,8)	4,85 (0,83-92,47, p=0,147)	1,95 (0,23-43,64, p=0,588)
Poumon	1 (4,5)	7 (14,6)	3,59 (0,58-69,34, p=0,247)	/
Rein	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Foie	0 (0,0)	1 (2,1)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,992)	/
Cœur	0 (0,0)	1 (2,1)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,992)	/
Cancer solide	7 (31,8)	4 (8,3)	0,19 (0,05-0,74, p=0,018)	0,28 (0,04-1,60, p=0,163)
Hépatopathies chroniques	6 (27,3)	7 (14,6)	0,46 (0,13-1,61, p=0,211)	/
Infection par le VIH	1 (4,5)	1 (2,1)	0,45 (0,02-11,66, p=0,575)	/
Dénutrition	0 (0,0)	4 (8,3)	2*10 ⁷ (0,00-ND, p=0,993)	/
Déficit immunitaire autre congénital ou acquis	1 (4,5)	3 (6,2)	1,40 (0,17-29,22, p=0,776)	/
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques	2 (9,1)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Allogreffe	2 (9,1)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Autogreffe	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/

Les analyses univariées et multivariées ne retrouvent aucun traitement immunosuppresseur associé à la survie ou au décès à trois mois (tableau 32).

Tableau 32 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients n'ayant pas reçu un traitement curatif de pneumocystose

Légende : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; I topo-isomérase I : inhibiteurs des topo-isomérase I ; I topo-isomérase II : inhibiteurs des topo-isomérase II ; ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase ; ND : non disponible.

Traitements immunosuppresseurs	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	22	48		
Corticoïdes / AINS	9 (40,9)	17 (35,4)	0,79 (0,28-2,27, p=0,659)	/
Antimétabolites	2 (9,1)	14 (29,2)	4,12 (1,01-27,96, p=0,079)	/
Analogues purines	1 (4,5)	10 (20,8)	5,53 (0,96-104,96, p=0,115)	/
Analogues acide folique	1 (4,5)	4 (8,3)	1,91 (0,26-38,58, p=0,574)	/
Analogues pyrimidiques	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Anti-calcineurines	1 (4,5)	8 (16,7)	4,20 (0,70-80,61, p=0,190)	/
Anticorps monoclonaux	1 (4,5)	2 (4,2)	0,91 (0,08-20,29, p=0,942)	/
Corticoïdes inhalés	2 (9,1)	3 (6,2)	0,67 (0,10-5,36, p=0,670)	/
Agents alkylants	1 (4,5)	2 (4,2)	0,91 (0,08-20,29, p=0,942)	/
Oxazaphosphorines	1 (4,5)	1 (2,1)	0,45 (0,02-11,66, p=0,575)	/
Moutardes azotées	0 (0,0)	1 (2,1)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,992)	/
Organoleptines	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Modificateurs de l'ADN	1 (4,5)	4 (8,3)	1,91 (0,26-38,58, p=0,574)	/
I topo-isomérase II	1 (4,5)	2 (4,2)	0,91 (0,08-20,29, p=0,942)	/
Epidophylotoxines	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
I topo-isomérase I	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Autres	0 (0,0)	2 (4,2)	7*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,993)	/
Poison du fuseau	0 (0,0)	2 (4,2)	7*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,993)	/
Taxanes	0 (0,0)	1 (2,1)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,992)	/
Vinca-alcaloïdes	0 (0,0)	1 (2,1)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,992)	/
Inhibiteurs de la voie mTor	0 (0,0)	2 (4,2)	7*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,993)	/
ITK	2 (9,1)	1 (2,1)	0,21 (0,01-2,34, p=0,217)	/
Hydroxycarbamide	1 (4,5)	1 (2,1)	0,45 (0,02-11,66, p=0,575)	/
Inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase III	0 (0,0)	1 (2,1)	2*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,992)	/
Lénalidomide	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/

Les données pour lesquelles une analyse univariée et multivariée ont été faites sont résumées dans le tableau 33.

Tableau 33 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie six semaines chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii* et n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose.

Légende : IRC : Insuffisance rénale chronique ; DFG : Débit de filtration glomérulaire ; TOS : transplantation d'organe solide.

Données analysées	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	22	48		
Symptômes respiratoires	21 (95,7)	36 (75,0)	0,14 (0,01-0,80, p=0,071)	0,14 (0,01-1,34, p=0,132)
Absence d'immunodépression	1 (4,5)	11 (22,9)	6,24 (1,10-118,13, p=0,090)	18,61 (2,09-453,04, p=0,023)
Tabagisme	12 (54,4)	10 (20,8)	0,22 (0,07-0,64, p=0,006)	0,08 (0,01-0,36, p=0,002)
IRC, DFG ml/min				
- 30-60	2 (9,1)	11 (22,9)	2,97 (0,71-20,45, p=0,182)	2,39 (0,37-23,24, p=0,394)
- < 30	3 (13,6)	1 (2,1)	0,13 (0,01-1,13, p=0,091)	0,12 (0,01-1,22, p=0,097)
TOS	1 (4,5)	9 (18,8)	4,85 (0,83-92,47, p=0,147)	1,95 (0,23-43,64, p=0,588)
Cancer solide	7 (31,8)	4 (8,3)	0,19 (0,05-0,74, p=0,018)	0,28 (0,04-1,60, p=0,163)

3.4.3. Analyses dans le sous-groupe des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose

Parmi les patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose, 30 sont décédés et 65 ont survécu à trois mois.

Les analyses univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques, microbiologiques et thérapeutiques sont résumées dans le tableau 34, en fonction du terrain sous-jacent dans le tableau 35 et en fonction des traitements immunosuppresseurs dans le tableau 36. L'analyse multivariée globale est présentée dans le tableau 37.

Parmi les patients traités pour une pneumocystose, la survie à trois mois était significativement plus importante chez les patients traités par atovaquone en analyse multivariée avec un OR à 65,78 (6,21 – 2642,73, p=0,005) et chez les patients traités par triméthoprime-sulfaméthoxazole (OR=2,17 (0,69 – 6,74, p=0,177)) (tableau 34).

Tableau 34 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose.

Légende : TMP-SFX : Triméthoprime-sulfaméthoxazole ; ND : non disponible.

Caractéristiques cliniques radiologiques, thérapeutiques	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	30	65		
Age	63,3 (16,3)	58,5 (14,1)	0,98 (0,94-1,01, p=0,147)	0,98 (0,94-1,01, p=0,232)
Femme	11 (36,7)	29 (44,6)	1,39 (0,58-3,46, p=0,467)	/
Prophylaxie	3 (10,0)	4 (6,2)	0,59 (0,12-3,16, p=0,509)	/
Score de Charlson	5,9 (2,7)	4,9 (2,3)	0,84 (0,69-1,01, p=0,067)	/
Symptômes respiratoires	30 (100,0)	64 (98,5)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Imagerie compatible	26 (86,7)	55 (84,6)	0,85 (0,22-2,80, p=0,793)	/
Prélèvements				
May-Grünwald Giemsa	2 (6,7)	8 (12,3)	1,96 (0,46-13,59, p=0,412)	/
Gomori Grocott	4 (13,3)	10 (15,4)	1,18 (0,36-4,63, p=0,793)	/
PCR				
Crachats	3 (10,0)	3 (4,6)	0,44 (0,08-2,48, p=0,327)	/
LBA	26 (86,7)	59 (90,8)	1,51 (0,36-5,75, p=0,547)	/
Traitement				
TMP-SFX	23 (76,7)	57 (87,7)	2,17 (0,69-6,74, p=0,177)	11,12 (1,76-216,93, p=0,030)
Atovaquone	1 (3,3)	20 (30,8)	12,89 (2,47-237,52, p=0,015)	65,78 (6,21-2642,73, p=0,005)
Pentacarinat	3 (10,0)	2 (3,1)	0,29 (0,04-1,82, p=0,183)	/
Autres	2 (7,1)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,992)	/
Absence d'immunosuppression	1 (3,3)	1 (1,5)	0,45 (0,02-11,72, p=0,580)	/

Les analyses multivariées ne retrouvent pas d'association entre la survie ou la mortalité à trois mois avec le terrain sous-jacent (tableau 35) ou avec les traitements immunosuppresseurs pris par les patients (tableau 36).

Tableau 35: Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction du terrain sous-jacent des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose.

Légende : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MAI : maladie auto-immune ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; ND : non disponible ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; TOS : transplantation d'organe solide ; VIH virus de l'immunodéficience humaine.

Antécédents responsables d'immunosuppressions	Décès (%)	Survie (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	30	65		
Pathologies/atteintes respiratoires	17 (56,7)	45 (69,2)	1,81 (0,73-4,47, p=0,196)	1,16 (0,41-3,25, p=0,773)
Tabagisme	8 (26,7)	24 (36,9)	1,65 (0,65-4,48, p=0,304)	/
Antécédents infections pulmonaires	4 (13,3)	7 (10,8)	0,80 (0,22-3,27, p=0,737)	/
BPCO	0 (0,0)	6 (9,2)	2*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,992)	/
Cancer du poumon	3 (10,0)	2 (3,1)	0,29 (0,04-1,85, p=0,189)	/
Greffes pulmonaire	1 (3,3)	3 (4,6)	1,40 (0,17-29,03, p=0,773)	/
Radiothérapie	2 (6,7)	5 (7,7)	1,19 (0,24-8,64, p=0,844)	/
MAI pulmonaire	2 (6,7)	3 (4,6)	0,69 (0,11-5,45, p=0,692)	/
Asthme	0 (0,0)	2 (3,1)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,993)	/
Autre	4 (13,8)	6 (9,2)	0,65 (0,17-2,71, p=0,526)	/
IRC, DFG ml/min				
- > 60	23 (76,6)	43 (66,2)	0,59 (0,21-1,55, p=0,304)	/
- 30-60	5 (16,7)	16 (24,6)	1,63 (0,56-5,45, p=0,388)	/
- < 30	2 (6,7)	6 (9,2)	1,42 (0,31-10,14, p=0,677)	/
Hémopathies	10 (33,3)	21 (32,3)	0,95 (0,38-2,45, p=0,921)	/
Lymphoïdes :	5 (16,7)	14 (21,5)	1,37 (0,47-4,63, p=0,582)	/
Lymphome	2 (6,7)	9 (13,8)	2,25 (0,53-15,41, p=0,320)	/
LAL	3 (10,0)	3 (4,6)	0,44 (0,08-2,48, p=0,327)	/
LLC	0 (0,0)	2 (3,1)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,993)	/
Myéloïdes	5 (16,7)	7 (10,8)	0,60 (0,18-2,21, p=0,425)	/
LAM	3 (10,0)	4 (6,2)	0,59 (0,12-3,16, p=0,509)	/
SMP	2 (6,7)	3 (4,6)	0,68 (0,11-5,36, p=0,679)	/
SMD	1 (3,3)	2 (3,1)	0,92 (0,08-20,28, p=0,947)	/
Myélome	0 (0,0)	2 (3,1)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,993)	/
MGUS	0 (0,0)	1 (1,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/

Maladies auto-immunes	7 (23,3)	18 (27,7)	1,29 (0,48-3,70, p=0,625)	/
Diabète	8 (26,7)	12 (18,5)	0,62 (0,23-1,78, p=0,364)	/
TOS	3 (10,0)	15 (23,1)	2,70 (0,80-12,39, p=0,142)	/
Poumon	1 (3,3)	3 (4,6)	1,40 (0,17-29,03, p=0,773)	/
Rein	2 (6,7)	5 (7,7)	1,17 (0,24-8,49, p=0,859)	/
Foie	0 (0,0)	6 (9,2)	2*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,992)	/
Cœur	0 (0,0)	1 (1,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/
Cancer solide	5 (16,7)	11 (16,9)	1,02 (0,33-3,52, p=0,975)	/
Hépatopathies chroniques	4 (13,3)	9 (13,8)	1,04 (0,31-4,14, p=0,946)	/
Infection par le VIH	3 (10,0)	8 (12,3)	1,26 (0,34-6,11, p=0,744)	/
Dénutrition	5 (16,7)	2 (3,1)	0,16 (0,02-0,79, p=0,034)	0,17 (0,02-1,03, p=0,070)
Déficit immunitaire autre congénital ou acquis	1 (3,3)	7 (10,8)	3,50 (0,58-67,05, p=0,252)	/
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques	2 (6,7)	5 (7,7)	1,17 (0,24-8,49, p=0,859)	/
Allogreffe	2 (6,7)	3 (4,6)	0,68 (0,11-5,36, p=0,679)	/
Autogreffe	0 (0,0)	3 (4,6)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,991)	/

Tableau 36 : Analyses descriptives univariées et multivariées de la survie à trois mois en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose

Légende : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; I topo-isomérase I : inhibiteurs des topo-isomérase I ; I topo-isomérase II : inhibiteurs des topo-isomérase II ; ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase ; ND : non disponible.

Traitements immunosuppresseurs	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	30	65		
Corticoïdes / AINS	14 (46,7)	36 (55,4)	1,42 (0,60-3,41, p=0,430)	/
Antimétabolites	9 (30,0)	23 (35,4)	1,28 (0,51-3,36, p=0,606)	/
Analogues purines	6 (20,0)	11 (16,9)	0,81 (0,28-2,60, p=0,716)	/
Analogues acide folique	3 (10,0)	11 (16,9)	1,83 (0,52-8,60, p=0,382)	/
Analogues pyrimidiques	2 (6,7)	4 (6,2)	0,92 (0,17-6,90, p=0,924)	/
Anti-calcineurines	4 (13,3)	12 (18,5)	1,47 (0,46-5,66, p=0,536)	/
Anticorps monoclonaux	3 (10,0)	9 (13,8)	1,45 (0,39-6,91, p=0,601)	/
Corticoïdes inhalés	2 (6,7)	7 (10,8)	1,69 (0,38-11,84, p=0,529)	/
Agents alkylants	4 (14,3)	6 (9,2)	0,66 (0,17-2,77, p=0,547)	/
Oxazaphosphorines	1 (3,3)	5 (7,7)	2,42 (0,37-47,43, p=0,430)	/
Moutardes azotées	1 (3,3)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,991)	/
Organoleptines	2 (6,7)	1 (1,5)	0,22 (0,01-2,37, p=0,222)	/
Modificateurs de l'ADN	0 (0,0)	5 (7,7)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,988)	/
I topo-isomérase II	0 (0,0)	4 (6,2)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,989)	/
Epidophylotoxines	0 (0,0)	2 (3,1)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,993)	/
I topo-isomérase I	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Autres	0 (0,0)	0 (0,0)	ND	/
Poison du fuseau	2 (6,7)	6 (9,2)	1,42 (0,31-10,14, p=0,677)	/
Taxanes	2 (6,7)	3 (4,6)	0,68 (0,11-5,36, p=0,679)	/
Vinca-alkaloïdes	0 (0,0)	3 (4,6)	7*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,991)	/
Inhibiteurs de la voie mTor	0 (0,0)	7 (10,8)	2*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,991)	/
ITK	2 (6,7)	2 (3,1)	0,44 (0,05-3,86, p=0,429)	/
Hydroxycarbamide	1 (3,3)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,991)	/
Inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase III	0 (0,0)	1 (1,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/
Lénalidomide	0 (0,0)	1 (1,5)	2*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,992)	/

Les données pour lesquelles une analyse univariée et multivariée ont été faites sont résumées dans le tableau 37.

Tableau 37 : Récapitulatif des analyses multivariées de la survie à trois mois chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii* et ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose.

Légende : TMP-SFX : triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Données analysées	Décès (%)	Survie (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	30	65		
Age	63,3 (16,3)	58,5 (14,1)	0,98 (0,94-1,01, p=0,147)	0,98 (0,94-1,01, p=0,232)
Traitement				
TMP-SFX	23 (76,7)	57 (87,7)	2,70 (0,69-6,74, p=0,177)	11,12 (1,76-216,93, p=0,030)
Atovaquone	1 (3,3)	20 (30,8)	12,89 (2,47-237,52, p=0,015)	65,78 (6,21-2642,73, p=0,005)
Pathologies/atteintes respiratoires	17 (56,7)	45 (69,2)	1,81 (0,73-4,47, p=0,196)	1,16 (0,41-3,25, p=0,773)
Dénutrition	5 (16,7)	2 (3,1)	0,16 (0,02-0,79, p=0,034)	0,17 (0,02-1,03, p=0,070)

3.5. Analyses descriptives univariées et multivariées des facteurs associés à l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose chez les patients avec un prélèvement positif à *P. jirovecii*

Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude 105 bénéficiaient d'un traitement et 83 n'étaient pas traités, pour trois patients cette information était manquante.

Les analyses univariées et multivariées de l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose en fonction des caractéristiques cliniques, microbiologiques et radiologiques sont résumées dans le tableau 38, en fonction du terrain sous-jacent dans le tableau 39 et en fonction des traitements immunosuppresseurs dans le tableau 40. L'analyse multivariée globale est présentée dans le tableau 41.

La présence de symptômes respiratoires était significativement associée à l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose en analyse multivariée (OR=9,63 (1,42 – 194,50, p=0.047)) (tableau 38). La présence d'une imagerie compatible avec un aspect de pneumocystose pulmonaire était également significativement associée à l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose en analyse multivariée (OR=13,96 (6,13 – 34,89, p<0,001)) (tableau 38).

Tableau 38: Analyses univariées et multivariées des facteurs cliniques, biologiques radiologiques et thérapeutiques influençant l'instauration d'un traitement

Légende : LBA : lavage broncho-alvéolaire ; ND : non disponible ; PCR : *polymerase-chain-reaction*

Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques	Non traités (%)	Traités (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	83	105		
Age	59,9 (18,2)	60,4 (14,8)	1,00 (0,98-1,02, p=0,827)	/
Femme	30 (36,1)	44 (41,9)	1,27 (0,71-2,32, p=0,422)	/
Prophylaxie	4 (4,8)	7 (6,7)	1,41 (0,41-5,55, p=0,594)	/
Score de Charlson	4,3 (2,7)	5,2 (2,5)	1,15 (1,03-1,29, p=0,019)	/
Symptômes respiratoires	69 (83,1)	104 (99,0)	21,10 (4,10-386,75, p=0,004)	9,63 (1,42-194,50, p=0,047)
Imagerie compatible	26 (31,3)	89 (84,8)	12,19 (6,15-25,38, p<0,001)	13,96 (6,13-34,89, p<0,001)
Prélèvements				
May-Grünwald Giemsa	0 (0,0)	11 (10,5)	3*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,982)	/
Gomori Grocott	2 (2,4)	15 (14,3)	6,75 (1,83-43,67, p=0,013)	4,55 (0,85-37,15, p=0,104)
PCR	83 (100,0)	101 (96,2)	0,00 (ND-ND, p=0,983)	/
Crachats	1 (1,2)	7 (6,7)	5,86 (1,01-110,65, p=0,102)	/
LBA	82 (98,8)	94 (89,5)	0,10 (0,01-0,55, p=0,032)	/

Un antécédent de transplantation hépatique est corrélé de façon significative, en analyse multivariée (OR=17.06 (2.12 – 366.62, p=0.018)), à l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii* (tableau 39).

L'absence d'antécédent d'immunosuppression était fortement associée à l'abstention thérapeutique en analyse multivariée (OR=0.17 (0.03 – 0.72, p=0.024) (tableau 39).

Tableau 39: Analyse univariée de l'initiation d'un traitement de pneumocystose en fonction des antécédents d'immunosuppression.

Légende : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; Inf : Infirmité ; IRC : insuffisance rénale chronique ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MAI : maladie auto-immune ; MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; ND : non disponible ; SMD : syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; TOS : transplantation d'organe solide ; VIH virus de l'immunodéficience humaine.

Antécédents d'immunosuppressions	Non traités (%)	Traités (%)	<i>Odds Ratio</i> (analyse univariée)	<i>Odds Ratio</i> (analyse multivariée)
Nombre de patients	83	105		
Pathologies/atteintes respiratoires	54 (65,1)	66 (63,5)	0,93 (0,51-1,70, p=0,821)	/
Tabagisme	28 (33,7)	35 (33,7)	1,00 (0,54-1,84, p=0,991)	/
Antécédents infections pulmonaires	8 (9,6)	11 (10,6)	1,11 (0,43-3,00, p=0,833)	/
BPCO	12 (14,5)	6 (5,8)	0,36 (0,12-0,98, p=0,053)	0,53 (0,13-2,10, p=0,365)
Cancer du poumon	8 (9,6)	7 (6,7)	0,68 (0,23-1,97, p=0,469)	/
Greffé pulmonaire	8 (9,6)	4 (3,8)	0,37 (0,10-1,22, p=0,116)	0,72 (0,13-4,48, p=0,711)
Radiothérapie	3 (3,6)	7 (6,7)	1,92 (0,52-9,15, p=0,354)	/
MAI pulmonaire	3 (3,6)	5 (4,8)	1,35 (0,32-6,73, p=0,690)	/
Asthme	2 (2,4)	3 (2,9)	1,20 (0,19-9,30, p=0,842)	/
Autre	9 (10,8)	10 (9,7)	0,88 (0,34-2,33, p=0,800)	/
IRC, DFG ml/min				/
- > 60	60 (72,3)	74 (70,5)	0,92 (0,48-1,73, p=0,785)	/
- 30-60	18 (21,7)	22 (21,0)	0,96 (0,47-1,95, p=0,903)	/
- < 30	5 (6,0)	9 (8,6)	1,46 (0,48-4,92, p=0,511)	/
Hémopathies	17 (20,5)	32 (30,5)	1,70 (0,87-3,40, p=0,123)	/
Lymphoïdes :	9 (10,8)	20 (10,9)	1,93 (0,85-4,71, p=0,126)	1,10 (0,35-3,63, p=0,878)
Lymphome	6 (7,2)	12 (11,4)	1,66 (0,61-4,95, p=0,335)	/
LAL	0 (0,0)	6 (5,7)	1*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,987)	/
LLC	3 (3,6)	2 (1,9)	0,52 (0,07-3,20, p=0,477)	/
Myéloïdes	8 (9,6)	12 (11,4)	1,21 (0,48-3,23, p=0,693)	/
LAM	5 (6,0)	7 (6,7)	1,11 (0,34-3,89, p=0,858)	/
SMP	3 (3,6)	5 (4,8)	1,33 (0,32-6,66, p=0,700)	/
SMD	2 (2,4)	3 (2,9)	1,19 (0,19-9,20, p=0,850)	/
Myélome	1 (1,2)	2 (1,9)	1,59 (0,15-34,62, p=0,706)	/
MGUS	1 (1,2)	1 (1,0)	0,79 (0,03-20,14, p=0,867)	/

Maladies auto-immunes	17 (20,5)	26 (25,0)	1,29 (0,65-2,62, p=0,466)	/
Diabète	16 (19,3)	23 (21,9)	1,17 (0,58-2,43, p=0,659)	/
TOS	11 (13,3)	20 (19,0)	1,54 (0,70-3,53, p=0,290)	/
Poumon	8 (9,6)	4 (3,8)	0,37 (0,10-1,22, p=0,116)	0,72 (0,13-4,48, p=0,711)
Rein	0 (0,0)	9 (8,6)	1*10 ⁷ (0,00-NA, p=0,984)	/
Foie	1 (1,2)	6 (5,7)	4,97 (0,83-94,86, p=0,141)	17,06 (2,12-366,62, p=0,018)
Cœur	2 (2,4)	1 (1,0)	0,39 (0,02-4,13, p=0,445)	/
Cancer solide	13 (15,7)	18 (17,1)	1,11 (0,51-2,47, p=0,786)	/
Hépatopathies chroniques	13 (15,7)	16 (15,2)	0,97 (0,44-2,18, p=0,936)	/
Infection par le VIH	2 (2,4)	13 (12,4)	5,72 (1,52-37,30, p=0,024)	7,94 (1,16-89,33, p=0,053)
Dénutrition	7 (8,4)	7 (6,7)	0,8 (0,26-2,36, p=0,647)	/
Déficit immunitaire autre congénital ou acquis	5 (6,0)	8 (7,6)	1,29 (0,41-4,40, p=0,669)	/
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques	2 (2,4)	7 (6,7)	2,89 (0,68-19,78, p=0,193)	1,35 (0,22-12,48, p=0,762)
Allogreffe	2 (2,4)	5 (4,8)	2,02 (0,42-14,40, p=0,406)	/
Autogreffe	0 (0,0)	3 (2,8)	4*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,985)	/
Absence d'immunodépression	16 (19,3)	3 (2,9)	0,12 (0,03-0,39, p=0,001)	0,17 (0,03-0,72, p=0,024)

Un traitement de pneumocystose était significativement plus entrepris lorsque les patients étaient traités par corticoïdes ou AINS ; en effet nous retrouvons un OR à 2.16 (1.20 – 3.95, p=0.011) en analyse univariée (tableau 40). Cette variable n'a pas été incluse dans l'analyse multivariée en raison de son interdépendance avec les données « transplantation pulmonaire », « transplantation hépatique » et « hémopathies lymphoïdes ».

Tableau 40: Analyses univariées et multivariées de l'initiation d'un traitement de pneumocystose en fonction des traitements immunosuppresseurs des patients

Légende : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; I topo-isomérase I : inhibiteurs des topo-isomérase I ; I topo-isomérase II : inhibiteurs des topo-isomérase II ; ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase ; ND : non disponible.

Traitements immunosuppresseurs	Non traités (%)	Traités (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	83	105		
Corticoïdes / AINS	28 (33,7)	55 (52,4)	2,16 (1,20-3,95, p=0,011)	/
Antimétabolites	17 (20,5)	35 (33,3)	1,94 (1,00-3,86, p=0,052)	/
Analogues purines	11 (13,3)	19 (18,1)	1,45 (0,65-3,33, p=0,370)	/
Analogues acide folique	5 (6,0)	15 (14,3)	2,60 (0,96-8,29, p=0,076)	/
Analogues pyrimidiques	1 (1,2)	6 (5,7)	4,97 (0,83-94,86, p=0,141)	/
Anti-calcineurines	10 (12,0)	18 (17,1)	1,51 (0,67-3,59, p=0,332)	/
Anticorps monoclonaux	4 (4,8)	12 (11,4)	2,55 (0,85-9,40, p=0,117)	/
Corticoïdes inhalés	5 (6,0)	9 (8,6)	1,46 (0,48-4,92, p=0,511)	/
Agents alkylants	4 (4,8)	10 (9,5)	2,08 (0,67-7,81, p=0,231)	/
Oxazaphosphorines	2 (2,4)	6 (5,7)	2,45 (0,55-17,06, p=0,279)	/
Moutardes azotées	2 (2,4)	1 (1,0)	0,39 (0,02-4,13, p=0,445)	/
Organoleptines	0 (0,0)	3 (2,8)	4*10 ⁶ (0,00-ND, p=0,985)	/
Modificateurs de l'ADN	6 (7,2)	5 (4,8)	0,64 (0,18-2,21, p=0,477)	/
I topo-isomérase II	3 (3,6)	4 (3,8)	1,06 (0,23-5,49, p=0,944)	/
Epidophylotoxines	0 (0,0)	2 (1,9)	4*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,988)	/
I topo-isomérase I	1 (1,2)	0 (0,0)	ND	/
Autres	2 (2,4)	0 (0,0)	0,00 (ND-ND, p=0,988)	
Poison du fuseau	2 (2,4)	8 (7,6)	3,34 (0,81-22,55, p=0,134)	/
Taxanes	1 (1,2)	5 (4,8)	4,10 (0,64-79,38, p=0,202)	/
Vinca-alcaloïdes	1 (1,2)	3 (2,9)	2,41 (0,30-49,25, p=0,450)	/
Inhibiteurs de la voie mTor	2 (2,4)	7 (6,7)	2,89 (0,68-19,78, p=0,193)	/
ITK	5 (6,0)	4 (3,8)	0,62 (0,15-2,41, p=0,484)	/
Hydroxycarbamide	3 (3,6)	1 (1,0)	0,26 (0,01-2,04, p=0,242)	/
Inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase III	1 (1,2)	1 (1,0)	0,79 (0,03-20,14, p=0,867)	/
Lénalidomide	0 (0,0)	1 (1,0)	1*10 ⁶ (0,00-NA, p=0,987)	/

Les données pour lesquelles une analyse univariée et multivariée ont été faites sont résumées dans le tableau 41.

Tableau 41 : Récapitulatif des analyses multivariées des facteurs influençant l'initiation d'un traitement curatif de pneumocystose

Légende : BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Données analysées	Non traités (%)	Traités (%)	Odds Ratio (analyse univariée)	Odds Ratio (analyse multivariée)
Nombre de patients	48	122		
Symptômes respiratoires	69 (83,1)	104 (99,0)	21,10 (4,10-386,75, p=0,004)	9,63 (1,42-194,50, p=0,047)
Imagerie compatible	26 (31,3)	89 (84,8)	12,19 (6,15-25,38, p<0,001)	13,96 (6,13-34,89, p<0,001)
Gomori Grocott	2 (2,4)	15 (14,3)	6,75 (1,83-43,67, p=0,013)	4,55 (0,85-37,15, p=0,104)
BPCO	8 (9,6)	7 (6,7)	0,68 (0,23-1,97, p=0,469)	0,53 (0,13-2,10, p=0,365)
Hémopathies lymphoïdes	9 (10,8)	20 (10,9)	1,93 (0,85-4,71, p=0,126)	1,10 (0,35-3,63, p=0,878)
Transplantation poumon	8 (9,6)	4 (3,8)	0,37 (0,10-1,22, p=0,116)	0,72 (0,13-4,48, p=0,711)
Transplantation foie	1 (1,2)	6 (5,7)	4,97 (0,83-94,86, p=0,141)	17,06 (2,12-366,62, p=0,018)
Infection par le VIH	2 (2,4)	13 (12,4)	5,72 (1,52-37,30, p=0,024)	7,94 (1,16-89,33, p=0,053)
Transplantation cellules souches hématopoïétique	2 (2,4)	7 (6,7)	2,89 (0,68-19,78, p=0,193)	1,35 (0,22-12,48, p=0,762)
Absence d'immunodépression	16 (19,3)	3 (2,9)	0,12 (0,03-0,39, p=0,001)	0,17 (0,03-0,72, p=0,024)

4. Discussion

4.1. Caractéristiques de la population incluse

4.1.1. Caractéristiques cliniques et démographiques

Parmi les 191 patients inclus, la majorité (92,1 %) présentait des symptômes respiratoires compatibles avec une pneumocystose comme décrit par Roux *et al.*, indiquant que les prélèvements étaient réalisés dans un but étiologique (13). Cependant, une imagerie thoracique compatible avec une pneumocystose n'était retrouvée que chez 61,3 % des patients ayant un prélèvement positif à *P. jirovecii* et seuls 56 % des patients étaient traités. Les traitements administrés étaient en adéquation avec les recommandations puisque la majorité des patients étaient traités par triméthoprime-sulfaméthoxazole, qui est le traitement de première intention, ou par atovaquone qui fait partie des traitements de deuxième intention (251). De ce fait, 44 % des patients n'étaient pas traités par les cliniciens. Ce taux est plus important que le taux de patients colonisés chez les sujets sains qui varie entre 0 et 20 %, nous faisant suggérer un défaut de traitement chez certains patients (405). Cependant les patients inclus dans notre étude présentaient pour la plupart de nombreuses comorbidités, comme en témoigne le score de Charlson moyen à 5, connues pour être à risque d'un taux de colonisation plus important comme le VIH, les pathologies pulmonaires chroniques, le tabagisme, la corticothérapie, les lymphopénies et les maladies auto-immunes et rhumatologiques (235,405).

De façon surprenante, 10 % des patients pour lesquels une infection à *P. jirovecii* était recherchée ne présentaient pas d'antécédent d'immunosuppression ce qui peut s'expliquer par des patients dont l'état de santé était précaire nécessitant une prise en charge en réanimation avec ventilation mécanique. En effet, ce type de ventilation peut entraîner des lésions du parenchyme pulmonaire pouvant favoriser les infections à *P. jirovecii* (456).

4.1.2. Comorbidités

Notre étude montre que les patients atteints par le VIH ne représentent que 7,9 % des patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*. Or, si la pneumocystose était une cause rare d'infection pulmonaire survenant chez des patients dénutris ou présentant des déficits immunitaires primaires avant 1980, l'épidémie de VIH a rendu les infections à *P. jirovecii* très fréquentes puisque 75 % des patients atteints présentaient une pneumocystose au cours de leur vie (250,252). Le développement des trithérapies antirétrovirales et l'utilisation de la prophylaxie a permis de diminuer fortement le nombre de cas chez les patients infectés par le VIH (250). Actuellement, avec le développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs, les pneumocystoses sont principalement diagnostiquées chez des patients non infectés par le VIH (405,457). Ainsi, les principaux groupes à risque sont les patients atteints d'hémopathies malignes et principalement lymphoïdes, les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, les transplantés d'organes solides, certains patients atteints de maladies inflammatoires ou auto-immunes et les patients traités par corticoïdes et par des traitements cytotoxiques (13,251,405). Notre étude confirme cette tendance, avec plus de patients traités dans les groupes précédemment décrits que de patients infectés par le VIH.

Parmi les 15 patients VIH présents dans notre étude, seuls deux n'étaient pas traités ce qui correspond à 13,3 % des patients VIH, or les taux de colonisation chez les patients VIH sont en général plus élevés, de l'ordre de 20 à 69 %, nous faisant suspecter un éventuel sur-traitement des patients VIH dans notre série (215,239).

Le principal groupe ayant un prélèvement positif à *P. jirovecii* dans notre étude est le groupe des patients ayant un antécédent de pathologie pulmonaire chronique (66 % des patients). Néanmoins, parmi ces 120 patients, 54 patients n'étaient pas traités par les cliniciens. Ce qui

peut s'expliquer par des taux de colonisation plus importants dans certaines pathologies respiratoires et notamment la BPCO, le tabagisme, les pneumopathies interstitielles diffuses et la mucoviscidose avec des taux de colonisation allant de 5 à 100 % selon les pathologies (215). Cependant, plus de la moitié des patients présentant un antécédent de pathologie respiratoire étaient traités, bien que l'existence de pathologie respiratoire chronique n'a été identifiée comme un facteur de risque de pneumocystose pulmonaire que chez les patients greffés rénaux (318). Nous supposons que cette tendance est due à l'existence d'associations à d'autres antécédents d'immunosuppression pour ces patients.

Notre série comportait 29,8 % de patients insuffisants rénaux chroniques, parmi eux 40 % n'étaient pas traités et 60 % étaient traités. Or, l'insuffisance rénale chronique n'est pour l'instant reconnue comme facteur de risque de pneumocystose que chez les patients présentant un lupus érythémateux disséminé et chez les patients transplantés rénaux (301,314). Nous supposons également que cette tendance est due à l'existence d'association avec d'autres antécédents d'immunosuppression pour ces patients.

Les patients présentant des hémopathies représentent le groupe de patients non infectés par le VIH le plus fréquemment infecté par *P. jirovecii* (13). Il s'agit également du groupe de pathologies immunosuppressives le plus observé dans notre cohorte avec 26,2 % de nos patients atteints. Notre étude objective également plus de patients présentant une hémopathie lymphoïde que de patients présentant une hémopathie myéloïde ce qui est également décrit dans la littérature (251,273–275). Notre étude retrouve plus de patients atteints de LAM avec un prélèvement positif à *P. jirovecii* que de patient avec une LAL, ce qui s'explique par l'utilisation d'une prophylaxie chez les patients atteints de LAL ce qui permet une baisse du taux d'attaque à une valeur comprise entre 0,17 et 0,5 % (269,276,277).

Parmi les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii* seuls 4,7 % avaient un antécédent de transplantation de cellules souches hématopoïétiques pourtant reconnu comme un important facteur de risque de pneumocystose pulmonaire ce qui s'explique par l'utilisation systématique d'une prophylaxie que ce soit pour les patients allogreffés ou autogreffés (280). Nous retrouvons plus de patients avec un antécédent d'allogreffe que d'autogreffe ce qui s'explique par une différence de taux d'incidence entre ces deux types de greffe de 0,63 % et 0,28 % respectivement (284).

Notre étude retrouve 23,6 % de patients présentant une maladie auto-immune ou inflammatoire et ils représentaient 25 % des patients ayant reçu un traitement curatif de pneumocystose. Ces données sont en accord avec la littérature, en effet une étude retrouve 24 % de patients atteints de maladies auto-immunes ou inflammatoires dans une cohorte de 293 patients non infectés par le VIH avec une pneumocystose prouvée (270). Certaines de ces maladies sont plus à risque que d'autres. Ainsi, la granulomatose avec polyangéite, la périartérite noueuse et les polymyosites et dermatopolymyosites représentent des facteurs de risque indépendants (13,277,297,405). En ce qui concerne les autres pathologies auto-immunes ou inflammatoires il semble que le risque de pneumocystose pulmonaire soit en lien avec les traitements administrés en particulier les corticoïdes mais aussi les traitements cytotoxiques comme les anti-CD20 ou le méthotrexate (251,297,374,405). Dans notre cohorte, environ 40 % des patients présentant des maladies auto-immunes ou inflammatoires ne recevaient pas de traitement curatif de pneumocystose. Il est classiquement décrit une colonisation de l'ordre de 16 % (232). La différence entre le pourcentage de patients non traités dans notre étude et le taux de colonisation nous fait suspecter un manque de traitement des patients inclus dans notre étude. Toutefois, le taux de colonisation dans ce type de

maladies peut aller jusqu'à 25% chez les patients présentant des maladies rhumatologiques et jusqu'à 44% chez les patients traités par corticoïdes.

Notre étude comporte 20,4 % de patients diabétiques. Le diabète n'est à présent objectivé comme un facteur de risque de pneumocystose que dans la population précise des patients greffés rénaux (458). Cependant, le diabète est une des comorbidités les plus fréquemment associées à la pneumocystose, une étude japonaise retrouve que le diabète est la deuxième comorbidité la plus fréquemment constatée chez les patients infectés par *P. jirovecii* (30 % de patients) après les hémopathies malignes (459). La proportion importante de patients diabétiques dans notre étude peut s'expliquer par une population âgée (64 ans en moyenne) et très comorbide (score de Charlson moyen à 5) mais aussi par des facteurs épidémiologiques, le diabète étant très prévalent en Alsace (460).

Notre étude comprend 16,2 % de patients avec un antécédent de transplantation d'organe solide correspondant à 31 patients avec en premier lieu des greffes pulmonaires (12 patients), puis rénales (neuf patients), puis hépatiques (sept patients) et enfin cardiaques (trois patients). La majorité des patients étaient traités ce qui correspond à 19 % de l'ensemble des patients traités. Or, les transplantations d'organes solides représentent habituellement 12,3 % des cas de pneumocystose pulmonaire chez les patients non infectés par le VIH (270). Une des hypothèses concernant ces différences est une possible modification de l'épidémiologie du fait de la diminution des cas de pneumocystose chez les VIH et l'augmentation du nombre annuel de transplantations ces dernières années. L'autre hypothèse est un possible sur-traitement des patients greffés ayant un prélèvement positif à *P. jirovecii*. En effet, l'ensemble des patients greffés rénaux étaient traités alors qu'une colonisation est en général présente dans 18,6 % des cas (461). Parmi les patients greffés hépatiques un seul patient sur les sept

n'avait pas bénéficié de traitement, néanmoins nous ne pouvons pas interpréter cette donnée en l'absence de publication sur la colonisation à *P. jirovecii* chez les patients greffés hépatiques. *A contrario*, la majorité des patients greffés pulmonaires (8/11) n'étaient pas traités pour une pneumocystose pulmonaire ce qui diffère des données de la littérature où une colonisation est retrouvée dans 8 à 22 % des cas, évoquant un possible sous traitement de ces patients chez qui une recherche de *P. jirovecii* était faite sans franche suspicion diagnostique (462,463).

Notre étude comporte 16,2 % de patients avec un cancer solide correspondant à 31 patients avec un prélèvement positif à *P. jirovecii*. Certains cancers sont spontanément plus à risque de pneumocystose pulmonaire comme les tumeurs cérébrales primitives, les cancers du poumon, les cancers du sein, les cancers de l'appareil génito-urinaire, les sarcomes d'Ewing ou encore les rhabdomyosarcomes (269). Toutefois, la plupart des patients avec des cancers solides sont à risque de pneumocystose en raison des lymphopénies induites par les chimiothérapies, la corticothérapie ou la radiothérapie (269,270,291). Parmi les patients présentant un cancer solide 41,9 % (13/ 31) n'étaient pas traités. Nous n'avons pas retrouvé de données concernant la colonisation à *P. jirovecii* chez les patients présentant un cancer, seule une étude retrouve une colonisation de l'ordre de 20 % chez les patients traités pour un cancer du poumon (215).

Il y avait 15,2 % des patients de notre cohorte atteints d'une pathologie hépatobiliaire chronique. À ce jour, un sur-risque de pneumocystose n'a été décrit que pour les patients atteints de cirrhose alcoolique, néanmoins les patients cirrhotiques sont plus immunodéprimés ce qui suggère que le risque lié aux pathologies hépatiques chroniques pourrait être sous-estimé (325). En effet une étude suggère que la proportion d'infection fongique invasive chez les patients cirrhotiques en attente de greffe serait comprise entre 1 et 47 % (464). Ceci

pourrait expliquer qu'un peu plus de la moitié des patients de notre étude présentant un tel antécédent était traitée.

La proportion de patients présentant une dénutrition était de 7,3 %. La dénutrition est le premier facteur de risque à avoir été décrit puisque les premiers cas de pneumocystose décrits l'étaient chez des enfants dénutris, la dénutrition étant depuis considérée comme un véritable facteur de risque de pneumocystose (4,269). Seule la moitié des patients dénutris dans notre étude était traitée pour une pneumocystose. Or, la dénutrition est souvent associée à d'autres facteurs de risque de pneumocystose comme les cancers solides ou les hémopathies, nous faisant suggérer que ce facteur de risque n'était que peu pris en compte dans l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose.

4.1.3. Traitements préexistants

Parmi les traitements à risque de pneumocystose, 44 % des patients de notre étude étaient traités par corticoïdes et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens. La corticothérapie, principalement lorsqu'elle est à forte dose et/ou prolongée est reconnue comme un des facteurs de risque les plus fréquents de pneumocystose pulmonaire (275,301,326). En effet, les études retrouvent que 80 à 91 % des patients présentant une pneumocystose bénéficient d'un traitement préalable par corticothérapie (275,326). Or, dans notre étude, seuls 66 % (55 patients) des patients sous corticoïdes étaient traités ce qui correspond à 52,4 % de l'ensemble des patients traités. Les hypothèses pouvant expliquer cette différence sont un sur-diagnostic de pneumocystose pulmonaire chez des patients présentant d'autres facteurs de risque, un sous-traitement des patients bénéficiant d'une corticothérapie ou alors une modification de l'épidémiologie des infections à *P. jirovecii* avec l'avènement des autres thérapies immunosuppressives. Par ailleurs, 28 patients (33 %) sous corticothérapie ne recevaient pas

traitement de pneumocystose. La colonisation est fréquente chez les patients sous corticothérapie, jusqu'à 44 % chez les patients traités par fortes doses (233), néanmoins avec une majorité de patients ayant des signes cliniques et radiologiques compatibles avec une infection à *P. jirovecii*, le taux de patients non traités nous semble être très important. Quatorze de nos patients (7,3%) bénéficiaient d'une corticothérapie inhalée. Un sur-risque de pneumocystose est décrit lors de l'utilisation prolongée d'une corticothérapie inhalée chez les patients présentant un cancer bronchique et des cas sont décrits chez des enfants immunocompétents asthmatiques (465,466). Cependant, la majorité de nos patients sous corticothérapie inhalée était traitée (9/14, représentant 8,6 % de l'ensemble des patients traités), ce qui nous paraît élevé puisque les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques sont plus souvent colonisés ce qui suggérerait un sur-traitement de ces patients dans notre cohorte ou alors une association à d'autres antécédents d'immunosuppression ayant abouti à l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose.

Les patients sous antimétabolites représentaient 28,3 % des patients traités (54 patients). Parmi ces traitements, 31 patients recevaient des analogues des bases puriques, 21 des antifolates et sept des analogues des bases pyrimidiques. Les antifolates et notamment le méthotrexate sont connus pour être des facteurs de risque de pneumocystose (331,467). Les analogues des bases puriques les plus à risque de pneumocystose sont la fludarabine et le mycophénolate mofetil (339,343). La majorité des patients traités par antifolates (15/21) et par analogues des bases puriques (19/31) dans notre étude étaient traités par une de ces deux classes médicamenteuses ce qui s'explique par des traitements fréquents par méthotrexate, fludarabine et mycophénolate mofetil dans notre cohorte.

Seize patients de notre cohorte (8,4 %) étaient traités par des anticorps monoclonaux et la majorité (12/16) était traitée curativement pour une pneumocystose. La présence dans notre cohorte d'un nombre important de patients ayant une pathologie inflammatoire, auto-immune et hématologique où le Rituximab, un anticorps anti-CD-20, est fréquemment utilisé comme lors des protocoles R-CHOP, connus pour être à risque de pneumocystose, permet d'expliquer le recours fréquent à un traitement curatif dans ces populations (361,362). De plus, le protocole R-CHOP utilise un agent alkylant (cyclophosphamide), un modificateur de l'ADN (doxorubicine) et un poison du fuseau (vincristine) pouvant expliquer des proportions à peu près similaires entre ces trois classes avec respectivement 14 patients (7,3%), 11 patients (5,8%) et 10 patients (5,2%) dans notre cohorte.

Parmi les molécules habituellement utilisées pour leur propriétés anti-rejet, 28 des patients inclus (14,7 %) étaient traités par anticalcineurines et neuf (4,7%) étaient traités par inhibiteurs de la voie mTOR. Ces classes médicamenteuses sont identifiées comme étant à risque de pneumocystose même si des données concernant la proportion de patients infectés par *P. jirovecii* traités par ces molécules sont manquantes (365,366,368).

Parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase seul l'ibrutinib est reconnu comme facteur de risque de pneumocystose même si des cas sont décrits pour l'imatinib et le ruxolitinib (388–390). Notre étude comporte tout de même neuf patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinase avec un prélèvement positif à *P. jirovecii* faisant suspecter que le rôle de cette classe médicamenteuse dans les infections ou les colonisations à *P. jirovecii* est peut être sous évalué.

Les autres médicaments immunosuppresseurs retrouvés, l'hydroxycarbamide, les inhibiteurs de l'AMP cyclique phosphodiesterase III et le lénalidomide, n'étaient utilisés que chez quatre, deux et un patients respectivement ne permettant pas de tirer des conclusions sur leur implication dans la mise en route d'un traitement de pneumocystose. De plus ces molécules ne sont habituellement pas considérées comme étant à risque de pneumocystose.

Le design de notre étude comporte certaines limites. Premièrement le caractère rétrospectif de notre étude expose à un risque d'omission de données (468). En effet, le recueil des informations s'est basé sur les dossiers médicaux informatiques des patients hospitalisés au CHU de Strasbourg, il est donc possible que ces dossiers ne soient pas remplis de la même façon et que pour certains patients des données soient manquantes. Afin de limiter au maximum ces biais, les dossiers étaient relus plusieurs fois et comparés aux prescriptions faites durant l'hospitalisation et en cas de données manquantes ou approximatives les dossiers des hospitalisations antérieures étaient analysés afin de rechercher des antécédents ou des traitements manquants. Les données de notre étude devront par conséquent être vérifiées par la réalisation d'une étude prospective afin d'obtenir un recueil plus exhaustif des données.

De plus, le caractère monocentrique de notre étude ne permet pas l'extrapolation de nos résultats aux autres centres. En effet, notre centre d'étude étant un centre hospitalo-universitaire avec une importante activité de transplantation, d'hématologie et de cancérologie il existe probablement un biais dans la distribution des facteurs de risque (394). Nos résultats, et notamment ceux concernant les proportions de chaque groupe à risque, ne peuvent pas s'appliquer pour les centres n'ayant pas cette activité, notamment les hôpitaux de périphérie ou les cliniques. Une étude multicentrique incluant par exemple plusieurs centres hospitaliers alsaciens aurait été préférable.

Notre étude comporte une part non négligeable de patients perdus de vue, à l'origine d'un biais d'attrition. En effet, à six semaines, 11% des patients étaient perdus de vue et 13% à trois mois. Le problème dans notre cas est que nous ne savons pas pourquoi ces patients étaient perdus de vue avec deux possibilités soit le décès soit la survie avec absence de reconsultation dans notre établissement. Afin de mieux limiter ce biais, nous aurions pu diminuer la durée d'analyse ou nous aurions dû recontacter l'ensemble des patients perdus de vue ou leur famille afin de s'assurer de leur survie ou de leur décès.

Une autre limite concerne les critères d'exclusions. En effet, les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii* dont le dossier informatique sur le logiciel Dx Care ne permettait d'effectuer un recueil d'informations exhaustif étaient exclus. Pour ces patients, il s'agissait le plus souvent de patients suivis en ambulatoire, ces patients n'étaient pas hospitalisés et la présence de *P. jirovecii* était donc probablement en lien avec une colonisation. Il s'agit donc d'un biais de sélection. *A contrario*, les patients hospitalisés dans d'autres établissements et présentant un prélèvement positif, analysés par le laboratoire de mycologie du CHU de Strasbourg, n'étaient pas inclus, à l'origine également d'un biais de sélection puisque ces patients étaient potentiellement considérés comme ayant une pneumocystose pulmonaire.

Notre étude retrouve donc les pathologies d'immunosuppression habituellement constatées comme étant les plus à risque de pneumocystose pulmonaire et de colonisation dans des proportions similaires. Par ailleurs notre étude est la première à notre connaissance à détailler tous les traitements immunosuppresseurs pris par une cohorte de patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii* et permet d'apporter de nouveaux éléments épidémiologiques pour les patients infectés et colonisés à *P. jirovecii*, même si ces données ne sont pas extrapolables du fait du design de l'étude.

4.2. Rôle du terrain sous-jacent dans la survie

Un des points originaux et intéressants de notre étude est d'avoir analysé les facteurs d'immunosuppression liés à la survie à partir de l'ensemble des patients ayant un prélèvement positif, le plus souvent par PCR, à *P. jirovecii*. L'avantage de cette démarche est donc de pouvoir étudier les facteurs associés la survie chez l'ensemble de nos patients mais également d'étudier ces facteurs dans les sous-groupes traités et non traités. Les résultats préliminaires de notre étude étaient présentés sous forme de poster lors des Journées Nationales d'Infectiologie à Poitiers en 2020 (Annexe I).

4.2.1. Données démographiques

Dans notre cohorte la survie et la mortalité à six semaines étaient connues pour 170 patients, elles étaient de 71,8 % et 28,2 % respectivement. La survie et la mortalité à 3 mois étaient connues pour 165 patients et étaient de 68,5 % et 31,5 % respectivement. L'étude de Lee *et al.*, analysant la prévalence de *P. jirovecii* chez 169 patients immunodéprimés non infectés par le VIH, retrouve une mortalité globale intra hospitalière similaire à notre étude de l'ordre de 27,8 % (469). Par ailleurs, cette étude retrouve une mortalité significativement plus importante dans le groupe pneumocystose, de l'ordre de 38 %, que dans le groupe considéré comme étant colonisé, de l'ordre de 16 %. *A contrario*, notre étude ne retrouve pas de différence significative sur la mortalité à six semaines entre les patients traités (29,2 %) et non traités (27,0 %), ni sur la mortalité à trois mois entre les patients traités (31,6 %) et non traités (31,4 %). Les différences constatées entre notre étude et celle de Lee *et al.* peuvent s'expliquer par le fait que notre étude ne différencie pas « pneumocystose probable » et « pneumocystose confirmée », en effet l'étude de Gangneux *et al.* retrouve une mortalité plus importante dans le groupe « pneumocystose possible » de l'ordre de 63 % que chez les

patients colonisés (16 %) et que chez les patients avec une pneumocystose confirmée (3 %) (470).

Parmi les facteurs retrouvés comme étant liés à la mortalité dans l'ensemble de la population nous avons isolé un âge élevé sur l'analyse univariée et multivariée à six semaines et un score de Charlson significativement plus élevé en analyse univariée chez les patients décédés à six semaines et à trois mois. Le score de Charlson n'était pas étudié dans les analyses multivariées en raison de son interdépendance avec les autres variables analysées. Il est admis que le taux de colonisation à *P. jirovecii* augmente avec l'âge mais l'âge est également considéré comme un des facteurs de risque de mortalité intra hospitalière chez les patients présentant une pneumocystose (323,394). Il est possible que l'association entre l'âge et la mortalité à six semaines ne soit pas constatée à trois mois en raison d'une puissance insuffisante de notre étude. Le score de Charlson est un score de comorbidités prédictif de la mortalité à 10 ans, créé en 1987 à partir de 559 patients et validé chez 685 patients (471). L'identification de ce score comme facteur prédictif de la mortalité dans notre étude nous permet de confirmer que le taux de décès augmente avec le nombre de comorbidité des patients (472).

L'étude du sous-groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose retrouve qu'un nombre important de comorbidités, représenté par le score de Charlson, est un facteur lié à l'absence de survie aussi bien à six semaines qu'à trois mois. Les comorbidités les plus probablement en cause sont l'existence d'un cancer solide, avec une surmortalité en analyse univariée à trois mois et un âge élevé avec une surmortalité objectivée en analyse multivariée.

4.2.2. Pathologies sous-jacentes

Dans l'ensemble de la population étudiée, nous retrouvons une association, en analyse univariée, entre un antécédent de transplantation d'organe solide et la survie à six semaines et à trois mois. La mortalité des pneumocystoses chez les patients transplantés d'organe solide est très variable de 5,5 à 50 % selon les études et selon les organes transplantés avec cependant une mortalité plus faible chez les transplantés rénaux et cardiaques (473). Toutefois, il est admis que la survenue d'une pneumocystose pulmonaire chez les patients transplantés d'organe solide est associée à un taux plus faible de décès en comparaison aux autres antécédents d'immunosuppression (394). Par ailleurs, le CHU de Strasbourg est un important centre de transplantation, les médecins y travaillant sont possiblement plus sensibilisés au risque de pneumocystose chez les patients transplantés ce qui peut permettre un diagnostic plus précoce mais également un risque de sur-traitement de patients colonisés pouvant expliquer la mortalité moindre observée dans notre étude.

Il existait également une association significative entre la survie à six semaines et à trois mois et l'absence d'immunosuppression dans l'ensemble de la population étudiée. Bien que de rares cas de pneumocystoses chez les sujets immunocompétents soient décrits, la pneumocystose survient principalement sur des terrains très immunodéprimés et il nous paraît cohérent de retrouver cette association (448,474). Cette association était également retrouvée lors de l'analyse multivariée de la survie à six semaines dans le sous-groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement curatif de pneumocystose. Des études retrouvent une colonisation de l'ordre de 20 % chez les sujets sains, il n'est donc pas surprenant de retrouver des patients ne présentant pas d'immunosuppression dans notre étude (227,228). Ces patients n'étant pas immunodéprimés, ils présentent un terrain moins fragile expliquant l'association avec une meilleure survie.

Notre étude ne retrouve pas un terrain d'immunosuppression lié à une meilleure survie. Or, certains patients immunodéprimés et notamment les patients infectés par le VIH et les patients transplantés d'organe solide présentent en général une mortalité inférieure (394,473). Classiquement, il est admis que les patients infectés par le VIH présentent une meilleure survie, de l'ordre de 85 % contre 50 % chez les patients non infectés par le VIH (393). Ces différences s'expliquent principalement par la survenue d'un tableau clinique plus brutal chez les patients non infectés par le VIH comprenant plus de détresse respiratoire, une hypoxémie plus sévère, un taux d'hospitalisation en réanimation plus important et un recours plus fréquent à la ventilation mécanique (394,473).

Notre étude objective une mortalité significativement plus importante, dans la population générale, à six semaines et à trois mois en analyse multivariée chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse et présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*. Un antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est considéré comme un facteur de risque de pneumocystose mais est aussi un facteur connu comme étant associé à la mortalité chez les patients présentant une pneumocystose (215,394). L'existence d'une colonisation chez ces patients n'est pas formellement démontrée mais ils présentent de nombreux facteurs de risque de colonisation tels qu'une lymphopénie et l'utilisation de traitements immunosuppresseurs (215). De plus, la fragilité du terrain de ces patients et la susceptibilité à d'autres infections peuvent également expliquer la surmortalité présente dans ce groupe.

Notre étude retrouve une association statistiquement significative en analyse univariée entre la présence d'une dénutrition et la mortalité à six semaines et à trois mois dans le groupe de

patients traités curativement. C'est sur des autopsies d'enfants dénutris décédés de pneumopathies qu'étaient identifiés pour la première fois des *Pneumocystis*, faisant de la dénutrition le premier facteur décrit comme associé à la mortalité dans les pneumocystoses (4). De plus, des études chez des patients infectés par le VIH trouvent une corrélation entre une mortalité accrue et un taux d'albumine bas, qui est un marqueur de dénutrition (475,476). Nous n'avons pas isolé d'autres facteurs influençant la survie ou la mortalité dans notre cohorte, or plusieurs études retrouvent divers autres facteurs associés à la mortalité. Ces études portent le plus souvent sur la recherche de facteurs pronostiques de pneumocystose dans des populations précises (réanimation, transplantés d'organes solides, maladies auto-immunes) et prennent principalement en compte les données cliniques ou biologiques à l'admission des patients. L'étude de Roux *et al.*, étudie les facteurs prédictifs de mortalité intra hospitalière chez les patients infectés et non infectés par le VIH et présentant une pneumocystose, retrouve une mortalité accrue chez les patients présentant un âge élevé et chez les patients présentant un antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (394). Les auteurs trouvaient une surmortalité chez les patients nécessitant une oxygénothérapie dès leur admission et chez les patients transférés en réanimation et ayant recours à la ventilation mécanique (394).

Les facteurs pronostiques associés à la mortalité chez les patients VIH présentant une pneumocystose comprennent un âge élevé, un antécédent de pneumocystose, un nombre de comorbidités élevé, une anémie, une hypoxémie et l'existence d'un sarcome de Kaposi pulmonaire (477). Un score SOFA élevé est corrélé à une mortalité plus importante chez les patients infectés par le VIH en réanimation (478). Les facteurs retrouvés comme associés à une meilleure survie sont la présence d'une alvéolite à l'examen du LBA et l'instauration d'un traitement antirétroviral (478,479).

Pour les patients non infectés par le VIH, les facteurs corrélés à une surmortalité sont principalement cliniques, biologiques et microbiologiques. En effet la mortalité est associée à un antécédent de pathologie pulmonaire chronique, une fréquence cardiaque et une fréquence respiratoire élevées, une lymphopénie, une majoration de la CRP et des LDH, une charge fongique importante, une bactériémie concomitante, une co-infection avec d'autres micro-organismes comme les herpes virus ou le cytomégalo virus, la survenue d'un pneumothorax, le recours à une corticothérapie et à la ventilation mécanique (394,395,480–483). Lorsque ces patients sont hospitalisés en réanimation les facteurs associés à la mortalité sont un score SOFA et SAPS II élevés et la présence d'une co-infection virale (478,484). La plupart de ces facteurs n'ont pas été étudiés dans notre étude car ils n'étaient pas nécessairement liés au statut immunitaire des patients. Toutefois, il est vrai que le recueil des valeurs de gravité au moment de la prise en charge initiale, ainsi que la nécessité d'un transfert en réanimation et que des données biologiques comme la CRP ou les LDH auraient été intéressantes. Le recueil des potentielles co-infections, bactériennes, virales et fongiques auraient été très intéressant chez ces patients immunodéprimés afin de ne pas attribuer les décès des patients avec un prélèvement positif à *P. jirovecii* uniquement à la pneumocystose.

Une étude explorant la mortalité de la pneumocystose chez les patients atteints de cancers solides et d'hémopathies malignes ne retrouve pas de différence en terme de survie selon l'âge, le nombre de leucocytes, la saturation en oxygène à l'admission ou durée des symptômes avant l'initiation d'un traitement (485).

Les facteurs de risque de mortalité chez les patients avec un antécédent de maladie auto-immune et présentant une pneumocystose sont détaillés dans l'étude de Kageyama *et al.* qui

objective une mortalité plus importante chez les patients âgés, les patients avec un taux de lymphocytes bas et lorsqu'il existe une pathologie pulmonaire chronique (486). Les facteurs de risque de mauvais pronostic chez les patients atteints d'une pathologie inflammatoire du tissu conjonctif sont une hypoalbuminémie, une hypoxémie, le recours à la réanimation et à la ventilation mécanique (487).

La mortalité chez les patients transplantés d'organes solides dépend principalement de l'organe transplanté, comme décrit précédemment la mortalité est en général plus faible chez les patients transplantés rénaux et cardiaques et plus sévères chez les patients transplantés hépatiques ou pulmonaires (473).

Il existe dans le sous-groupe de patients non traités un lien entre la mortalité à six semaines et à trois mois et un antécédent de tabagisme en analyse univariée et multivariée ainsi qu'une association entre un antécédent de pathologie pulmonaire et l'absence de survie à trois mois. Le tabagisme est pour l'heure considéré comme un facteur de risque de colonisation, mais pas comme un facteur de risque de mortalité chez les patients colonisés. Il est admis qu'une colonisation à *P. jirovecii*, même faible, entraîne un relargage important de cytokine pro-inflammatoire au niveau du parenchyme pulmonaire, cette réponse inflammatoire est similaire à celle observée chez les patients atteints de BPCO (488,489). De plus la sévérité de la BPCO est plus importante chez les patients colonisés à *P. jirovecii* que chez les patients non colonisés et ceci indépendamment du statut tabagique des patients (245,489). Il est également montré qu'un patient infecté par le VIH ayant déjà présenté un épisode de pneumocystose est plus à risque de développer une pathologie respiratoire obstructive et d'aggraver le risque de survenue de lésions pulmonaires emphysémateuses (239,245,489). Le tabac étant un des principaux facteurs de risque de développer une BPCO du fait de l'inflammation qu'il génère

nous émettons l'hypothèse qu'une colonisation à *P. jirovecii* chez un patient présentant un antécédent de tabagisme potentialise l'inflammation pulmonaire du tabagisme provoquant plus d'exacerbation de BPCO chez des patients non diagnostiqués (expliquant l'absence de corrélation entre BPCO et absence de survie dans notre étude) et plus d'infection chez les patients présentant un antécédent de pathologie pulmonaire comme un cancer pulmonaire ou un cancer non pulmonaire avec des métastases pulmonaires.

4.2.3. Traitements préexistants

Notre étude permet d'étudier l'impact des traitements immunosuppresseurs sur la mortalité chez les patients avec un prélèvement positif à *P. jirovecii* dans la population générale et dans les sous-groupe traités et non traités.

Ainsi, nous retrouvons, en analyse univariée, une association entre un antécédent de traitement par antimétabolites et la survie à six semaines. Les antimétabolites, et notamment le méthotrexate, sont reconnus comme étant un facteur de risque de pneumocystose (334). Cette molécule est souvent utilisée dans le traitement des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, mais également dans le traitement de certaines pathologies onco-hématologiques. Il n'est pas rapporté dans la littérature que les traitements par antimétabolites sont associés à une meilleure survie chez les patients présentant un prélèvement positif, il est possible que dans notre étude les patients recevant un traitement par antimétabolites étaient moins comorbides et le recevaient dans le cadre d'un traitement de maladies auto-immunes plutôt que dans un cadre onco-hématologique.

Nous n'avons pas identifié d'autres association entre traitements immunosuppresseurs et la mortalité que ce soit dans la population générale ou dans les sous-groupe traités et non traités.

L'absence d'association significative peut être liée au caractère rétrospectif de notre étude. En effet, les études rétrospectives nécessitent un échantillon important pour retrouver des associations statistiquement significatives. Si la taille de notre échantillon semble assez importante pour l'étude de notre objectif principal, nous manquons de puissance pour les analyses en sous-groupes avec plusieurs valeurs à la limite de la significativité. Afin de mieux explorer ces données il conviendrait de réaliser d'autres études sur ces sous-groupes précis et de calculer la puissance nécessaire au préalable. De plus, afin de limiter la présence de facteurs interdépendants, les traitements immunosuppresseurs n'ont presque pas été étudiés en analyse multivariée dans les différentes populations. De ce fait, une étude similaire à la nôtre concernant uniquement les traitements immunosuppresseurs pourrait être intéressante afin de déterminer les molécules associées à la mortalité.

4.3. Diagnostic, thérapie et survie

4.3.1. Diagnostic clinique et biologique

Le diagnostic de pneumocystose est parfois difficile et repose sur un faisceau d'arguments. Dans notre étude, les patients présentant une symptomatologie respiratoire et les patients présentant une imagerie compatible étaient significativement plus traités. La pneumocystose survient généralement chez des patients immunodéprimés et se manifeste par la triade clinique classique, mais non spécifique, associant fièvre, toux et dyspnée, l'auscultation pulmonaire est aspécifique et l'évolution est en général subaiguë chez les patients infectés par le VIH et aiguë pour les patients présentant d'autres types d'immunosuppression (405). L'imagerie, et principalement le scanner, peut être utile montrant des lésions non spécifiques mais évocatrices de pneumocystose à type d'opacités réticulaires bilatérales et diffuses ou encore un aspect en verre dépoli péri-hilaire ou la présence de kystes bilatéraux (405). Une des limites de notre étude est que la notion d'imagerie compatible reposait sur le

compte-rendu scannographique du radiologue et était donc très opérateur dépendant. Afin de limiter ce biais, tous les scanners de patients ayant un compte-rendu de scanner semblant incomplet ou peu clair étaient relus.

Nous retrouvons également une association entre la mise en route d'un traitement et le score de Charlson. Le score de Charlson prenant en considération la plupart des antécédents d'immunosuppression que nous avons étudiés, il est également logique de retrouver une relation entre un score élevé et la mise en route d'un traitement (471). De même, de façon attendue, nous retrouvons une association entre l'absence d'antécédent d'immunosuppression et l'absence de traitement curatif de pneumocystose. En effet, même si de très rares cas de pneumocystose sont décrits chez des sujets immunocompétents la notion d'un antécédent d'immunosuppression est un prérequis au diagnostic de pneumocystose (403,405,474).

Parmi les critères microbiologiques nous constatons que les patients ayant une coloration par Gomori-Grocott positive étaient significativement plus traités. Cette coloration permet la mise en évidence des kystes de *P. jirovecii*. Selon l'algorithme de Alanio *et al.*, l'association d'une visualisation de *P. jirovecii* en microscopie (par immunofluorescence indirecte dans leur cas) associée à une PCR positive, que ce soit dans le LBA ou dans les expectorations induites, permet de poser le diagnostic de pneumocystose (403,404). La majorité de nos patients ayant une PCR positive, il est logique de retrouver une association entre la positivité de cette coloration et l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose. Le développement puis l'amélioration continue des techniques de diagnostic de biologie moléculaire permet d'avoir des PCR d'une très grande sensibilité. Ces avancées permettent de diagnostiquer des pneumocystoses chez des patients ayant des charges fongiques extrêmement faibles. Ainsi une PCR *Pneumocystis* négative sur LBA permet d'exclure de façon quasi-certaine une

pneumocystose du fait d'une valeur prédictive négative proche de 100% (470). Par contre cette sensibilité élevée conduit à un potentiel sur-diagnostic des infections à *P. jirovecii* en raison de la possibilité de colonisation sans infection aboutissant souvent à un problème diagnostique (470). Afin de différencier une infection d'une colonisation lorsque la PCR est positive et la coloration négative, il convient de doser le β -d-glucane (403). La négativité du β -d-glucane permet d'éliminer une pneumocystose mais ne permet pas d'affirmer le diagnostic en cas de positivité. En effet un β -d-glucane positif peut être secondaire à une autre infection fongique comme une aspergillose ou une candidose invasive ou peut être du à un faux positif comme après l'utilisation de certains antibiotiques ou d'immunoglobulines (403,425). Notre étude n'a pas étudié les dosages de β -d-glucane effectués chez les patients et ne permet pas d'analyser son bénéfice quant à l'instauration ou non d'un traitement.

Comme nous l'avons détaillé précédemment la lymphopénie induite par des pathologies ou des traitements immunosuppresseurs semble être le principal facteur de risque de pneumocystose. Néanmoins nous n'avons pas analysé cette donnée préférant nous focaliser sur les antécédents et traitements immunosuppresseurs. *A posteriori*, nous regrettons de n'avoir pas étudié cette donnée, en effet la majorité de nos patients étant immunodéprimés, il aurait été intéressant de voir si une différence de mortalité entre les groupes survie et décès était constatée sur l'ensemble de la cohorte mais également dans les sous-groupes « traités » et non traités », il aurait également été intéressant de voir si la lymphopénie était un des marqueurs utilisés par les cliniciens pour instaurer un traitement curatif de pneumocystose.

4.3.2. Traitement de la pneumocystose

4.3.2.1. Chez quels patients ?

La comparaison des groupes de patients traités et non traités nous permet de déterminer les facteurs associés à l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose.

Parmi les antécédents à type d'immunosuppression, un antécédent d'infection par le VIH était significativement associé en analyse univariée à l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose. Même si notre cohorte ne contient que peu de patients infectés par le VIH, la pneumocystose reste l'infection opportuniste révélant le plus souvent une infection à VIH et survient à partir d'une lymphopénie T CD4+ inférieure à 200/mm³, elle est également très fréquente chez les patients ayant une mauvaise observance thérapeutique (264–266,490). Ainsi la découverte d'une PCR *P. jirovecii* positive chez un patient présentant des symptômes respiratoires et nouvellement diagnostiqué par une infection à VIH ou chez des patients séropositifs mais avec une mauvaise observance, le doute de la colonisation est probablement moins présent et un traitement est plus facilement instauré.

Un antécédent de transplantation hépatique était statistiquement associé à l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose en analyse multivariée. Ceci peut s'expliquer par un taux d'incidence élevé en l'absence de prophylaxie compris entre 1 et 11% et surtout par un taux de mortalité important compris entre 7 et 88% selon les études (322). De ce fait, un probable sur-diagnostic de pneumocystose est effectué dans cette population, mais devant l'absence de données sur la colonisation chez les transplantés hépatiques nous ne pouvons pas comparer ces résultats à la littérature.

La dénutrition est le premier facteur de risque à avoir été décrit puisque les premiers cas de pneumocystose décrits l'étaient chez des enfants dénutris, la dénutrition étant depuis

considérée comme un véritable facteur de risque de pneumocystose (4,269). Seule la moitié des patients dénutris dans notre étude était traitée pour une pneumocystose, or la dénutrition est souvent associée à d'autres facteurs de risque de pneumocystose comme les cancers solides ou les hémopathies, nous faisant suggérer que ce facteur de risque n'était que peu pris en compte dans l'instauration d'un traitement curatif de pneumocystose.

Parmi les traitements immunosuppresseurs nous retrouvons qu'un traitement par corticoïdes était statistiquement associé, en analyse univariée, à la mise en route d'un traitement curatif de pneumocystose chez les patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*. La corticothérapie est le facteur de risque médicamenteux le plus classiquement associé à la survenue d'une pneumocystose et le risque augmente avec la posologie, mais les patients sous corticothérapie au long cours sont également plus colonisés à *P. jirovecii*, l'association à des signes respiratoires et à une imagerie évocatrice a sans doute permis aux cliniciens de distinguer les patients colonisés des patients infectés (232,269,326,327,329).

Notre étude montre que l'instauration d'un traitement de pneumocystose chez des patients ayant un prélèvement positif à *P. jirovecii* est en accord avec les recommandations actuelles et repose principalement sur des arguments cliniques, radiologiques et microbiologiques. Les immunosuppressions retrouvées associées à l'instauration de traitement de pneumocystose sont un antécédent de corticothérapie, d'infection par le VIH et de transplantation hépatique qui sont trois des facteurs de risques les plus connus de pneumocystose. Nous sommes toutefois surpris de n'objectiver que des tendances sans association statistiquement significative entre les autres facteurs de risques habituels (hémopathies malignes, autres transplantations d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques, cancers solides et

maladies auto-immunes) et la mise en route d'un traitement ce qui s'explique par un probable manque de puissance de notre étude.

La plupart des patients non traités étaient probablement considérés comme colonisés par les cliniciens en particulier chez les patients ne présentant pas de symptomatologie pulmonaire et chez ceux ne présentant pas une imagerie évocatrice (215). Les facteurs de risque de colonisation comprennent notamment l'enfance, la grossesse un antécédent de lymphopénie, de tabagisme, de pneumocystose récente, de pathologie pulmonaire chronique (principalement la BPCO), de transplantation d'organe solide, d'infection par le VIH, de maladie auto-immune et de pathologie maligne (215). De plus, les traitements immunosuppresseurs, et principalement la corticothérapie et les traitements par anti-TNF alpha, prédisposent également à une colonisation à *P. jirovecii* (215). Cependant, les patients non traités de notre étude n'étaient pas forcément tous colonisés. En effet, parmi les patients non traités, 83,1% présentaient une symptomatologie respiratoire et 31,3% présentaient une imagerie compatible. L'utilisation de la classification des infections fongiques en infections possibles, probables ou prouvées nous aurait permis de mieux distinguer les patients colonisés de ceux infectés et de mieux analyser la pratique des médecins du CHU de Strasbourg lorsqu'ils sont confrontés à un prélèvement positif à *P. jirovecii* (491).

4.3.2.2. Survie

De façon surprenante notre étude retrouve une association significative, en analyse multivariée, entre la survie, à six semaines et à trois mois, et les patients ayant bénéficié d'un traitement par atovaquone dans la population générale et dans le sous groupe de patient traités. Or l'atovaquone n'est pas recommandée pour les formes modérées à sévères et est moins efficace que le triméthoprime-sulfaméthoxazole dans les formes légères à modérées

(267). Ce résultat peut s'expliquer par une potentielle utilisation de l'atovaquone dans des formes moins graves qui ont par conséquent entraîné moins de décès mais aussi par le biais que ces patients étaient colonisés et non infectés. L'administration d'un traitement par triméthoprim-sulfaméthoxazole n'est associée à la survie à trois mois qu'en analyse multivariée dans le sous-groupe de patients traités et avec un *odds ratio* plus faible que l'atovaquone. En ce qui concerne l'administration d'un traitement curatif de pneumocystose, le point crucial de la prise en charge est la nécessité d'une administration précoce, un délai d'introduction de traitement long étant associé à une mortalité plus importante (394). L'atovaquone présente une efficacité inférieure au triméthoprim-sulfaméthoxazole dans les formes légères à modérées mais n'a jamais été comparée dans une étude clinique au triméthoprim-sulfaméthoxazole dans les formes modérées à sévères, le manque de données concernant la sévérité des cas de pneumocystose ne nous permet pas de comparer correctement ce résultat aux données de la littérature (405).

Une autre limite de l'étude est la composition du groupe des patients traités. En effet, tous les patients du groupe traités ont reçu un traitement curatif de pneumocystose, néanmoins la durée de ce traitement n'était pas recueillie, car souvent non spécifiée dans les dossiers, et il est très probable que parmi les patients du groupe traités, une partie n'ai reçu un traitement que durant quelques jours du fait de la découverte d'un autre diagnostic ou alors suite à la réception d'un β -d-glucane négatif.

4.4. Ouverture : La pneumocystose au temps du SARS-CoV-2

L'émergence du SARS-CoV-2 à la fin de l'année 2019 bouleverse la médecine actuelle en raison de son importante mortalité et morbidité. Cette infection virale partage des similarités physiopathologiques avec les infections à *Pneumocystis*. En effet, le SARS-CoV-2 possède un tropisme principalement respiratoire et une mortalité en lien avec la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (492). Comme lors des pneumocystoses pulmonaires, les importantes lésions du parenchyme pulmonaire observées sont secondaires à une réaction immunitaire disproportionnée appelée « orage cytokinique » et non pas à la pathogénicité du micro-organisme (42,492). De ce fait, les lésions scannographiques observées dans les formes sévères sont similaires, avec classiquement un infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral et diffus et des images en verres dépoli avec comme seule particularité potentielle, bien que rare, la visualisation de kyste sur les scanners thoraciques de patients présentant une pneumocystose pulmonaire (405,493–495). Or, les infections fongiques transmises par voie aérienne, comme les aspergilloses, les mucormycoses et les pneumocystoses, surviennent plus volontiers sur un tissu pulmonaire lésé faisant des infections graves à SARS-CoV-2 un potentiel facteur de risque de pneumocystose (456). De plus, ce virus aboutit plus fréquemment à des formes graves avec syndrome de détresse respiratoire chez les personnes immunodéprimées mais il est également responsable d'une lymphopénie profonde lors de ces formes sévères, qui est reconnue comme étant un facteur de risque de pneumocystose (405,496). Des cas de co-infections sont effectivement décrits, même s'ils semblent rares, chez des patients infectés par le VIH et chez des patients transplantés (493,497). L'avènement de l'utilisation d'une corticothérapie par dexaméthasone dans le traitement des formes oxygénorequérantes d'infection à SARS-CoV-2 ajoute un nouveau facteur de risque potentiel d'infection et de colonisation à *P. jirovecii* (498). Afin de mieux évaluer la présence de *P. jirovecii* chez les patients présentant une infection à SARS-CoV-2 nous avons analysé rétrospectivement les

demandes de recherche de *P. jirovecii* chez les patients hospitalisés pour une infection SARS-CoV-2 entre le 1er mars et le 1er novembre 2020 au CHU de Strasbourg. Tous les patients ayant un échantillon positif pour le SARS-CoV-2 chez lesquels une co-infection par *P. jirovecii* était recherchée étaient inclus. Les patients non suivis dans notre centre étaient exclus. La détection de *P. jirovecii* était réalisée par PCR sur crachat, aspiration trachéale ou lavage broncho-alvéolaire. Les dossiers médicaux des patients avec un prélèvement positifs à *P. jirovecii* étaient analysés pour recueillir les antécédents et les données démographiques, cliniques, biologiques et microbiologiques.

Une co-infection par *P. jirovecii* était recherchée chez 31 patients. Deux patients présentaient une PCR positive pour *P. jirovecii*. Le premier patient était une femme de 80 ans, obèse, ayant des antécédents de polyarthrite rhumatoïde traitée par prednisone et célécoxib. Elle présentait les premiers symptômes de SARS-CoV-2 le 5 mars 2020. Elle était admise en réanimation et intubée pour un syndrome de détresse respiratoire aigu le 10 mars avec une PCR SARS-CoV-2 sur écouvillon nasopharyngé qui était positive. La PCR *P. jirovecii* sur les aspirations trachéales était positive le 10 mars. Malgré un traitement consistant en une augmentation de sa corticothérapie en association avec du cotrimoxazole pendant 14 jours, la patiente décéda après 18 jours d'hospitalisation. Le deuxième patient était un homme de 70 ans ayant des antécédents de tumeur de Grawitz traitée par néphrectomie en 2008, d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en 2008 pour un myélome à IgA compliqué d'une amylose disséminée. Son traitement comportait du cyclophosphamide et de la doxorubicine pour le traitement d'un sarcome d'Ewing de la cuisse gauche compliqué de métastases pulmonaires. Il présentait les premiers symptômes d'infection à SARS-CoV-2 le 24 avril 2020, la PCR SARS-CoV-2 sur écouvillon nasopharyngé était positive. Il était hospitalisé en réanimation médicale et intubé pour une détresse respiratoire aiguë le 29 avril.

La PCR *P. jirovecii* sur LBA était positive le 30 avril et malgré un traitement curatif par cotrimoxazole le patient décédait après trois jours d'hospitalisation.

Nos résultats concordent avec les données de la littérature. En effet, Blaize *et al.* n'objectivaient que trois PCR *Pneumocystis* positives chez deux des 145 patients hospitalisés en réanimation et infectés par le SARS-CoV-2, pour lesquels un diagnostic de colonisation à *P. jirovecii* était fait (499). Une autre étude retrouvait 17% (5/29) de PCR *P. jirovecii* chez les patients hospitalisés en réanimation médicale pour un syndrome de détresse respiratoire aigu secondaire à une infection à SARS-CoV-2, pour lesquels un diagnostic de colonisation à *P. jirovecii* était également fait (500).

Du fait des terrains similaires et des ressemblances scannographiques, le diagnostic de pneumocystose chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 est très difficile. De plus, la sensibilité élevée de la PCR peut conduire à un sur-diagnostic d'infection à *P. jirovecii* chez les patients simplement colonisés. Le diagnostic doit donc reposer sur un ensemble d'arguments comprenant la lymphopénie, le dosage du (1,3)- β -D-glucane sérique, le dosage du LDH et la réponse au cotrimoxazole (495).

Notre étude rétrospective fournit de nouvelles données concernant les infections à *P. jirovecii* chez les patients atteints du SARS-CoV-2. Ces co-infections semblent rares et ne justifient pas à l'heure actuelle l'utilisation d'une prophylaxie chez les patients présentant une infection à SARS-CoV-2 (500). Elles peuvent tout de même survenir, c'est pourquoi la pneumocystose doit être gardée à l'esprit pour le diagnostic différentiel des patients sévères infectés par le SARS-CoV-2.

5. Conclusion

Bien qu'historiquement associée à l'infection par le VIH, l'épidémiologie de la pneumocystose a radicalement changée. En effet, l'utilisation de plus en plus large des thérapies antirétrovirales hautement actives, ainsi que l'explosion du nombre de transplantations, et l'avènement de nouvelles chimiothérapies utilisées à visée anticancéreuse ou dans le traitement de maladies inflammatoires ou auto-immunes, ont modifié le profil des patients présentant une immunodépression à risque de pneumocystose. Une étude permettant d'objectiver ces modifications dans notre centre nous paraissait ainsi nécessaire.

Grâce à l'analyse de dossiers de patients hospitalisés au CHU de Strasbourg entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2018, nous avons déterminé les facteurs associés à la survie chez les sujets ayant présenté un prélèvement positif à *P. jirovecii*.

Ainsi nous avons trouvé que l'instauration d'un traitement curatif de la pneumocystose par atovaquone était associée à une meilleure survie à six semaines et à trois mois, alors même que ce traitement n'est habituellement recommandé qu'en seconde intention. Bien que ce résultat puisse être lié au fait que les patients traités par atovaquone dans notre étude présentaient des formes de pneumocystoses moins sévères, le traitement par atovaquone semble être une bonne alternative en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance au cotrimoxazole.

Notre étude objective une mortalité plus importante à six semaines et trois mois chez les patients tabagiques n'ayant pas bénéficié d'un traitement curatif de pneumocystose malgré un prélèvement positif à *P. jirovecii*. Le tabagisme est reconnu comme étant un facteur de risque de colonisation à *P. jirovecii*, mais il n'est pas reconnu comme étant associé à la mortalité

chez les patients colonisés. Cette association n'est pas retrouvée chez les patients traités, suggérant l'intérêt d'un traitement curatif de pneumocystose chez les patients tabagiques ayant un prélèvement positif à *P. jirovecii*.

Nous avons constaté une association entre la dénutrition et la mortalité à six et douze semaines dans le sous-groupe de patients traités pour une pneumocystose. Bien qu'à la limite de la significativité en analyse multivariée, probablement en raison d'un manque de puissance de notre étude, ce résultat est cohérent avec le fait que la dénutrition ait été, historiquement, le premier facteur de risque de pneumocystose à avoir été décrit. Pourtant, dans notre étude, seule la moitié des patients dénutris étaient traités pour une pneumocystose suite à un prélèvement positif. Ces résultats suggèrent que la prise en compte d'un état de dénutrition dans l'instauration d'un traitement curatif est particulièrement importante et ne doit pas être négligée des cliniciens.

Malgré les limites inhérentes à ce type d'étude, nous apportons de nouvelles données concernant l'épidémiologie et la mortalité liée à *P. jirovecii*, qui devront être confirmées par d'autres études, interventionnelles et contrôlées, afin de mieux appréhender le devenir des patients ayant un prélèvement positif à *P. jirovecii*, en particulier les patients dénutris et tabagiques.

Avec l'émergence du SARS-CoV-2, de nombreux patients présentent une atteinte pulmonaire importante avec recours à la ventilation mécanique et aux traitements par dexaméthasone. Ainsi, les infections sévères à SARS-CoV-2 sont sources de facteurs de risque de pneumocystose et des co-infections sont possibles. Une surveillance étroite des cas de pneumocystose est nécessaire afin de ne pas méconnaître une modification de

l'épidémiologie de cette pathologie qui nécessiterait la mise en place de nouvelles mesures préventives.

VU
Strasbourg, le... 13-06-2021
Le président du Jury de Thèse
Professeur..... HANSTMAN



VU et approuvé
Strasbourg, le... 16 AVR. 2021
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBLIA



6. Annexes

Résumé présenté sous forme de poster aux JN1 2020 :

***Pneumocystis jirovecii* : quels facteurs de risques associés à la mortalité ?**

V. Gerber¹, J. Brunet^{1,2}, M. Sabou^{1,2}, J. Denis^{1,2}, A. Pfaff^{1,2}, A. Abou-Bacar^{1,2}, V. Greigert¹

1 Institut de Parasitologie et Pathologie Tropicale de Strasbourg, Université de Strasbourg, France

2 Laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicales, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

Introduction

Pneumocystis jirovecii est un champignon parasite, pathogène opportuniste responsable de pneumopathies sévères chez les patients immunodéprimés. L'avènement des nouveaux traitements immunosuppresseurs et des chimiothérapies pour les patients présentant des hémopathies malignes, des transplantations d'organes solides ou des maladies auto-immunes nous a fait nous interroger sur les facteurs de risques cliniques et médicamenteux associés à la mortalité des patients présentant un prélèvement positif à *P. jirovecii*.

Méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective unicentrique sur 3 ans de 2016 à 2018 inclus et analysé les dossiers de tous les patients ayant présenté un prélèvement positif pour *P. jirovecii* sur cette période afin de déterminer les facteurs prédictifs de survie à 12 semaines (S12) du diagnostic biologique.

Résultats

Nous avons analysé 188 dossiers de patients, dont seulement 19 (10,1 %) ne présentaient pas d'immunodépression connue. Parmi les autres, 83 (44,1 %) étaient sous corticoïdes, 52 (27,7 %) sous traitement anti-métabolites tel que le méthotrexate, 49 (26,1 %) étaient atteints d'hémopathie, 43 (22,9 %) de maladie auto-immune, 31 (16,5 %) de tumeur solide ou avaient un antécédent de transplantation d'organe solide et 15 (8 %) vivaient avec le VIH. De ces patients, 173 (92,0 %) présentaient une symptomatologie respiratoire et 115 (61,2 %) une imagerie compatible avec une pneumocystose. Seuls 105 patients (55,9 %) ont été traités, majoritairement par TMP-SMX (88 soit 83,8 %). Le statut vital à S12 était connu pour 165 patients, dont 113 (68,5 %) étaient toujours vivants. En analyse univariée, les facteurs liés à une surmortalité à S12 étaient l'âge et le score de Charlson (corrélation positive) au moment du diagnostic biologique, tandis que l'antécédent de greffe d'organe solide était prédictif de survie à S12. En analyse multivariée, seul ce dernier élément était significatif. L'administration, ou non, d'un traitement spécifique à la pneumocystose ne modifiait pas significativement la mortalité à S12. Le score de Charlson représentait un bon modèle prédictif de la mortalité à S12 chez les patients ayant présenté un prélèvement respiratoire positif à *P. jirovecii*.

Conclusion

Malgré la détection de *P. jirovecii* chez tous les sujets, associée dans une grande majorité de cas à une symptomatologie respiratoire, tous ne bénéficiaient pas d'un traitement spécifique de la pneumocystose. Cependant, ce traitement ne changeait pas la probabilité de survie à S12, qui était faible, et le seul élément prédictif de survie était un antécédent de transplantation d'organe solide. Le fait que le score de Charlson soit un bon modèle prédictif de la survie à S12 de la détection de *P. jirovecii* montre bien que la gravité de l'infection est

toujours liée au terrain sur lequel elle survient. Le développement de thérapies plus ciblées, visant à remplacer les anciennes molécules immunosuppressives, pourrait constituer une avancée dans la prévention de cette infection.

7. Références

1. Chagas C. Nova tripanozomiazaea humana. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
2. Carini A. Formas de eschizogonia do *Trypanosoma lewisi*. Bol Soc Med Cir São Paulo. 1910;18:20.
3. Delanoe P, Delanoe M. CR Acad Sci 1912;155:658.
4. Ammich O. Virchows Arch Pathol Anat 1938;302:539.
5. Van der Meer MG, Brug SL. Infection à *Pneumocystis* chez l'homme et chez les animaux. Ann Soc Belg Med Trop. 1942;22:301-9.
6. Burke, I. A., Krovetz, L. J., and Good, R. A.: Occurrence of *pneumocystis carinii* pneumonia in children with agammaglobulinemia. Pediatrics 28:196- 205, 1961.
7. Esterly, J., Varner, N., *Pneumocystis carinii* pneumonia-12 cases in patients with neoplastic lymphoreticular disease. Arcli. Path. 80:435441, 1965.
8. Marshall, W.C *et al.* : *Pneumocystis carinii* pneumonia and congenital hypogammaglobulinemia.
9. Nathorst-Windahl, G., Hesselman, B. H., Sjo- striini, B., and Ponten, J.: Massive fatal *Pneumocystis* pneumonia in leukaemia. Report of two cases. Acta Path. hlicrobiol. Scand. 62:472-480, 1964.
10. Einzig S, Hong R, Sharp HL. Successful treatment of *Pneumocystis carinii* in an immunologically deficient acute lymphatic leukemia patient. Cancer. 1969;23(3):658-62.
11. Gill MJ, Read R. *Pneumocystis carinii*: A review of an important opportunistic pathogen in AIDS. Can J Infect Dis. 1991;2(1):12-8.
12. Murray JF, Felton CP, Garay SM, Gottlieb MS, Hopewell PC, Stover DE, *et al.* Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. N Engl J Med. 21 juin 1984;310(25):1682-8.
13. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, Vincent F, Bollée G, Roux P, *et al.* Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. [Internet]. 14 juin 2010 [cité 12 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/256246>
14. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. Emerg Infect Dis. sept 2002;8(9):891-6.
15. Vavra J, Kucera K. *Pneumocystis carinii* Delanoë, its Ultrastructure and Ultrastructural Affinities. J Protozool. 1970;17(3):463-83.
16. 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. 11 août 1988;334(6182):519-22.
17. Stringer SL, Stringer JR, Blase MA, Walzer PD, Cushion MT. *Pneumocystis carinii*: sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. Exp Parasitol. mai 1989;68(4):450-61.
18. Pralong C. Colonisation par *Pneumocystis jirovecii* et pneumocystose: Recherche de seuil de quantification de la charge fongique par la trousse MycoGENIE® *Pneumocystis jirovecii* Real-Time PCR [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/restAPI/preview/default/8a82f8c3-05ac-4f1b-8807-687372cdd41c/default/>
19. Dei Cas E, Soulez B, Palluault F, Charet P, Camus D. *Pneumocystis carinii*, un défi pour le biologiste. médecine/sciences. 1990;6(6):517.
20. Yoshikawa H, Morioka H, Yoshida Y. Freeze-fracture localization of filipin-sterol complexes in plasma- and cyto-membranes of *Pneumocystis carinii*. J Protozool. mai

1987;34(2):131-7.

21. Kovacs JA, Allegra CJ, Beaver J, Boarman D, Lewis M, Parrillo JE, *et al.* Characterization of de novo folate synthesis in *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii*: potential for screening therapeutic agents. *J Infect Dis.* août 1989;160(2):312-20.
22. Matsumoto Y, Matsuda S, Tegoshi T. Yeast glucan in the cyst wall of *Pneumocystis carinii*. *J Protozool.* févr 1989;36(1):21S-22S.
23. Ruffolo JJ, Cushion MT, Walzer PD. Ultrastructural Observations on Life Cycle Stages of *Pneumocystis carinii*. *J Protozool.* 1989;36(s1):53s-4s.
24. Edman U, Edman JC, Lundgren B, Santi DV. Isolation and expression of the *Pneumocystis carinii* thymidylate synthase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 1989;86(17):6503-7.
25. Watanabe J, Hori H, Tanabe K, Nakamura Y. Phylogenetic association of *Pneumocystis carinii* with the « *Rhizopoda/Myxomycota/Zygomycota* group » indicated by comparison of 5S ribosomal RNA sequences. *Mol Biochem Parasitol.* 15 janv 1989;32(2-3):163-7.
26. Gigliotti F, Harmsen AG, Haidaris CG, Haidaris PJ. *Pneumocystis carinii* is not universally transmissible between mammalian species. *Infect Immun.* juill 1993;61(7):2886-90.
27. Wakefield AE, Stringer JR, Tamburrini E, Dei-Cas E. Genetics, metabolism and host specificity of *Pneumocystis carinii*. *Med Mycol.* 1998;36 Suppl 1:183-93.
28. Aliouat-Denis C-M, Chabé M, Demanche C, Aliouat EM, Viscogliosi E, Guillot J, *et al.* *Pneumocystis* species, co-evolution and pathogenic power. *Infect Genet Evol.* 1 sept 2008;8(5):708-26.
29. Atzori C, Agostoni F, Angeli E, Mainini A, Micheli V, Cargnel A. *P. carinii* host specificity: attempt of cross infections with human derived strains in rats. *J Eukaryot Microbiol.* oct 1999;46(5):112S.
30. Tanabe K, Takasaki S, Watanabe J, Kobata A, Egawa K, Nakamura Y. Glycoproteins composed of major surface immunodeterminants of *Pneumocystis carinii*. *Infect Immun.* mai 1989;57(5):1363-8.
31. Walzer PD, Linke MJ. A comparison of the antigenic characteristics of rat and human *Pneumocystis carinii* by immunoblotting. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 avr 1987;138(7):2257-65.
32. Wakefield AE. DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii f. sp. carinii* and *Pneumocystis carinii f. sp. hominis* in samples of air spora. *J Clin Microbiol.* juill 1996;34(7):1754-9.
33. Wakefield AE. Genetic heterogeneity in *Pneumocystis carinii*: an introduction. *FEMS Immunol Med Microbiol.* sept 1998;22(1-2):5-13.
34. Wakefield AE, Banerji S, Pixley FJ, Hopkin JM. Molecular probes for the detection of *Pneumocystis carinii*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84 Suppl 1:17-8.
35. Sinclair K, Wakefield AE, Banerji S, Hopkin JM. *Pneumocystis carinii* organisms derived from rat and human hosts are genetically distinct. *Mol Biochem Parasitol.* mars 1991;45(1):183-4.
36. Denis CM, Mazars E, Guyot K, Odberg-Ferragut C, Viscogliosi E, Dei-Cas E, *et al.* Genetic divergence at the SODA locus of six different formae speciales of *Pneumocystis carinii*. *Med Mycol.* août 2000;38(4):289-300.
37. 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.* janv

1996;3(1):119-27.

38. Cissé OH, Pagni M, Hauser PM. De novo assembly of the *Pneumocystis jirovecii* genome from a single bronchoalveolar lavage fluid specimen from a patient. *mBio*. 26 déc 2012;4(1):e00428-00412.
39. Ma L, Huang D-W, Cuomo CA, Sykes S, Fantoni G, Das B, *et al.* Sequencing and characterization of the complete mitochondrial genomes of three *Pneumocystis* species provide new insights into divergence between human and rodent *Pneumocystis*. *FASEB J*. mai 2013;27(5):1962-72.
40. Gigliotti F, Limper AH, Wright T. *Pneumocystis*. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. déc 2014 [cité 21 mars 2020];4(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292088/>
41. Frenkel J. K. *Pneumocystis jirovecii* n. sp. From Man: Morphology, Physiology, and Immunology in Relation to Pathology. Symposium on *Pneumocystis carinii* infection. 1976;13-30.
42. Thomas CF, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol*. avr 2007;5(4):298-308.
43. Wyder MA, Rasch EM, Kaneshiro ES. Assessment of *Pneumocystis carinii* DNA content. *J Eukaryot Microbiol*. oct 1994;41(5):120S.
44. Matsumoto Y, Yoshida Y. Sporogony in *Pneumocystis carinii*: synaptonemal complexes and meiotic nuclear divisions observed in precysts. *J Protozool*. août 1984;31(3):420-8.
45. Douglas CM. Fungal beta(1,3)-D-glucan synthesis. *Med Mycol*. 2001;39 Suppl 1:55-66.
46. Vassallo R, Standing JE, Limper AH. Isolated *Pneumocystis carinii* cell wall glucan provokes lower respiratory tract inflammatory responses. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 avr 2000;164(7):3755-63.
47. Gigliotti F. Host species-specific antigenic variation of a mannosylated surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii*. *J Infect Dis*. févr 1992;165(2):329-36.
48. Kovacs JA, Halpern JL, Lundgren B, Swan JC, Parrillo JE, Masur H. Monoclonal antibodies to *Pneumocystis carinii*: identification of specific antigens and characterization of antigenic differences between rat and human isolates. *J Infect Dis*. janv 1989;159(1):60-70.
49. Schildgen V, Mai S, Khalfaoui S, Lüsebrink J, Pieper M, Tillmann RL, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* Can Be Productively Cultured in Differentiated CuFi-8 Airway Cells. *mBio* [Internet]. 1 juill 2014 [cité 28 mars 2020];5(3). Disponible sur: <https://mbio.asm.org/content/5/3/e01186-14>
50. Skalski JH, Kottom TJ, Limper AH. Pathobiology of *Pneumocystis pneumonia*: life cycle, cell wall and cell signal transduction. *FEMS Yeast Res*. sept 2015;15(6).
51. Guttler R, Singer PA, Axline SG, Greaves TS, McGill JJ. *Pneumocystis carinii* thyroiditis. Report of three cases and review of the literature. *Arch Intern Med*. 8 févr 1993;153(3):393-6.
52. Chary-Reddy S, Graves DC. Identification of extrapulmonary *Pneumocystis carinii* in immunocompromised rats by PCR. *J Clin Microbiol*. juill 1996;34(7):1660-5.
53. Richardson JD, Queener SF, Bartlett M, Smith J. Binary fission of *Pneumocystis carinii* trophozoites grown in vitro. *J Protozool*. févr 1989;36(1):27S-29S.
54. Hauser PM, Cushion MT. Is sex necessary for the proliferation and transmission of *Pneumocystis*? *PLoS Pathog* [Internet]. 6 déc 2018 [cité 28 mars 2020];14(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283344/>

55. Vossen ME, Beckers PJ, Meuwissen JH, Stadhouders AM. Developmental biology of *Pneumocystis carinii*, and alternative view on the life cycle of the parasite. *Z Parasitenkd Berl Ger.* 20 avr 1978;55(2):101-18.
56. Aliouat-Denis C-M, Martinez A, Aliouat EM, Pottier M, Gantois N, Dei-Cas E. The *Pneumocystis* life cycle. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* mai 2009;104(3):419-26.
57. Cushion MT, Ruffolo JJ, Walzer PD. Analysis of the developmental stages of *Pneumocystis carinii*, in vitro. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* mars 1988;58(3):324-31.
58. CDC - DPDx - *Pneumocystis* [Internet]. 2019 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/dpdx/pneumocystis/index.html>
59. Smulian AG, Sesterhenn T, Tanaka R, Cushion MT. The ste3 pheromone receptor gene of *Pneumocystis carinii* is surrounded by a cluster of signal transduction genes. *Genetics.* mars 2001;157(3):991-1002.
60. *Pneumocystis carinii* Exhibits a Conserved Meiotic Control Pathway [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2223646/>
61. Almeida JMGCF, Cissé OH, Fonseca Á, Pagni M, Hauser PM. Comparative genomics suggests primary homothallism of *Pneumocystis* species. *mBio.* 13 janv 2015;6(1).
62. Expression and Immunostaining Analyses Suggest that *Pneumocystis* Primary Homothallism Involves Trophic Cells Displaying Both Plus and Minus Pheromone Receptors | *mBio* [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://mbio.asm.org/content/10/4/e01145-19>
63. Richard S, Almeida JMGCF, Cissé OH, Luraschi A, Nielsen O, Pagni M, *et al.* Functional and Expression Analyses of the *Pneumocystis* MAT Genes Suggest Obligate Sexuality through Primary Homothallism within Host Lungs. *mBio.* 20 2018;9(1).
64. Keely SP, Renauld H, Wakefield AE, Cushion MT, Smulian AG, Fosker N, *et al.* Gene arrays at *Pneumocystis carinii* telomeres. *Genetics.* août 2005;170(4):1589-600.
65. Stringer JR, Cushion MT. The genome of *Pneumocystis carinii*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* sept 1998;22(1-2):15-26.
66. Thomas CF, Leof EB, Limper AH. Analysis of *Pneumocystis carinii* introns. *Infect Immun.* nov 1999;67(11):6157-60.
67. Stringer JR, Keely SP. Genetics of Surface Antigen Expression in *Pneumocystis carinii*. *Infect Immun.* févr 2001;69(2):627-39.
68. Kovacs JA, Powell F, Edman JC, Lundgren B, Martinez A, Drew B, *et al.* Multiple genes encode the major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii*. *J Biol Chem.* 15 mars 1993;268(8):6034-40.
69. Linke MJ, Smulian AG, Stringer JR, Walzer PD. Characterization of multiple unique cDNAs encoding the major surface glycoprotein of rat-derived *Pneumocystis carinii*. *Parasitol Res.* 1994;80(6):478-86.
70. Keely SP, Stringer JR. Sequence diversity of transcripts from *Pneumocystis carinii* gene families MSR and PRT1. *J Eukaryot Microbiol.* 2003;50 Suppl:627-8.
71. Lugli EB, Allen AG, Wakefield AE. A *Pneumocystis carinii* multi-gene family with homology to subtilisin-like serine proteases. *Microbiol Read Engl.* juill 1997;143 (Pt 7):2223-36.
72. Kutty G, Kovacs JA. A Single-Copy Gene Encodes Kex1, a Serine Endoprotease of *Pneumocystis jirovecii*. *Infect Immun.* janv 2003;71(1):571-4.
73. Ambrose HE, Keely SP, Aliouat EM, Dei-Cas E, Wakefield AE, Miller RF, *et al.* Expression and complexity of the PRT1 multigene family of *Pneumocystis carinii*. *Microbiol Read Engl.* févr 2004;150(Pt 2):293-300.

74. Russian DA, Andrawis-Sorial V, Goheen MP, Edman JC, Vogel P, Turner RE, *et al.* Characterization of a multicopy family of genes encoding a surface-expressed serine endoprotease in rat *Pneumocystis carinii*. Proc Assoc Am Physicians. août 1999;111(4):347-56.
75. Stringer JR. Antigenic variation in *Pneumocystis*. J Eukaryot Microbiol. févr 2007;54(1):8-13.
76. Kottom TJ, Limper AH. Cell wall assembly by *Pneumocystis carinii*. Evidence for a unique gsc-1 subunit mediating *beta* -1,3-glucan deposition. J Biol Chem. 22 déc 2000;275(51):40628-34.
77. Kottom TJ, Hebrink DM, Jenson PE, Gudmundsson G, Limper AH. Evidence for Proinflammatory β -1,6 Glucans in the *Pneumocystis carinii* cell wall. Infect Immun. juill 2015;83(7):2816-26.
78. Kottom TJ, Thomas CF, Limper AH. Characterization of *Pneumocystis carinii* PHR1, a pH-Regulated Gene Important for Cell Wall Integrity. J Bacteriol. déc 2001;183(23):6740-5.
79. Garner RE, Walker AN, Horst MN. Morphologic and biochemical studies of chitin expression in *Pneumocystis carinii*. J Protozool. déc 1991;38(6):12S-14S.
80. Villegas LR, Kottom TJ, Limper AH. Chitinases in *Pneumocystis carinii* pneumonia. Med Microbiol Immunol (Berl). août 2012;201(3):337-48.
81. Kottom TJ, Limper AH. *Pneumocystis carinii* cell wall biosynthesis kinase gene CBK1 is an environmentally responsive gene that complements cell wall defects of cbk-deficient yeast. Infect Immun. août 2004;72(8):4628-36.
82. Kottom TJ, Hebrink DM, Jenson PE, Ramirez-Prado JH, Limper AH. Characterization of N-Acetylglucosamine Biosynthesis in *Pneumocystis* species. A New Potential Target for Therapy. Am J Respir Cell Mol Biol. févr 2017;56(2):213-22.
83. Thomas CF, Anders RA, Gustafson MP, Leof EB, Limper AH. *Pneumocystis carinii* contains a functional cell-division-cycle Cdc2 homologue. Am J Respir Cell Mol Biol. mars 1998;18(3):297-306.
84. Fisher D, Nurse P. Cyclins of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. Semin Cell Biol. avr 1995;6(2):73-8.
85. Kottom TJ, Thomas CF, Mubarak KK, Leof EB, Limper AH. *Pneumocystis carinii* uses a functional cdc13 B-type cyclin complex during its life cycle. Am J Respir Cell Mol Biol. juin 2000;22(6):722-31.
86. Gustafson MP, Limper AH, Leof EB. Characterization of the Cdc25 phosphatase in *Pneumocystis carinii*. J Eukaryot Microbiol. oct 1999;46(5):129S.
87. Gustafson MP, Thomas CF, Rusnak F, Limper AH, Leof EB. Differential regulation of growth and checkpoint control mediated by a Cdc25 mitotic phosphatase from *Pneumocystis carinii*. J Biol Chem. 5 janv 2001;276(1):835-43.
88. Chen C-C, Carson JJ, Feser J, Tamburini B, Zabaronick S, Linger J, *et al.* Acetylated lysine 56 on histone H3 drives chromatin assembly after repair and signals for the completion of repair. Cell. 25 juill 2008;134(2):231-43.
89. Han J, Zhou H, Horazdovsky B, Zhang K, Xu R-M, Zhang Z. Rtt109 acetylates histone H3 lysine 56 and functions in DNA replication. Science. 2 févr 2007;315(5812):653-5.
90. Kottom TJ, Han J, Zhang Z, Limper AH. *Pneumocystis carinii* expresses an active Rtt109 histone acetyltransferase. Am J Respir Cell Mol Biol. juin 2011;44(6):768-76.
91. Dahlin JL, Kottom T, Han J, Zhou H, Walters MA, Zhang Z, *et al.* *Pneumocystis*

- jirovecii* Rtt109, a novel drug target for *Pneumocystis* pneumonia in immunosuppressed humans. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2014;58(7):3650-9.
92. Pupaibool J, Kottom TJ, Bouchonville K, Limper AH. Characterization of the *Pneumocystis carinii* histone acetyltransferase chaperone proteins PcAsf1 and PcVps75. *Infect Immun.* juin 2013;81(6):2268-75.
 93. Chen Y, Zhang Y, Ye H, Dou Y, Lu D, Li X, *et al.* Structural basis for the acetylation of histone H3K9 and H3K27 mediated by the histone chaperone Vps75 in *Pneumocystis carinii*. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:14.
 94. Gustin MC, Albertyn J, Alexander M, Davenport K. MAP kinase pathways in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* déc 1998;62(4):1264-300.
 95. Smulian AG, Ryan M, Staben C, Cushion M. Signal transduction in *Pneumocystis carinii*: characterization of the genes (pcg1) encoding the alpha subunit of the G protein (PCG1) of *Pneumocystis carinii carinii* and *Pneumocystis carinii ratti*. *Infect Immun.* mars 1996;64(3):691-701.
 96. Baasiri RA, Lu X, Rowley PS, Turner GE, Borkovich KA. Overlapping functions for two G protein alpha subunits in *Neurospora crassa*. *Genetics.* sept 1997;147(1):137-45.
 97. Obara T, Nakafuku M, Yamamoto M, Kaziro Y. Isolation and characterization of a gene encoding a G-protein alpha subunit from *Schizosaccharomyces pombe*: involvement in mating and sporulation pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 juill 1991;88(13):5877-81.
 98. Neves SR, Ram PT, Iyengar R. G protein pathways. *Science.* 31 mai 2002;296(5573):1636-9.
 99. Segers GC, Nuss DL. Constitutively activated Galpha negatively regulates virulence, reproduction and hydrophobin gene expression in the chestnut blight fungus *Cryphonectria parasitica*. *Fungal Genet Biol FG B.* mars 2003;38(2):198-208.
 100. Krajicek BJ, Kottom TJ, Villegas L, Limper AH. Characterization of the PcCdc42 small G protein from *Pneumocystis carinii*, which interacts with the PcSte20 life cycle regulatory kinase. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* févr 2010;298(2):L252-60.
 101. Thomas CF, Kottom TJ, Leaf EB, Limper AH. Characterization of a mitogen-activated protein kinase from *Pneumocystis carinii*. *Am J Physiol.* 1998;275(1):L193-199.
 102. Bardwell L, Cook JG, Inouye CJ, Thorner J. Signal propagation and regulation in the mating pheromone response pathway of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Dev Biol.* déc 1994;166(2):363-79.
 103. Vohra PK, Puri V, Thomas CF. Complementation and characterization of the *Pneumocystis carinii* MAPK, PCM. *FEBS Lett.* 11 sept 2003;551(1-3):139-46.
 104. Vohra PK, Park JG, Sanyal B, Thomas CF. Expression analysis of PCSTE3, a putative pheromone receptor from the lung pathogenic fungus *Pneumocystis carinii*. *Biochem Biophys Res Commun.* 18 juin 2004;319(1):193-9.
 105. Xu JR. Map kinases in fungal pathogens. *Fungal Genet Biol FG B.* déc 2000;31(3):137-52.
 106. Walzer PD, Schultz MG, Western KA, Robbins JF. *Pneumocystis carinii* pneumonia and primary immune deficiency diseases. *Natl Cancer Inst Monogr.* oct 1976;43:65-74.
 107. Thomas CF, Vohra PK, Park JG, Puri V, Limper AH, Kottom TJ. *Pneumocystis carinii* BCK1 functions in a mitogen-activated protein kinase cascade regulating fungal cell-wall assembly. *FEBS Lett.* 31 juill 2003;548(1-3):59-68.
 108. Fox D, Smulian AG. Mitogen-activated protein kinase Mkp1 of *Pneumocystis carinii* complements the slt2Delta defect in the cell integrity pathway of *Saccharomyces cerevisiae*.

Mol Microbiol. nov 1999;34(3):451-62.

109. 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. nov 1989;140(5):1204-9.

110. O’Riordan DM, Standing JE, Limper AH. *Pneumocystis carinii* glycoprotein A binds macrophage mannose receptors. Infect Immun. mars 1995;63(3):779-84.

111. Ezekowitz RA, Williams DJ, Koziel H, Armstrong MY, Warner A, Richards FF, *et al.* Uptake of *Pneumocystis carinii* mediated by the macrophage mannose receptor. Nature. 9 mai 1991;351(6322):155-8.

112. Steele C, Marrero L, Swain S, Harmsen AG, Zheng M, Brown GD, *et al.* Alveolar macrophage-mediated killing of *Pneumocystis carinii f. sp. muris* involves molecular recognition by the Dectin-1 *beta*-glucan receptor. J Exp Med. 1 déc 2003;198(11):1677-88.

113. Neese LW, Standing JE, Olson EJ, Castro M, Limper AH. Vitronectin, fibronectin, and gp120 antibody enhance macrophage release of TNF- α in response to *Pneumocystis carinii*. J Immunol Baltim Md 1950. 1 mai 1994;152(9):4549-56.

114. Limper AH, Hoyte JS, Standing JE. The role of alveolar macrophages in *Pneumocystis carinii* degradation and clearance from the lung. J Clin Invest. 1 mai 1997;99(9):2110-7.

115. Lasbury ME, Durant PJ, Ray CA, Tschang D, Schwendener R, Lee C-H. Suppression of Alveolar Macrophage Apoptosis Prolongs Survival of Rats and Mice with *Pneumocystis* Pneumonia. J Immunol. 1 juin 2006;176(11):6443-53.

116. Koziel H, Eichbaum Q, Kruskal BA, Pinkston P, Rogers RA, Armstrong MY, *et al.* Reduced binding and phagocytosis of *Pneumocystis carinii* by alveolar macrophages from persons infected with HIV-1 correlates with mannose receptor downregulation. J Clin Invest. 1 oct 1998;102(7):1332-44.

117. Otieno-Odhiambo P, Wasserman S, Hoving JC. The Contribution of Host Cells to *Pneumocystis* Immunity: An Update. Pathogens [Internet]. 19 avr 2019 [cité 9 avr 2020];8(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6631015/>

118. Carmona EM, Vassallo R, Vuk-Pavlovic Z, Standing JE, Kottom TJ, Limper AH. *Pneumocystis* cell wall *beta*-glucans induce dendritic cell costimulatory molecule expression and inflammatory activation through a Fas-Fas ligand mechanism. J Immunol Baltim Md 1950. 1 juill 2006;177(1):459-67.

119. Carmona EM, Kottom TJ, Hebrink DM, Moua T, Singh R-D, Pagano RE, *et al.* Glycosphingolipids Mediate *Pneumocystis* Cell Wall β -Glucan Activation of the IL-23/IL-17 Axis in Human Dendritic Cells. Am J Respir Cell Mol Biol. juill 2012;47(1):50-9.

120. Sassi M, Kutty G, Ferreyra GA, Bishop LR, Liu Y, Qiu J, *et al.* The Major Surface Glycoprotein of *Pneumocystis murina* Does Not Activate Dendritic Cells. J Infect Dis. 05 2018;218(10):1631-40.

121. Benfield TL, Lundgren B, Levine SJ, Kronborg G, Shelhamer JH, Lundgren JD. The major surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* induces release and gene expression of interleukin-8 and tumor necrosis factor *alpha* in monocytes. Infect Immun. nov 1997;65(11):4790-4.

122. Hahn PY, Evans SE, Kottom TJ, Standing JE, Pagano RE, Limper AH. *Pneumocystis carinii* cell wall *beta*-glucan induces release of macrophage inflammatory protein-2 from alveolar epithelial cells via a lactosylceramide-mediated mechanism. J Biol Chem. 17 janv 2003;278(3):2043-50.

123. Lebron F, Vassallo R, Puri V, Limper AH. *Pneumocystis carinii* cell wall *beta*-glucans initiate macrophage inflammatory responses through NF-*kappa*B activation. J Biol Chem. 4

juill 2003;278(27):25001-8.

124. McCann F, Carmona E, Puri V, Pagano RE, Limper AH. Macrophage internalization of fungal *beta*-glucans is not necessary for initiation of related inflammatory responses. *Infect Immun.* oct 2005;73(10):6340-9.

125. Vetvicka V, Thornton BP, Ross GD. Soluble *beta*-glucan polysaccharide binding to the lectin site of neutrophil or natural killer cell complement receptor type 3 (CD11b/CD18) generates a primed state of the receptor capable of mediating cytotoxicity of iC3b-opsonized target cells. *J Clin Invest.* 1 juill 1996;98(1):50-61.

126. Brown GD, Gordon S. Immune recognition. A new receptor for *beta*-glucans. *Nature.* 6 sept 2001;413(6851):36-7.

127. Evans SE, Hahn PY, McCann F, Kottom TJ, Pavlovic' ZV, Limper AH. *Pneumocystis* Cell Wall β -Glucans Stimulate Alveolar Epithelial Cell Chemokine Generation through Nuclear Factor- κ B-Dependent Mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol.* juin 2005;32(6):490-7.

128. Zhang C, Wang S-H, Lasbury ME, Tschang D, Liao C-P, Durant PJ, *et al.* Toll-Like Receptor 2 Mediates Alveolar Macrophage Response to *Pneumocystis murina*. *Infect Immun.* mars 2006;74(3):1857-64.

129. Vassallo R, Kottom TJ, Standing JE, Limper AH. Vitronectin and fibronectin function as glucan binding proteins augmenting macrophage responses to *Pneumocystis carinii*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* août 2001;25(2):203-11.

130. Saijo S, Fujikado N, Furuta T, Chung S, Kotaki H, Seki K, *et al.* Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nat Immunol.* janv 2007;8(1):39-46.

131. Chen W, Havell EA, Harmsen AG. Importance of endogenous tumor necrosis factor *alpha* and *gamma* interferon in host resistance against *Pneumocystis carinii* infection. *Infect Immun.* avr 1992;60(4):1279-84.

132. Kolls JK, Lei D, Vazquez C, Odom G, Summer WR, Nelson S, *et al.* Exacerbation of murine *Pneumocystis carinii* infection by adenoviral-mediated gene transfer of a TNF inhibitor. *Am J Respir Cell Mol Biol.* févr 1997;16(2):112-8.

133. McAllister F, Ruan S, Steele C, Zheng M, McKinley L, Ulrich L, *et al.* CXCR3 and IFN Protein-10 in *Pneumocystis* Pneumonia. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 août 2006;177(3):1846-54.

134. Benfield TL, Vestbo J, Junge J, Nielsen TL, Jensen AB, Lundgren JD. Prognostic value of interleukin-8 in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1995;151(4):1058-62.

135. 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.* oct 2004;72(10):5722-32.

136. Swain SD, Meissner NN, Harmsen AG. CD8 T Cells Modulate CD4 T-Cell and Eosinophil-Mediated Pulmonary Pathology in *Pneumocystis* Pneumonia in B-Cell-Deficient Mice. *Am J Pathol.* févr 2006;168(2):466-75.

137. Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med.* 18 janv 1990;322(3):161-5.

138. Shellito J, Suzara VV, Blumenfeld W, Beck JM, Steger HJ, Ermak TH. A new model of *Pneumocystis carinii* infection in mice selectively depleted of helper T lymphocytes. *J Clin*

Invest. mai 1990;85(5):1686-93.

139. Roths JB, Marshall JD, Allen RD, Carlson GA, Sidman CL. Spontaneous *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunodeficient mutant scid mice. Natural history and pathobiology. Am J Pathol. mai 1990;136(5):1173-86.

140. Wright TW, Gigliotti F, Finkelstein JN, McBride JT, An CL, Harmsen AG. Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Clin Invest. 1 nov 1999;104(9):1307-17.

141. The life cycle stages of *Pneumocystis murina* have opposing effects on the immune response to this opportunistic, fungal pathogen. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572330/>

142. Harmsen AG, Stankiewicz M. Requirement for CD4+ cells in resistance to *Pneumocystis carinii* pneumonia in mice. J Exp Med. 1 sept 1990;172(3):937-45.

143. Jm B, Ag H. Lymphocytes in host defense against *Pneumocystis carinii*. Semin Respir Infect. 1 déc 1998;13(4):330-8.

144. Perez-Nazario N, Rangel-Moreno J, O'Reilly MA, Pasparakis M, Gigliotti F, Wright TW. Selective ablation of lung epithelial IKK2 impairs pulmonary Th17 responses and delays the clearance of *Pneumocystis*. J Immunol Baltim Md 1950. 1 nov 2013;191(9):4720-30.

145. Rudner XL, Happel KI, Young EA, Shellito JE. Interleukin-23 (IL-23)-IL-17 cytokine axis in murine *Pneumocystis carinii* infection. Infect Immun. juin 2007;75(6):3055-61.

146. Ripamonti C, Bishop LR, Kovacs JA. Pulmonary Interleukin-17-Positive Lymphocytes Increase during *Pneumocystis murina* Infection but Are Not Required for Clearance of *Pneumocystis*. Infect Immun. 2017;85(7).

147. Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, Dardalhon V, Awasthi A, Imitola J, *et al.* IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 4 août 2009;106(31):12885-90.

148. Elsegeiny W, Zheng M, Eddens T, Gallo RL, Dai G, Trevejo-Nunez G, *et al.* Murine models of *Pneumocystis* infection recapitulate human primary immune disorders. JCI Insight. 21 2018;3(12).

149. Kolls JK, Habetz S, Shean MK, Vazquez C, Brown JA, Lei D, *et al.* IFN- γ and CD8+ T cells restore host defenses against *Pneumocystis carinii* in mice depleted of CD4+ T cells. J Immunol Baltim Md 1950. 1 mars 1999;162(5):2890-4.

150. Wright TW, Johnston CJ, Harmsen AG, Finkelstein JN. Chemokine Gene Expression during *Pneumocystis carinii*-Driven Pulmonary Inflammation. Infect Immun. juill 1999;67(7):3452-60.

151. Beck JM, Warnock ML, Curtis JL, Sniezek MJ, Arraj-Peffer SM, Kaltreider HB, *et al.* Inflammatory responses to *Pneumocystis carinii* in mice selectively depleted of helper T lymphocytes. Am J Respir Cell Mol Biol. août 1991;5(2):186-97.

152. Role of Type I IFNs in Pulmonary Complications of *Pneumocystis murina* Infection | The Journal of Immunology [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.jimmunol.org/content/174/9/5462.short>

153. Myers RC, Dunaway CW, Nelson MP, Trevor JL, Morris A, Steele C. STAT4-dependent and -independent Th2 responses correlate with protective immunity against lung infection with *Pneumocystis murina*. J Immunol Baltim Md 1950. 15 juin 2013;190(12):6287-94.

154. Eddens T, Elsegeiny W, Nelson MP, Horne W, Campfield BT, Steele C, *et al.* Eosinophils Contribute to Early Clearance of *Pneumocystis murina* Infection. J Immunol Baltim Md 1950. 1 juill 2015;195(1):185-93.

155. Eddens T, Campfield BT, Serody K, Manni ML, Horne W, Elsegeiny W, *et al.* A Novel CD4+ T Cell-Dependent Murine Model of *Pneumocystis*-driven Asthma-like Pathology. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2016;194(7):807-20.
156. Iturra PA, Rojas DA, Pérez FJ, Méndez A, Ponce CA, Bonilla P, *et al.* Progression of Type 2 Helper T Cell-Type Inflammation and Airway Remodeling in a Rodent Model of Naturally Acquired Subclinical Primary *Pneumocystis* Infection. *Am J Pathol.* 2018;188(2):417-31.
157. Vargas SL, Ponce CA, Gallo M, Pérez F, Astorga J-F, Bustamante R, *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.* janv 2013;56(2):171-9.
158. Rojas DA, Iturra PA, Méndez A, Ponce CA, Bustamante R, Gallo M, *et al.* Increase in secreted airway mucins and partial Muc5b STAT6/FoxA2 regulation during *Pneumocystis* primary infection. *Sci Rep.* 14 2019;9(1):2078.
159. McAllister F, Mc Allister F, Steele C, Zheng M, Young E, Shellito JE, *et al.* T cytotoxic-1 CD8+ T cells are effector cells against *Pneumocystis* in mice. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 janv 2004;172(2):1132-8.
160. Ruan S, Samuelson DR, Assouline B, Morre M, Shellito JE. Treatment with Interleukin-7 Restores Host Defense against *Pneumocystis* in CD4+ T-Lymphocyte-Depleted Mice. *Infect Immun.* 2016;84(1):108-19.
161. Gigliotti F, Crow EL, Bhagwat SP, Wright TW. Sensitized CD8+ T cells fail to control organism burden but accelerate the onset of lung injury during *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infect Immun.* nov 2006;74(11):6310-6.
162. Beck JM, Preston AM, Wagner JG, Wilcoxon SE, Hossler P, Meshnick SR, *et al.* Interaction of rat *Pneumocystis carinii* and rat alveolar epithelial cells *in vitro*. *Am J Physiol.* 1998;275(1):L118-125.
163. Beck JM, Preston AM, Wilcoxon SE, Morris SB, White ES, Paine R. *Pneumocystis* Pneumonia Increases the Susceptibility of Mice to Sublethal Hyperoxia. *Infect Immun.* oct 2003;71(10):5970-8.
164. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 1993;17 Suppl 2:S416-422.
165. Bhagwat SP, Gigliotti F, Xu H, Wright TW. Contribution of T cell subsets to the pathophysiology of *Pneumocystis*-related immunorestitution disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* déc 2006;291(6):L1256-1266.
166. Lund FE, Schuer K, Hollifield M, Randall TD, Garvy BA. Clearance of *Pneumocystis carinii* in mice is dependent on B cells but not on *P. carinii*-specific antibody. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 août 2003;171(3):1423-30.
167. Lund FE, Hollifield M, Schuer K, Lines JL, Randall TD, Garvy BA. B cells are required for generation of protective effector and memory CD4 cells in response to *Pneumocystis* lung infection. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 2006;176(10):6147-54.
168. Marcotte H, Levesque D, Delanay K, Bourgeault A, de la Durantaye R, Brochu S, *et al.* *Pneumocystis carinii* infection in transgenic B cell-deficient mice. *J Infect Dis.* avr 1996;173(4):1034-7.
169. Kolls JK. An Emerging Role of B Cell Immunity in Susceptibility to *Pneumocystis* Pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;56(3):279-80.
170. Opatá MM, Hollifield ML, Lund FE, Randall TD, Dunn R, Garvy BA, *et al.* B Lymphocytes Are Required during the Early Priming of CD4+ T Cells for Clearance of

- Pneumocystis* Infection in mice. J Immunol Baltim Md 1950. 15 juill 2015;195(2):611-20.
171. Rapaka RR, Ricks DM, Alcorn JF, Chen K, Khader SA, Zheng M, *et al.* Conserved natural IgM antibodies mediate innate and adaptive immunity against the opportunistic fungus *Pneumocystis murina*. J Exp Med. 20 déc 2010;207(13):2907-19.
172. Elsegeiny W, Eddens T, Chen K, Kolls JK. Anti-CD20 antibody therapy and susceptibility to *Pneumocystis* pneumonia. Infect Immun. mai 2015;83(5):2043-52.
173. Rong H-M, Li T, Zhang C, Wang D, Hu Y, Zhai K, *et al.* IL-10-producing B cells regulate Th1/Th17-cell immune responses in *Pneumocystis* pneumonia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 01 2019;316(1):L291-301.
174. Walzer PD. Attachment of microbes to host cells: relevance of *Pneumocystis carinii*. Lab Invest J Tech Methods Pathol. juin 1986;54(6):589-92.
175. Limper AH, Standing JE, Hoffman OA, Castro M, Neese LW. Vitronectin binds to *Pneumocystis carinii* and mediates organism attachment to cultured lung epithelial cells. Infect Immun. oct 1993;61(10):4302-9.
176. Benfield TL, Prentø P, Junge J, Vestbo J, Lundgren JD. Alveolar damage in AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. Chest. mai 1997;111(5):1193-9.
177. Limper AH, Edens M, Anders RA, Leof EB. *Pneumocystis carinii* inhibits cyclin-dependent kinase activity in lung epithelial cells. J Clin Invest. 1 mars 1998;101(5):1148-55.
178. Zimmerman PE, Voelker DR, McCormack FX, Paulsrud JR, Martin WJ. 120-kD surface glycoprotein of *Pneumocystis carinii* is a ligand for surfactant protein A. J Clin Invest. janv 1992;89(1):143-9.
179. Williams MD, Wright JR, March KL, Martin WJ. Human surfactant protein A enhances attachment of *Pneumocystis carinii* to rat alveolar macrophages. Am J Respir Cell Mol Biol. mars 1996;14(3):232-8.
180. Koziel H, Phelps DS, Fishman JA, Armstrong MY, Richards FF, Rose RM. Surfactant protein-A reduces binding and phagocytosis of *Pneumocystis carinii* by human alveolar macrophages in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol. juin 1998;18(6):834-43.
181. Yong S-J, Vuk-Pavlovic Z, Standing JE, Crouch EC, Limper AH. Surfactant Protein D-Mediated Aggregation of *Pneumocystis carinii* Impairs Phagocytosis by Alveolar Macrophages. Infect Immun. avr 2003;71(4):1662-71.
182. Hoving JC. *Pneumocystis* and interactions with host immune receptors. PLoS Pathog. 2018;14(2):e1006807.
183. Swain SD, Lee SJ, Nussenzweig MC, Harmsen AG. Absence of the macrophage mannose receptor in mice does not increase susceptibility to *Pneumocystis carinii* infection in vivo. Infect Immun. nov 2003;71(11):6213-21.
184. Wells CA, Salvage-Jones JA, Li X, Hitchens K, Butcher S, Murray RZ, *et al.* The macrophage-inducible C-type lectin, mincle, is an essential component of the innate immune response to *Candida albicans*. J Immunol Baltim Md 1950. 1 juin 2008;180(11):7404-13.
185. Yamasaki S, Matsumoto M, Takeuchi O, Matsuzawa T, Ishikawa E, Sakuma M, *et al.* C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, *Malassezia*. Proc Natl Acad Sci U S A. 10 févr 2009;106(6):1897-902.
186. Kottom TJ, Hebrink DM, Jenson PE, Nandakumar V, Wüthrich M, Wang H, *et al.* The Interaction of *Pneumocystis* with the C-Type Lectin Receptor Mincle Exerts a Significant Role in Host Defense Against Infection. J Immunol Baltim Md 1950. 1 mai 2017;198(9):3515-25.
187. Sousa M da G, Reid DM, Schweighoffer E, Tybulewicz V, Ruland J, Langhorne J, *et*

- al. Restoration of pattern recognition receptor costimulation to treat chromoblastomycosis, a chronic fungal infection of the skin. *Cell Host Microbe*. 19 mai 2011;9(5):436-43.
188. Wevers BA, Kaptein TM, Zijlstra-Willems EM, Theelen B, Boekhout T, Geijtenbeek TBH, *et al.* Fungal engagement of the C-type lectin mincle suppresses dectin-1-induced antifungal immunity. *Cell Host Microbe*. 9 avr 2014;15(4):494-505.
189. Wüthrich M, Wang H, Li M, Lerksuthirat T, Hardison SE, Brown GD, *et al.* *Fonsecaea pedrosoi*-induced Th17-cell differentiation in mice is fostered by Dectin-2 and suppressed by Mincle recognition. *Eur J Immunol*. sept 2015;45(9):2542-52.
190. Kottom TJ, Hebrink DM, Jenson PE, Marsolek PL, Wüthrich M, Wang H, *et al.* Dectin-2 Is a C-Type Lectin Receptor that Recognizes *Pneumocystis* and Participates in Innate Immune Responses. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(2):232-40.
191. Bello-Irizarry SN, Wang J, Johnston CJ, Gigliotti F, Wright TW. MyD88 signaling regulates both host defense and immunopathogenesis during *Pneumocystis* infection. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 janv 2014;192(1):282-92.
192. Ripamonti C, Bishop LR, Yang J, Lempicki RA, Kovacs JA. Clearance of *Pneumocystis murina* infection is not dependent on MyD88. *Microbes Infect Inst Pasteur*. juin 2014;16(6):522-7.
193. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis spp.* *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 13 juin 2018 [cité 29 mars 2020];31(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056843/>
194. Latouche S, Olsson M, Polack B, Brun-Pascaud M, Bernard C, Roux P. Detection of *Pneumocystis carinii f. sp.* in air samples collected in animal rooms. *J Eukaryot Microbiol*. déc 1997;44(6):46S-47S.
195. Philippe L, Rene C, Guillot J, Berthalemy M, Polack B, Laine V, *et al.* Impaction versus filtration for the detection of *Pneumocystis carinii* DNA in air. *J Eukaryot Microbiol*. oct 1999;46(5):94S.
196. Fréal E, Valade S, Guigue N, Hamane S, Chabé M, Le Gal S, *et al.* Diffusion of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis* colonization: frequency and putative risk factors. *Med Mycol*. 1 juill 2017;55(5):568-72.
197. Chin K, Luttrell TD, Roe JD, Shadzi S, Wyder MA, Kaneshiro ES. Putative *Pneumocystis* dormant forms outside the mammalian host, and long-term culture derived from them: initial characterizations. *J Eukaryot Microbiol*. oct 1999;46(5):95S-99S.
198. Kaneshiro ES, Maiorano JN. Survival and infectivity of *Pneumocystis carinii* outside the mammalian host. *J Eukaryot Microbiol*. oct 1996;43(5):35S.
199. Latouch S, Totet A, Lacube P, Bolognini J, Nevez G, Roux P. Development of an RT-PCR on the heat shock protein 70 gene for viability detection of *Pneumocystis carinii f. sp. hominis* in patients with pneumocystosis and in air sample. *J Eukaryot Microbiol*. 2001;Suppl:176S-177S.
200. Maher NH, Vermund SH, Welsh DA, Dillon HK, Awooda A, Unnasch TR. Development and characterization of a molecular viability assay for *Pneumocystis carinii f. sp. hominis*. *J Infect Dis*. 15 juin 2001;183(12):1825-7.
201. Casanova-Cardiel L, Leibowitz MJ. Presence of *Pneumocystis carinii* DNA in pond water. *J Eukaryot Microbiol*. déc 1997;44(6):28S.
202. Hughes WT. Natural mode of acquisition for de novo infection with *Pneumocystis carinii*. *J Infect Dis*. juin 1982;145(6):842-8.
203. Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S. Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: *P. jirovecii* is contagious to

- the susceptible host. *Transplantation*. 15 août 2009;88(3):380-5.
204. Navin TR, Rimland D, Lennox JL, Jernigan J, Cetron M, Hightower A, *et al.* Risk factors for community-acquired pneumonia among persons infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. janv 2000;181(1):158-64.
205. Hughes WT, Bartley DL, Smith BM. A natural source of infection due to *Pneumocystis carinii*. *J Infect Dis*. mars 1983;147(3):595.
206. Cushion MT, Linke MJ, Ashbaugh A, Sesterhenn T, Collins MS, Lynch K, *et al.* Echinocandin treatment of *Pneumocystis* pneumonia in rodent models depletes cysts leaving trophic burdens that cannot transmit the infection. *PloS One*. 29 janv 2010;5(1):e8524.
207. Martinez A, Halliez MCM, Aliouat EM, Chabé M, Standaert-Vitse A, Fréalle E, *et al.* Growth and airborne transmission of cell-sorted life cycle stages of *Pneumocystis carinii*. *PloS One*. 2013;8(11):e79958.
208. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, Lucet J-C, Nevez G, Garin YJF, *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*. 1 août 2010;51(3):259-65.
209. Chabé M, Dei-Cas E, Creusy C, Fleurisse L, Respaldiza N, Camus D, *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*. févr 2004;23(2):89-97.
210. Gigliotti F, Harmsen AG, Wright TW. Characterization of transmission of *Pneumocystis carinii f. sp. muris* through immunocompetent BALB/c mice. *Infect Immun*. juill 2003;71(7):3852-6.
211. Khalife S, Chabé M, Gantois N, Audebert C, Pottier M, Hlais S, *et al.* Relationship Between *Pneumocystis carinii* Burden and the Degree of Host Immunosuppression in an Airborne Transmission Experimental Model. *J Eukaryot Microbiol*. 2016;63(3):309-17.
212. An CL, Gigliotti F, Harmsen AG. Exposure of immunocompetent adult mice to *Pneumocystis carinii f. sp. muris* by cohousing: growth of *P. carinii f. sp. muris* and host immune response. *Infect Immun*. avr 2003;71(4):2065-70.
213. Calderón EJ. *Pneumocystis* Infection: Seeing beyond the Tip of the Iceberg. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2010;50(3):354-6.
214. Cushion MT. Are Members of the Fungal Genus *Pneumocystis* (a) Commensals; (b) Opportunists; (c) Pathogens; or (d) All of the Above? *PLoS Pathog* [Internet]. 23 sept 2010 [cité 16 avr 2020];6(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944789/>
215. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and Its Role in Disease. *Clin Microbiol Rev*. avr 2012;25(2):297-317.
216. Icenhour CR, Rebholz SL, Collins MS, Cushion MT. Widespread occurrence of *Pneumocystis carinii* in commercial rat colonies detected using targeted PCR and oral swabs. *J Clin Microbiol*. oct 2001;39(10):3437-41.
217. Demanche C, Wanert F, Barthélemy M, Mathieu J, Durand-Joly I, Dei-Cas E, *et al.* Molecular and serological evidence of *Pneumocystis* circulation in a social organization of healthy macaques (*Macaca fascicularis*). *Microbiol Read Engl*. sept 2005;151(Pt 9):3117-25.
218. Beard CB, Fox MR, Lawrence GG, Guarner J, Hanzlick RL, Huang L, *et al.* Genetic differences in *Pneumocystis* isolates recovered from immunocompetent infants and from adults with AIDS: Epidemiological Implications. *J Infect Dis*. 15 nov 2005;192(10):1815-8.
219. Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, Ulloa AV, Ponce CA, Cabrera CE, *et al.* Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants.

- Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mars 2001;32(6):855-61.
220. Vera C, Aguilar YA, Vélez LA, Rueda ZV. High transient colonization by *Pneumocystis jirovecii* between mothers and newborn. Eur J Pediatr. déc 2017;176(12):1619-27.
221. Respaldiza N, Medrano FJ, Medrano AC, Varela JM, de la Horra C, Montes-Cano M, *et al.* High seroprevalence of *Pneumocystis* infection in Spanish children. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. nov 2004;10(11):1029-31.
222. Wakefield AE, Stewart TJ, Moxon ER, Marsh K, Hopkin JM. Infection with *Pneumocystis carinii* is prevalent in healthy Gambian children. Trans R Soc Trop Med Hyg. déc 1990;84(6):800-2.
223. Nevez G, Totet A, Pautard JC, Raccurt C. *Pneumocystis carinii* detection using nested-PCR in nasopharyngeal aspirates of immunocompetent infants with bronchiolitis. J Eukaryot Microbiol. 2001;Suppl:122S-123S.
224. Kasolo F, Lishimpi K, Chintu C, Mwaba P, Mudenda V, Maswahu D, *et al.* Identification of *Pneumocystis carinii* DNA by polymerase chain reaction in necropsy lung samples from children dying of respiratory tract illnesses. J Pediatr. mars 2002;140(3):367-9.
225. Larsen HH, von Linstow M-L, Lundgren B, Høgh B, Westh H, Lundgren JD. Primary *Pneumocystis* Infection in Infants Hospitalized with Acute Respiratory Tract Infection. Emerg Infect Dis. janv 2007;13(1):66-72.
226. Vargas SL, Ponce CA, Gálvez P, Ibarra C, Haas EA, Chadwick AE, *et al.* *Pneumocystis* is not a direct cause of sudden infant death syndrome. Pediatr Infect Dis J. janv 2007;26(1):81-3.
227. Medrano FJ, Montes-Cano M, Conde M, de la Horra C, Respaldiza N, Gasch A, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* in General Population. Emerg Infect Dis. févr 2005;11(2):245-50.
228. Nevez G, Jounieaux V, Linas MD, Guyot K, Leophonte P, Massip P, *et al.* High frequency of *Pneumocystis carinii sp.f. hominis* colonization in HIV-negative patients. J Eukaryot Microbiol. déc 1997;44(6):36S.
229. Vargas SL, Pizarro P, López-Vieyra M, Neira-Avilés P, Bustamante R, Ponce CA. *Pneumocystis* colonization in older adults and diagnostic yield of single versus paired noninvasive respiratory sampling. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 févr 2010;50(3):e19-21.
230. Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, Vargas SL. *Pneumocystis* colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 févr 2010;50(3):347-53.
231. Vargas SL, Ponce CA, Sanchez CA, Ulloa AV, Bustamante R, Juarez G. Pregnancy and asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii*. Emerg Infect Dis. mai 2003;9(5):605-6.
232. Mekinian A, Durand-Joly I, Hatron P-Y, Moranne O, Denis G, Dei-Cas E, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients with systemic autoimmune diseases: prevalence, risk factors of colonization and outcome. Rheumatol Oxf Engl. mars 2011;50(3):569-77.
233. Maskell N, Waine D, Lindley A, Pepperell J, Wakefield A, Miller R, *et al.* Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. Thorax. juill 2003;58(7):594-7.
234. Detection of *Pneumocystis* DNA in samples from patients suspected of bacterial pneumonia--a case-control study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445330>
235. Wissmann G, Morilla R, Martín-Garrido I, Friaza V, Respaldiza N, Povedano J, *et al.*

- Pneumocystis jirovecii* colonization in patients treated with infliximab. Eur J Clin Invest. mars 2011;41(3):343-8.
236. Wissmann G, Varela JM, Calderón EJ. Prevention of *Pneumocystis* pneumonia in patients with inflammatory bowel disease based on the detection of *Pneumocystis* colonization. Inflamm Bowel Dis. déc 2008;14(12):1751-2.
237. Nevez G, Raccurt C, Jounieaux V, Dei-Cas E, Mazars E. Pneumocystosis versus pulmonary *Pneumocystis carinii* colonization in HIV-negative and HIV-positive patients. AIDS Lond Engl. 11 mars 1999;13(4):535-6.
238. Hauser PM, Bille J, Lass-Flörl C, Geltner C, Feldmesser M, Levi M, *et al.* Multicenter, prospective clinical evaluation of respiratory samples from subjects at risk for *Pneumocystis jirovecii* infection by use of a commercial real-time PCR assay. J Clin Microbiol. mai 2011;49(5):1872-8.
239. Morris A, Kingsley LA, Groner G, Lebedeva IP, Beard CB, Norris KA. Prevalence and clinical predictors of *Pneumocystis* colonization among HIV-infected men. AIDS Lond Engl. 26 mars 2004;18(5):793-8.
240. Huang L, Crothers K, Morris A, Groner G, Fox M, Turner JR, *et al.* *Pneumocystis* colonization in HIV-infected patients. J Eukaryot Microbiol. 2003;50 Suppl:616-7.
241. Leigh TR, Kangro HO, Gazzard BG, Jeffries DJ, Collins JV. DNA amplification by the polymerase chain reaction to detect sub-clinical *Pneumocystis carinii* colonization in HIV-positive and HIV-negative male homosexuals with and without respiratory symptoms. Respir Med. oct 1993;87(7):525-9.
242. Calderón EJ, Regordan C, Medrano FJ, Ollero M, Varela JM. *Pneumocystis carinii* infection in patients with chronic bronchial disease. Lancet Lond Engl. 6 avr 1996;347(9006):977.
243. Calderón E, de la Horra C, Medrano FJ, López-Suárez A, Montes-Cano MA, Respaldiza N, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* isolates with dihydropteroate synthase mutations in patients with chronic bronchitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. juill 2004;23(7):545-9.
244. Vidal S, de la Horra C, Martín J, Montes-Cano MA, Rodríguez E, Respaldiza N, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* colonisation in patients with interstitial lung disease. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. mars 2006;12(3):231-5.
245. Morris A, Scirba FC, Lebedeva IP, Githaiga A, Elliott WM, Hogg JC, *et al.* Association of chronic obstructive pulmonary disease severity and *Pneumocystis* colonization. Am J Respir Crit Care Med. 15 août 2004;170(4):408-13.
246. Morris A, Alexander T, Radhi S, Lucht L, Scirba FC, Kolls JK, *et al.* Airway obstruction is increased in pneumocystis-colonized human immunodeficiency virus-infected outpatients. J Clin Microbiol. nov 2009;47(11):3773-6.
247. Christensen PJ, Preston AM, Ling T, Du M, Fields WB, Curtis JL, *et al.* *Pneumocystis murina* infection and cigarette smoke exposure interact to cause increased organism burden, development of airspace enlargement, and pulmonary inflammation in mice. Infect Immun. août 2008;76(8):3481-90.
248. Shipley TW, Kling HM, Morris A, Patil S, Kristoff J, Guyach SE, *et al.* Persistent *Pneumocystis* colonization leads to the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a non-human primate model of AIDS. J Infect Dis. 15 juill 2010;202(2):302-12.
249. Alanio A, Gits-Muselli M, Guigue N, Desnos-Ollivier M, Calderon EJ, Di Cave D, *et al.* Diversity of *Pneumocystis jirovecii* Across Europe: A Multicentre Observational Study. EBioMedicine. 29 juin 2017;22:155-63.

250. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, *et al.* Current Epidemiology of *Pneumocystis* Pneumonia. *Emerg Infect Dis.* oct 2004;10(10):1713-20.
251. Alicia A. Haute Autorité de santé. 2017;90.
252. Hay JW, Osmond DH, Jacobson MA. Projecting the medical costs of AIDS and ARC in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1988;1(5):466-85.
253. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. *JAMA.* 26 févr 1988;259(8):1185-9.
254. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, *et al.* AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet Lond Engl.* 22 juill 2000;356(9226):291-6.
255. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, Kirk O, Gonzáles-Lahoz J, d'Arminio Monforte A, *et al.* Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. *Lancet Lond Engl.* 17 avr 1999;353(9161):1293-8.
256. Dankner WM, Lindsey JC, Levin MJ, Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol Teams 051, 128, 138, 144, 152, 179, 190, 220, 240, 245, 254, 300 and 327. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.* janv 2001;20(1):40-8.
257. Kattan M, Platzker A, Mellins RB, Schluchter MD, Chen XC, Peavy H, *et al.* Respiratory diseases in the first year of life in children born to HIV-1-infected women. *Pediatr Pulmonol.* avr 2001;31(4):267-76.
258. Magne D, Angoulvant A, Botterel F, Bouges-Michel C, Bougnoux M-E, Bouree P, *et al.* *Pneumocystosis*: a network survey in the Paris area 2003-2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mai 2011;30(5):673-5.
259. Pagano L, Caira M, Fianchi L. Pulmonary fungal infection with yeasts and *Pneumocystis* in patients with hematological malignancy. *Ann Med.* 2005;37(4):259-69.
260. De Armas Rodríguez Y, Wissmann G, Müller AL, Pederiva MA, Brum MC, Brackmann RL, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in developing countries. *Parasite J Société Fr Parasitol.* août 2011;18(3):219-28.
261. Wasserman S, Engel ME, Griesel R, Mendelson M. Burden of *Pneumocystis* pneumonia in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 09 2016;16:482.
262. Roux A, Gonzalez F, Roux M, Mehrad M, Menotti J, Zahar J-R, *et al.* Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect.* mai 2014;44(5):185-98.
263. Gangneux J-P, Bougnoux M-E, Hennequin C, Godet C, Chandenier J, Denning DW, *et al.* An estimation of burden of serious fungal infections in France. *J Mycol Medicales.* déc 2016;26(4):385-90.
264. López-Sánchez C, Falcó V, Burgos J, Navarro J, Martín MT, Curran A, *et al.* Epidemiology and long-term survival in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the HAART era: experience in a university hospital and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* mars 2015;94(12):e681.
265. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):e334-43.
266. Nakanjako D, Kiragga AN, Musick BS, Yiannoutsos CT, Wools-Kaloustian K, Diero

L, *et al.* Frequency and impact of suboptimal immune recovery on first-line antiretroviral therapy within the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS in East Africa. *AIDS Lond Engl.* 31 2016;30(12):1913-22.

267. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.

268. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardi E, *et al.* Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2010;51(5):611-9.

269. Russian DA, Levine SJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. *Am J Med Sci.* janv 2001;321(1):56-65.

270. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, *et al.* Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med.* déc 2014;127(12):1242.e11-17.

271. Hughes WT, Price RA, Kim H-K, Coburn TP, Grigsby D, Feldman S. *Pneumocystis carinii* pneumonitis in children with malignancies. *J Pediatr.* 1 mars 1973;82(3):404-15.

272. Siegel SE, Nesbit ME, Baehner R, Sather H, Hammond GD. Pneumonia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Dis Child* 1960. janv 1980;134(1):28-34.

273. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11972521>

274. Roblot F, Imbert S, Godet C, Kauffmann C, Ragot S, Le Moal G, *et al.* Risk factors analysis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(11-12):848-54.

275. Roblot F, Le Moal G, Kauffmann-Lacroix C, Bastides F, Boutoille D, Verdon R, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-negative patients: a prospective study with focus on immunosuppressive drugs and markers of immune impairment. *Scand J Infect Dis.* mars 2014;46(3):210-4.

276. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA.* 12 févr 1992;267(6):832-7.

277. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis spp.* in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* oct 2004;17(4):770-82, table of contents.

278. Matsumura Y, Shindo Y, Iinuma Y, Yamamoto M, Shirano M, Matsushima A, *et al.* Clinical characteristics of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV patients and prognostic factors including microbiological genotypes. *BMC Infect Dis.* 25 mars 2011;11:76.

279. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* oct 2012;97(10):1459-70.

280. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2379-85.

281. Sillaber C, Herrmann H, Bennett K, Rix U, Baumgartner C, Böhm A, *et al.* Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg

- daily. Eur J Clin Invest. déc 2009;39(12):1098-109.
282. Meyers JD, Pifer LL, Sale GE, Thomas ED. The value of *Pneumocystis carinii* antibody and antigen detection for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia after marrow transplantation. Am Rev Respir Dis. déc 1979;120(6):1283-7.
283. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: a review of ten years' experience. Rev Infect Dis. déc 1982;4(6):1119-32.
284. Williams KM, Ahn KW, Chen M, Aljurf MD, Agwu AL, Chen AR, *et al.* The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. Bone Marrow Transplant. avr 2016;51(4):573-80.
285. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, *et al.* Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. Bone Marrow Transplant. nov 2005;36(10):879-83.
286. Chen C-S, Boeckh M, Seidel K, Clark JG, Kansu E, Madtes DK, *et al.* Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. sept 2003;32(5):515-22.
287. Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. *Pneumocystis carinii* pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. sept 1992;10(3):267-72.
288. Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, Flowers ME, Crawford SW. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. déc 1999;29(6):1467-71.
289. Bjorklund A, Aschan J, Labopin M, Remberger M, Ringden O, Winiarski J, *et al.* Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. déc 2007;40(11):1055-62.
290. Henson JW, Jalaj JK, Walker RW, Stover DE, Fels AO. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with primary brain tumors. Arch Neurol. avr 1991;48(4):406-9.
291. Lee EH, Kim EY, Lee SH, Roh YH, Leem AY, Song JH, *et al.* Risk factors and clinical characteristics of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in lung cancer. Sci Rep. 14 févr 2019;9(1):1-8.
292. Schiff D. *Pneumocystis* pneumonia in brain tumor patients: risk factors and clinical features. J Neurooncol. mars 1996;27(3):235-40.
293. Duarte C, Gilbert D, Sheridan AD, PharmaD SDW, Lam ET. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients With Metastatic Prostate Cancer on Corticosteroids for Malignant Spinal Cord Compression: Two Case Reports and a Guideline Review. Oncol Williston Park N. 19 mars 2020;34(3).
294. Watanabe M, Aoki Y, Kurata H, Tanaka K. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient with stage IV ovarian cancer. Gynecol Oncol. nov 2002;87(2):225-7.
295. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in patients receiving neoadjuvant and adjuvant anthracycline-based chemotherapy for breast cancer: incidence ... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26420402>
296. Su YB, Sohn S, Krown SE, Livingston PO, Wolchok JD, Quinn C, *et al.* Selective CD4+ lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 févr 2004;22(4):610-6.
297. Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, Guillevin L, Magadur G, De Bandt M, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of

- 34 cases. *J Rheumatol.* févr 1994;21(2):246-51.
298. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* mars 1995;151(3 Pt 1):795-9.
299. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, Hachulla E, Guillevin L, Huong Du LT, *et al.* Factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* déc 1995;54(12):991-4.
300. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, Kondo H. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* juill 1996;23(7):1186-8.
301. Lertnawapan R, Totemchokchayakarn K, Nantiruj K, Janwityanujit S. Risk factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* mars 2009;29(5):491-6.
302. Roux N, Flipo RM, Cortet B, Lafitte JJ, Tonnel AB, Duquesnoy B, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. A report of two cases. *Rev Rhum Engl Ed.* juin 1996;63(6):453-6.
303. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum.* 15 mars 2009;61(3):305-12.
304. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai F, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol.* nov 2012;22(6):849-58.
305. Bruce ES, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL. Risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with inhibitors of tumour necrosis factor α : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology.* 1 juill 2016;55(7):1336-7.
306. Neofytos D, Hirzel C, Boely E, Lecompte T, Khanna N, Mueller NJ, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients: a descriptive analysis for the Swiss Transplant Cohort. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* déc 2018;20(6):e12984.
307. Hosseini-Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, Dufresne SF, Boucher A, Jevnikar A, *et al.* A Multicenter Case-control Study of the Effect of Acute Rejection and Cytomegalovirus Infection on *Pneumocystis* Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 08 2019;68(8):1320-6.
308. Lufft V, Kliem V, Behrend M, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia after renal transplantation. Impact of immunosuppression. *Transplantation.* 15 août 1996;62(3):421-3.
309. Muñoz P, Muñoz RM, Palomo J, Rodríguez-Creixéms M, Muñoz R, Bouza E. *Pneumocystis carinii* infection in heart transplant recipients. Efficacy of a weekend prophylaxis schedule. *Medicine (Baltimore).* nov 1997;76(6):415-22.
310. Gryzan S, Paradis IL, Zeevi A, Duquesnoy RJ, Dummer JS, Griffith BP, *et al.* Unexpectedly high incidence of *Pneumocystis carinii* infection after lung-heart transplantation. Implications for lung defense and allograft survival. *Am Rev Respir Dis.* juin 1988;137(6):1268-74.

311. Janner D, Bork J, Baum M, Chinnock R. *Pneumocystis carinii* pneumonia in infants after heart transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. août 1996;15(8):758-63.
312. Dummer JS, Montero CG, Griffith BP, Hardesty RL, Paradis IL, Ho M. Infections in heart-lung transplant recipients. Transplantation. juin 1986;41(6):725-9.
313. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 oct 2001;33(8):1397-405.
314. Hardy AM, Wajszczuk CP, Suffredini AF, Hakala TR, Ho M. *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and steroids. J Infect Dis. févr 1984;149(2):143-7.
315. McClarey A, Phelan P, O'Shea D, Henderson L, Gunson R, Laurenson IF. Lessons learned from a *Pneumocystis* pneumonia outbreak at a Scottish renal transplant centre. J Hosp Infect. juill 2019;102(3):311-6.
316. de Boer MGJ, Kroon FP, le Cessie S, de Fijter JW, van Dissel JT. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients and appraisal of strategies for selective use of chemoprophylaxis. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. déc 2011;13(6):559-69.
317. Radisic M, Lattes R, Chapman JF, del Carmen Rial M, Guardia O, Seu F, *et al.* Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. juin 2003;5(2):84-93.
318. Phipps LM, Chen SC-A, Kable K, Halliday CL, Firacative C, Meyer W, *et al.* Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: lessons from a cluster in kidney transplant recipients. Transplantation. 27 déc 2011;92(12):1327-34.
319. Leth S, Jensen-Fangel S, Østergaard L, Rostved AA, Jespersen B, Søgaard OS. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with end-stage renal disease: a comparison with the general population. Scand J Infect Dis. oct 2014;46(10):704-11.
320. Colombo JL, Sammut PH, Langnas AN, Shaw BW. The spectrum of *Pneumocystis carinii* infection after liver transplantation in children. Transplantation. oct 1992;54(4):621-4.
321. Hayes MJ, Torzillo PJ, Sheil AG, McCaughan GW. *Pneumocystis carinii* pneumonia after liver transplantation in adults. Clin Transplant. déc 1994;8(6):499-503.
322. Kostakis ID, Sotiropoulos GC, Kouraklis G. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in liver transplant recipients: a systematic review. Transplant Proc. nov 2014;46(9):3206-8.
323. Abastabar M, Mosayebi E, Shokohi T, Hedayati MT, Jabari Amiri MR, Seifi Z, *et al.* A multi-centered study of *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients with respiratory disorders: Is there a colonization trend in the elderly? Curr Med Mycol. sept 2019;5(3):19-25.
324. Ye W-L, Tang N, Wen Y-B, Li H, Li M-X, Du B, *et al.* Underlying renal insufficiency: the pivotal risk factor for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunosuppressed patients with non-transplant glomerular disease. Int Urol Nephrol. nov 2016;48(11):1863-71.
325. Faria LC, Ichai P, Saliba F, Benhamida S, Antoun F, Castaing D, *et al.* *Pneumocystis* pneumonia: an opportunistic infection occurring in patients with severe alcoholic hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. janv 2008;20(1):26-8.
326. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc. janv 1996;71(1):5-13.
327. Chew L-C, Maceda-Galang LM, Tan YK, Chakraborty B, Thumboo J. *Pneumocystis*

- jirovecii* pneumonia in patients with autoimmune disease on high-dose glucocorticoid. J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis. mars 2015;21(2):72-5.
328. Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, Christopher-Stine L. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. Clin Exp Rheumatol. août 2017;35(4):671-3.
329. Fritzsche C, Riebold D, Munk-Hartig A, Klammt S, Neeck G, Reisinger E. High prevalence of *Pneumocystis jirovecii* colonization among patients with autoimmune inflammatory diseases and corticosteroid therapy. Scand J Rheumatol. mai 2012;41(3):208-13.
330. Lansiaux A. [Antimetabolites]. Bull Cancer (Paris). nov 2011;98(11):1263-74.
331. Tasaka S, Tokuda H. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. déc 2012;18(6):793-806.
332. Okuda Y, Oyama T, Oyama H, Miyamoto T, Takasugi K. [*Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for malignant rheumatoid arthritis]. Ryumachi Rheum. août 1995;35(4):699-704.
333. Stenger AA, Houtman PM, Bruyn GA, Eggink HF, Pasma HR. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 1994;23(1):51-3.
334. Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literature. Mod Rheumatol. 2006;16(1):36-8.
335. Neuville M, Borie R, Rodier J-M, Debray M-P, Danel C, Dombret M-C, *et al.* [*Pneumocystis* pneumonia in a patient treated with pemetrexed for non small cell lung cancer]. Rev Mal Respir. janv 2011;28(1):97-100.
336. Velcheti V, Govindan R. *Pneumocystis* pneumonia in a patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with pemetrexed containing regimen. Lung Cancer Amst Neth. août 2007;57(2):240-2.
337. Browne MJ, Hubbard SM, Longo DL, Fisher R, Wesley R, Ihde DC, *et al.* Excess prevalence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients treated for lymphoma with combination chemotherapy. Ann Intern Med. mars 1986;104(3):338-44.
338. Lingaratnam SM, Slavin MA, Thursky KA, Teh BW, Haeusler GM, Seymour JF, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia associated with gemcitabine chemotherapy: experience at an Australian center and recommendations for targeted prophylaxis. Leuk Lymphoma. janv 2015;56(1):157-62.
339. Zhang Y, Zheng Y. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with connective tissue disease: analysis of 17 cases. Rheumatol Int. déc 2014;34(12):1765-71.
340. Neff RT, Jindal RM, Yoo DY, Hurst FP, Agodoa LY, Abbott KC. Analysis of USRDS: incidence and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Transplantation. 15 juill 2009;88(1):135-41.
341. Eitner F, Hauser IA, Rettkowski O, Rath T, Lopau K, Pliquet RU, *et al.* Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PcP) in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. juin 2011;26(6):2013-7.
342. Azevedo LS, Castro MCR, Paula FJ, Ianhez LE, David-Neto E. Mycophenolate mofetil may protect against *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplanted patients.

Rev Inst Med Trop Sao Paulo. juin 2005;47(3):143-5.

343. Obeid KM, Aguilar J, Szpunar S, Sharma M, del Busto R, Al-Katib A, *et al.* Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with lymphoproliferative disorders. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. févr 2012;12(1):66-9.

344. Itaba S, Iwasa T, Sadamoto Y, Nasu T, Misawa T, Inoue K, *et al.* *Pneumocystis* pneumonia during combined therapy of infliximab, corticosteroid, and azathioprine in a patient with Crohn's disease. Dig Dis Sci. juin 2007;52(6):1438-41.

345. Haeusler GM, Slavin MA, Seymour JF, Lingaratnam S, Teh BW, Tam CS, *et al.* Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia post-fludarabine, cyclophosphamide and rituximab: implications for prophylaxis. Eur J Haematol. août 2013;91(2):157-63.

346. Bastion Y, Coiffier B, Tigaud JD, Espinouse D, Bryon PA. *Pneumocystis* pneumonia in a patient treated with fludarabine for chronic lymphocytic leukemia. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 1991;27(5):671.

347. Schilling PJ, Vadhan-Raj S. Concurrent cytomegalovirus and *pneumocystis* pneumonia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 20 sept 1990;323(12):833-4.

348. Les alkylants - Les moutardes azotés [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-alkylants/les-moutardes-azotees.html/>

349. Chatelanat O, Van Delden C, Adler D, Guerne P-A, Nendaz M, Serratrice J. [Risk factors and prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-negative patients]. Rev Med Suisse. 17 oct 2018;14(623):1829-33.

350. Murphy JL, Kano HL, Chenaille PJ, Makker SP. Fatal *Pneumocystis* pneumonia in a child treated for focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol Berl Ger. août 1993;7(4):444-5.

351. Péron J, Derbel O, Penet A-S, Stella M, Méeus P, Orlandini F, *et al.* Concomitant occurrence of pulmonary invasive aspergillosis and *Pneumocystis* pneumonia during FOLFIRINOX chemotherapy for pancreatic carcinoma. Pancreas. janv 2013;42(1):178-80.

352. Khan BA, Khan S, White B, Eranki A. Severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient on temozolomide therapy: A case report and review of literature. Respir Med Case Rep. 12 août 2017;22:179-82.

353. Sarlo KM, Dixon BN, Ni A, Straus DJ. Incidence of infectious complications with the combination of bendamustine and an anti-CD20 monoclonal antibody. Leuk Lymphoma. févr 2020;61(2):364-9.

354. Abkur TM, Saeed M, Ahmed SZ, McArthur R, Leahy M, O'Leary H, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis in patients undergoing Bendamustine treatment: the need for a standardized protocol. Clin Case Rep. avr 2015;3(4):255-9.

355. Les alcaloïdes de la pervanche [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-poisons-du-fuseau/les-vincaalcaloides.html/>

356. Kim T, Choi S-H, Kim S-H, Jeong J-Y, Woo JH, Kim YS, *et al.* Point prevalence of *Pneumocystis* pneumonia in patients with non-Hodgkin lymphoma according to the number of cycles of R-CHOP chemotherapy. Ann Hematol. janv 2013;92(2):231-8.

357. Hardak E, Oren I, Dann EJ, Yigla M, Faibish T, Rowe JM, *et al.* The increased risk for *Pneumocystis* pneumonia in patients receiving rituximab-CHOP-14 can be prevented by the administration of trimethoprim/sulfamethoxazole: a single-center experience. Acta Haematol. 2012;127(2):110-4.

358. Tolaney SM, Najita J, Winer EP, Burstein HJ. Lymphopenia associated with adjuvant anthracycline/ taxane regimens. *Clin Breast Cancer*. août 2008;8(4):352-6.
359. Reinbolt RE, Alam S, Layman R, Shapiro C, Lustberg M. PCP in an Atypical Host. *Clin Breast Cancer*. avr 2012;12(2):138-41.
360. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements – Traitements systémiques – Chimiothérapie – Les médicaments - Les modificateurs de l'ADN - inhibiteurs des topoisoméases I [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-modificateurs-de-l-adn/les-inhibiteurs-des-topoisomerases-i.html/>
361. Waks AG, Tolaney SM, Galar A, Arnaut A, Porter JB, Marty FM, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in patients receiving neoadjuvant and adjuvant anthracycline-based chemotherapy for breast cancer: incidence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat*. nov 2015;154(2):359-67.
362. Kamel S, O'Connor S, Lee N, Filshie R, Nandurkar H, Tam CS. High incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving biweekly rituximab and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. mai 2010;51(5):797-801.
363. Paleiron N, Tromeur C, Noel-Savina E, Quéré G, Descourt R. [*Pneumocystis* and *Staphylococcus aureus* pulmonary co-infection after chemotherapy for lung cancer]. *Med Mal Infect*. sept 2011;41(9):497-9.
364. Kalin M, Kristinsson SY, Cherif H, Lebbad M, Björkholm M. Fatal *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in ABVD-treated Hodgkin lymphoma patients. *Ann Hematol*. mai 2010;89(5):523-5.
365. 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*. nov 2019;75(11):1471-80.
366. Dominguez J, Mahalati K, Kiberd B, McAlister VC, MacDonald AS. Conversion to rapamycin immunosuppression in renal transplant recipients: report of an initial experience. *Transplantation*. 27 oct 2000;70(8):1244-7.
367. Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J, Esposito L, Lavergne R-A, Cardeau-Desangles I, *et al.* Risk factors of *Pneumocystis* pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. janv 2015;15(1):190-9.
368. Faure E, Lionet A, Kipnis E, Noël C, Hazzan M. Risk factors for *Pneumocystis* pneumonia after the first 6 months following renal transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. oct 2017;19(5).
369. Mulpuru S, Knoll G, Weir C, Desjardins M, Johnson D, Gorn I, *et al.* *Pneumocystis* pneumonia outbreak among renal transplant recipients at a North American transplant center: Risk factors and implications for infection control. *Am J Infect Control*. 1 avr 2016;44(4):425-31.
370. Moro JA, Almenar L, Martínez-Dolz L, Sánchez-Lázaro I, Agüero J, Salvador A. Tolerance profile of the proliferation signal inhibitors everolimus and sirolimus in heart transplantation. *Transplant Proc*. nov 2008;40(9):3034-6.
371. Klawitter J, Nashan B, Christians U. Everolimus and Sirolimus in Transplantation-Related but Different. *Expert Opin Drug Saf*. juill 2015;14(7):1055-70.
372. Netgen. Neurotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine et analogues [Internet]. Revue

Médicale Suisse. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2387/22152>

373. Orlando G, Tariciotti L, Manzia TM, Gravante G, Sorge R, Manuelli M, *et al.* Ab initio calcineurin inhibitor-based monotherapy immunosuppression after liver transplantation reduces the risk for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* févr 2010;12(1):11-5.

374. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. *Pneumocystis* Pneumonia in Patients Treated With Rituximab. *Chest.* juill 2013;144(1):258-65.

375. Dęborska-Materkowska D, Kozińska-Przybył O, Mikaszewska-Sokolewicz M, Durlik M. Fatal late-onset *Pneumocystis* pneumonia after rituximab: administration for posttransplantation recurrence of focal segmental glomerulosclerosis--case report. *Transplant Proc.* oct 2014;46(8):2908-11.

376. Farkas JD, Clouser RD, Garrison GW. *Pneumocystis* pneumonia following rituximab. *Chest.* 1 mars 2014;145(3):663-4.

377. Kurokawa T, Kaya H, Yoshida T. Two cases of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia with non-Hodgkin's lymphoma after CHOP-based chemotherapy containing rituximab. *J Clin Exp Hematop JCEH.* 2010;50(2):159-62.

378. Lau AY, Lui GCY, Chan K-P, Au C, Mok VCT, Ziemssen T. *Pneumocystis* pneumonia in a patient treated with alemtuzumab for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* févr 2020;38:101503.

379. Yann K, Jackson F, Sharaf N, Mihalova T, Talbot P, Rog D, *et al.* Acute respiratory distress syndrome following alemtuzumab therapy for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* mai 2017;14:1-3.

380. Fluxá D, Segovia J, Florenzano M, Salinas J, Flores L, Simian D, *et al.* [*Pneumocystis jirovecii* pneumonia following infliximab therapy in patient with Crohn's disease]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia.* oct 2017;34(5):518-9.

381. Lahiff C, Khiaron OB, Nolan N, Chadwick GA. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient on etanercept for psoriatic arthritis. *Ir J Med Sci.* déc 2007;176(4):309-11.

382. Al Sona M, Al Battah H, Salama A, Alweis R. Fatal *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in a Patient on Adalimumab: A Case Report. *Am J Ther.* 17 déc 2019;

383. Higashi Y, Nakamura K, Hirose A, Sakai S, Kinoshita J, Makino I, *et al.* [A Case of *Pneumocystis* Pneumonia Developed during Chemotherapy for Sigmoid Colon Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* nov 2017;44(12):1326-8.

384. Arriola E, Wheeler M, Krishnan R, Smart J, Foria V, Ottensmeier C. Immunosuppression for ipilimumab-related toxicity can cause pneumocystis pneumonia but spare antitumor immune control. *Oncoimmunology.* oct 2015;4(10):e1040218.

385. Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, *et al.* Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of *Pneumocystis* pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2011;50(4):305-13.

386. Kim S, Bordeleau L, Tannock IF, Rotstein C. A fatal case of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a breast cancer patient receiving weekly paclitaxel and trastuzumab. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* juin 2012;18(2):293-5.

387. Si S, Erickson K, Evageliou N, Silverman M, Kersun L. An Usual Presentation of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in a Woman Treated With Immune Checkpoint Inhibitor. *J Pediatr Hematol Oncol.* 24 févr 2020;

388. Ryan CE, Cheng MP, Issa NC, Brown JR, Davids MS. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and institutional prophylaxis practices in CLL patients treated with BTK inhibitors. *Blood Adv.* 14 avr 2020;4(7):1458-63.
389. Daw J, Thapa B, Chahine J, Lak H, Perez O, Nair R, *et al.* Imatinib-Associated *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in a Patient With Chronic Myeloid Leukemia. *Am J Ther.* 3 juill 2019;
390. Lee SC, Feenstra J, Georghiou PR. *Pneumocystis jirovecii* pneumonitis complicating ruxolitinib therapy. *BMJ Case Rep.* 2 juin 2014;2014.
391. Damiani C, Gal SL, Nevez G, Totet A. Infections à *Pneumocystis jirovecii* : biologie et clinique. *Datatraitemc08-32470* [Internet]. 9 juill 2013 [cité 8 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/819158>
392. Martin SI, Fishman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis* pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2013;13 Suppl 4:272-9.
393. Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, *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.
394. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis.* sept 2014;20(9):1490-7.
395. Liu C-J, Lee T-F, Ruan S-Y, Yu C-J, Chien J-Y, Hsueh P-R. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of *Pneumocystis* pneumonia in non-HIV-infected patients. *Infect Drug Resist.* 30 mai 2019;12:1457-67.
396. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M, Günther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, *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.
397. 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.* févr 2007;13(1):1-7.
398. Tasaka S, Tokuda H, Sakai F, Fujii T, Tateda K, Johkoh T, *et al.* Comparison of clinical and radiological features of *Pneumocystis* pneumonia between malignancy cases and acquired immunodeficiency syndrome cases: a multicenter study. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2010;49(4):273-81.
399. Ebner L, Walti LN, Rauch A, Furrer H, Cusini A, Meyer AMJ, *et al.* Clinical Course, Radiological Manifestations, and Outcome of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in HIV Patients and Renal Transplant Recipients. *PloS One.* 2016;11(11):e0164320.
400. Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2012;198(6):W555-561.
401. Mu X-D, Jia P, Gao L, Su L, Zhang C, Wang R-G, *et al.* Relationship between Radiological Stages and Prognoses of *Pneumocystis* Pneumonia in Non-AIDS Immunocompromised Patients. *Chin Med J (Engl).* 05 2016;129(17):2020-5.
402. Vogel MN, Vatlach M, Weissgerber P, Goepfert B, Claussen CD, Hetzel J, *et al.* HRCT-features of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and their evolution before and after treatment in non-HIV immunocompromised patients. *Eur J Radiol.* juin 2012;81(6):1315-20.
403. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, Melchers WJG, Helweg-Larsen J, Matos O, *et al.*

ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2386-96.

404. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med.* 10 juin 2004;350(24):2487-98.

405. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux M-E, Lecuit M, Couderc L-J, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* mars 2010;24(1):107-38.

406. Pitchenik AE, Ganjei P, Torres A, Evans DA, Rubin E, Baier H. Sputum examination for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis.* févr 1986;133(2):226-9.

407. O'Brien RF, Quinn JL, Miyahara BT, Lepoff RB, Cohn DL. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by induced sputum in a city with moderate incidence of AIDS. *Chest.* janv 1989;95(1):136-8.

408. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, Leoung G, Hadley WK, Evans G, *et al.* Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med.* 10 mars 1988;318(10):589-93.

409. Kidd SE, Chen SC-A, Meyer W, Halliday CL. A New Age in Molecular Diagnostics for Invasive Fungal Disease: Are We Ready? *Front Microbiol* [Internet]. 14 janv 2020 [cité 12 mai 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971168/>

410. White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(5):435-47.

411. Desoubeaux G, Franck-Martel C, Caille A, Drillaud N, Lestrade Carluer de Kyvon M-A, Bailly É, *et al.* Use of calcofluor-blue brightener for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in bronchial-alveolar lavage fluids: A single-center prospective study. *Med Mycol.* 1 avr 2017;55(3):295-301.

412. Lu Y, Ling G, Qiang C, Ming Q, Wu C, Wang K, *et al.* PCR Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia: a Bivariate Meta-Analysis ▽. *J Clin Microbiol.* déc 2011;49(12):4361-3.

413. Fan L-C, Lu H-W, Cheng K-B, Li H-P, Xu J-F. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. *PloS One.* 2013;8(9):e73099.

414. Summah H, Zhu Y-G, Falagas ME, Vouloumanou EK, Qu J-M. Use of real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised patients: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(10):1965-73.

415. Flori P, Bellete B, Durand F, Raberin H, Cazorla C, Hafid J, *et al.* Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens. *J Med Microbiol.* juill 2004;53(Pt 7):603-7.

416. Alanio A, Desoubeaux G, Sarfati C, Hamane S, Bergeron A, Azoulay E, *et al.* Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2011;17(10):1531-7.

417. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, *et al.* Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 5 déc 2019;

418. Le Gal S, Robert-Gangneux F, Pépino Y, Belaz S, Damiani C, Guéguen P, *et al.* A

misleading false-negative result of *Pneumocystis* real-time PCR assay due to a rare punctual mutation: A French multicenter study. *Med Mycol.* 1 févr 2017;55(2):180-4.

419. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, Grant PM, Andersen J, Scully E, *et al.* Blood (1→3)- β -D-glucan as a diagnostic test for HIV-related *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2011;53(2):197-202.

420. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, *et al.* Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. *Chest.* avr 2007;131(4):1173-80.

421. Koo S, Baden LR, Marty FM. Post-diagnostic kinetics of the (1 → 3)- β -D-glucan assay in invasive aspergillosis, invasive candidiasis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mai 2012;18(5):E122-127.

422. Karageorgopoulos DE, Qu J-M, Korbila IP, Zhu Y-G, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2013;19(1):39-49.

423. Matsumura Y, Ito Y, Iinuma Y, Yasuma K, Yamamoto M, Matsushima A, *et al.* Quantitative real-time PCR and the (1→3)- β -D-glucan assay for differentiation between *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2012;18(6):591-7.

424. Morris AM, Masur H. A serologic test to diagnose *Pneumocystis* pneumonia: are we there yet? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2011;53(2):203-4.

425. Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, Kubiak DW, Finkelman MA, Baden LR. Reactivity of (1→3)- β -D-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2006;50(10):3450-3.

426. Mennink-Kersten MASH, Warris A, Verweij PE. 1,3- β -D-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid. *N Engl J Med.* 29 juin 2006;354(26):2834-5.

427. Rouyer M, Stoclin A, Blanc F-X. [*Pneumocystis* pneumonia in HIV-negative adults]. *Rev Mal Respir.* déc 2015;32(10):985-90.

428. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, *et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med.* mai 1984;100(5):663-71.

429. W H, G L, F K, Sa B, S S, P F, *et al.* Comparison of Atovaquone (566C80) With Trimethoprim-Sulfamethoxazole to Treat *Pneumocystis Carinii* Pneumonia in Patients With AIDS [Internet]. Vol. 328, The New England journal of medicine. *N Engl J Med*; 1993 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8479489/>

430. S S, Dm F, J F, P F, G S, A W, *et al.* Comparison of Three Regimens for Treatment of Mild to Moderate *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients With AIDS. A Double-Blind, Randomized, Trial of Oral Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Dapsone-Trimethoprim, and Clindamycin-Primaquine. ACTG 108 Study Group [Internet]. Vol. 124, *Annals of internal medicine.* *Ann Intern Med*; 1996 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8610948/>

431. Huang L, Crothers K, Atzori C, Benfield T, Miller R, Rabodonirina M, *et al.* Dihydropteroate Synthase Gene Mutations in *Pneumocystis* and Sulfa Resistance. *Emerg Infect Dis.* oct 2004;10(10):1721-8.

432. K C, Cb B, J T, G G, M F, A M, *et al.* Severity and Outcome of HIV-associated

- Pneumocystis* Pneumonia Containing *Pneumocystis jirovecii* Dihydropteroate Synthase Gene Mutations [Internet]. Vol. 19, AIDS (London, England). AIDS; 2005 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867494/>
433. J H-L, Tl B, J E-O, Jd L, B L. Effects of Mutations in *Pneumocystis carinii* Dihydropteroate Synthase Gene on Outcome of AIDS-associated *P. carinii* Pneumonia [Internet]. Vol. 354, Lancet (London, England). Lancet; 1999 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10533864/>
434. Tr N, Cb B, L H, C del R, S L, Nj P, *et al.* Effect of Mutations in *Pneumocystis carinii* Dihydropteroate Synthase Gene on Outcome of *P. carinii* Pneumonia in Patients With HIV-1: A Prospective Study [Internet]. Vol. 358, Lancet (London, England). Lancet; 2001 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11520525/>
435. Résumé des caractéristiques du produit - COTRIMOXAZOLE TEVA 800 mg/160 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67891013&typedoc=R>
436. E T, S F, M D, P B, H D. Clindamycin/primaquine Versus Trimethoprim-Sulfamethoxazole as Primary Therapy for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in AIDS: A Randomized, Double-Blind Pilot Trial [Internet]. Vol. 17, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis; 1993 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8399863/>
437. Nc K, Fp D, Th L, C F, Cb S, H Q, *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole Versus Pentamidine for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in AIDS Patients: Results of a Large Prospective Randomized Treatment Trial [Internet]. Vol. 6, AIDS (London, England). AIDS; 1992 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1567574/>
438. Je C, D C, Dw F, P J, C M, Ja G. Intravenous or Inhaled Pentamidine for Treating *Pneumocystis carinii* Pneumonia in AIDS. A Randomized Trial [Internet]. Vol. 113, Annals of internal medicine. Ann Intern Med; 1990 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2197911/>
439. Jg O, Bj D, Rl C, L G, Kb B. A 5-year Retrospective Review of Adverse Drug Reactions and Their Risk Factors in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Who Were Receiving Intravenous Pentamidine Therapy for *Pneumocystis carinii* Pneumonia [Internet]. Vol. 24, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis; 1997 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9142782/>
440. Powles MA, Liberator P, Anderson J, Karkhanis Y, Dropinski JF, Bouffard FA, *et al.* Efficacy of MK-991 (L-743,872), a Semisynthetic Pneumocandin, in Murine Models of *Pneumocystis carinii*. Antimicrob Agents Chemother. août 1998;42(8):1985-9.
441. Lobo ML, Esteves F, de Sousa B, Cardoso F, Cushion MT, Antunes F, *et al.* Therapeutic Potential of Caspofungin Combined with Trimethoprim-Sulfamethoxazole for *Pneumocystis* Pneumonia: A Pilot Study in Mice. PLoS ONE [Internet]. 5 août 2013 [cité 25 mai 2020];8(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734247/>
442. Nevez G, Le Gal S. Caspofungin and *Pneumocystis* Pneumonia: It Is Time To Go Ahead. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 23 sept 2019 [cité 25 mai 2020];63(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6761523/>
443. McKinnell JA, Cannella AP, Injean P, Gregson A. Adjunctive Corticosteroid Therapy for Non-HIV Related *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (NH-PCP). Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. avr 2014;14(4):982-3.
444. Jg P, R G, H K. Use of Adjunctive Corticosteroids in Severe Adult non-HIV *Pneumocystis carinii* Pneumonia [Internet]. Vol. 113, Chest. Chest; 1998 [cité 31 mai 2020].

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9596297/>

445. G B, C S, G T, A B, S de M, J M, *et al.* Clinical Picture of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Cancer Patients [Internet]. Vol. 132, Chest. Chest; 2007 [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17934116/>

446. C D, Jr Z, G A, G L, F L, L B, *et al.* Corticosteroids as Adjunctive Therapy for Severe *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Non-Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Retrospective Study of 31 Patients [Internet]. Vol. 29, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis; 1999 [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10530464/>

447. Jr Z, M R, E A, F F, G N, B S. *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Critically Ill Patients With Malignancy: A Descriptive Study [Internet]. Vol. 35, Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis; 2002 [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12355379/>

448. J M, S C, G M, H E, Jp D, A A, *et al.* ECIL Guidelines for Preventing *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients With Haematological Malignancies and Stem Cell Transplant Recipients [Internet]. Vol. 71, The Journal of antimicrobial chemotherapy. J Antimicrob Chemother; 2016 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550992/>

449. White PL, Price JS, Backx M. Therapy and Management of *Pneumocystis jirovecii* Infection. J Fungi [Internet]. 22 nov 2018 [cité 1 juin 2020];4(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313306/>

450. N G, A T-N, K F, M O, T Y, M T, *et al.* Lifelong Prophylaxis With Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Prevention of Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplant Recipients [Internet]. Vol. 3, Transplantation direct. Transplant Direct; 2017 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573186/>

451. Rm W, Je P. *Pneumocystis* Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are At Risk and How Can PCP Be Prevented? [Internet]. Vol. 19, Current rheumatology reports. Curr Rheumatol Rep; 2017 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488228/>

452. Katsuyama T, Saito K, Kubo S, Nawata M, Tanaka Y. Prophylaxis for *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. Arthritis Res Ther. 2014;16(1):R43.

453. Js L, Tm GS, Da W, An K, Ah L. Weighing the Risks and Benefits of *Pneumocystis* Pneumonia Prophylaxis in Iatrogenically Immunosuppressed Dermatology Patients [Internet]. Vol. 56, International journal of dermatology. Int J Dermatol; 2017 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27653234/>

454. G M, J H-L, L P, C R, C C, P S. ECIL Guidelines for Treatment of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in non-HIV-infected Haematology Patients [Internet]. Vol. 71, The Journal of antimicrobial chemotherapy. J Antimicrob Chemother; 2016 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27550993/>

455. Kim S-H, Choi J-H, Lee H-K, Moon J-G, Kim C-H. Complications and Surgical Results of Operative Management for Spinal Stenosis in Elderly Patients. J Korean Neurotraumatol Soc. 1 déc 2010;6(2):138-42.

456. Gangneux J-P, Bougnoux M-E, Dannaoui E, Cornet M, Zahar JR. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. J Mycol Medecale. juin 2020;30(2):100971.

457. Mikaelsson L, Jacobsson G, Andersson R. *Pneumocystis* pneumonia--a retrospective study 1991-2001 in Gothenburg, Sweden. J Infect. oct 2006;53(4):260-5.

458. Lee SH, Huh KH, Joo DJ, Kim MS, Kim SI, Lee J, *et al.* Risk factors for

- Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) in kidney transplantation recipients. Sci Rep. 08 2017;7(1):1571.
459. Shoji K, Michihata N, Miyairi I, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Recent epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia in Japan. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. déc 2020;26(12):1260-4.
460. Diabète chiffres clés , observatoire régional de santé, 30/01/2020.pdf [Internet]. Disponible sur: https://ors-ge.org/sites/default/files/documents/Fiche_8.9_Le_diabete_en_Alsace_maj2010.pdf
461. Fritzsche C, Riebold D, Fuehrer A, Mitzner A, Klammt S, Mueller-Hilke B, et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization among renal transplant recipients. Nephrol Carlton Vic. mai 2013;18(5):382-7.
462. Kovats Z, Sütto Z, Muraközy G, Bohacs A, Czebe K, Lang G, et al. Airway pathogens during the first year after lung transplantation: a single-center experience. Transplant Proc. mai 2011;43(4):1290-1.
463. Izadi M, Jonaidi Jafari N, Sadraei J, Mahmoodzadeh Poornaki A, Rezavand B, Zarrinfar H, et al. The Prevalence of *Pneumocystis jirovecii* in Bronchoalveolar Lavage Specimens of Lung Transplant Recipients Examined by the Nested PCR. Jundishapur J Microbiol. déc 2014;7(12):e13518.
464. Ferrarese A, Cattelan A, Cillo U, Gringeri E, Russo FP, Germani G, et al. Invasive fungal infection before and after liver transplantation. World J Gastroenterol. 21 déc 2020;26(47):7485-96.
465. Msaad S, Yangui I, Bahloul N, Abid N, Koubaa M, Hentati Y, et al. Do inhaled corticosteroids increase the risk of *Pneumocystis* pneumonia in people with lung cancer? World J Clin Cases. 16 sept 2015;3(9):843-7.
466. Sy ML, Chin TW, Nussbaum E. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with inhaled corticosteroids in an immunocompetent child with asthma. J Pediatr. déc 1995;127(6):1000-2.
467. Krebs S, Gibbons RB. Low-dose methotrexate as a risk factor for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Mil Med. janv 1996;161(1):58-60.
468. Anthonisen NR. Les études rétrospectives. Can Respir J J Can Thorac Soc. 2009;16(4):117-8.
469. Lee HY, Kang HS, Lee HY, Rhee CK, Lee SY, Kim SC, et al. Clinical significance of positive *Pneumocystis jirovecii* polymerase chain reaction in non-human immunodeficiency virus immunocompromised patients in a real practice. Korean J Intern Med. mai 2017;32(3):478-85.
470. Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, Tattevin P, Jouneau S, Decaux O, et al. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. J Clin Microbiol. sept 2014;52(9):3370-6.
471. Charlson ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 5: 373.
472. Roembke F, Heinzow HS, Gosseling T, Heinecke A, Domagk D, Domschke W, et al. Clinical outcome and predictors of survival in patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia--results of a tertiary referral centre. Clin Respir J. janv 2014;8(1):86-92.
473. Iriart X, Le Bouar M, Kamar N, Berry A. *Pneumocystis* Pneumonia in Solid-Organ Transplant Recipients. J Fungi. 28 sept 2015;1(3):293-331.
474. Harris K, Maroun R, Chalhoub M, Elsayegh D. Unusual presentation of *Pneumocystis* pneumonia in an immunocompetent patient diagnosed by open lung biopsy. Heart Lung Circ.

avr 2012;21(4):221-4.

475. Radhi S, Alexander T, Ukwu M, Saleh S, Morris A. Outcome of HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia in hospitalized patients from 2000 through 2003. *BMC Infect Dis*. 16 sept 2008;8:118.
476. Fei MW, Kim EJ, Sant CA, Jarlsberg LG, Davis JL, Swartzman A, *et al*. Predicting mortality from HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia at illness presentation: an observational cohort study. *Thorax*. déc 2009;64(12):1070-6.
477. 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*. 15 févr 2008;46(4):625-33.
478. Gaborit BJ, Tessoulin B, Lavergne R-A, Morio F, Sagan C, Canet E, *et al*. Outcome and prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised adults: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 27 nov 2019;9(1):131.
479. Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS Lond Engl*. 3 janv 2003;17(1):73-80.
480. Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, *et al*. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juill 2002;21(7):523-31.
481. Sokulska M, Kicia M, Wesołowska M, Hendrich AB. *Pneumocystis jirovecii*—from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res*. 2015;114(10):3577-85.
482. Kim SJ, Lee J, Cho Y-J, Park YS, Lee C-H, Yoon HI, *et al*. Prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients without HIV infection. *J Infect*. juill 2014;69(1):88-95.
483. Fillatre P, Chevrier S, Revest M, Gacouin A, Jouneau S, Leroy H, *et al*. Human herpes virus co-infection is associated with mortality in HIV-negative patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. févr 2013;32(2):189-94.
484. Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, Hamzaoui O, Durrbach A, Goujard C, *et al*. Critical care management and outcome of severe *Pneumocystis* pneumonia in patients with and without HIV infection. *Crit Care*. 25 janv 2008;12(1):R28.
485. Varthalitis I, Aoun M, Daneau D, Meunier F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with cancer. An increasing incidence. *Cancer*. 15 janv 1993;71(2):481-5.
486. Kageyama T, Furuta S, Ikeda K, Kagami S-I, Kashiwakuma D, Sugiyama T, *et al*. Prognostic factors of *Pneumocystis* pneumonia in patients with systemic autoimmune diseases. *PloS One*. 2019;14(3):e0214324.
487. Aoki Y, Iwamoto M, Kamata Y, Nagashima T, Yoshio T, Okazaki H, *et al*. Prognostic indicators related to death in patients with *Pneumocystis* pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Rheumatol Int*. sept 2009;29(11):1327-30.
488. Calderón EJ, Rivero L, Respaldiza N, Morilla R, Montes-Cano MA, Friaza V, *et al*. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are colonized with *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juill 2007;45(2):e17-19.
489. Morris A, Scirba FC, Norris KA. *Pneumocystis*: a novel pathogen in chronic obstructive pulmonary disease? COPD. févr 2008;5(1):43-51.
490. Pillonel J. [Surveillance de l'infection par le VIH/SIDA en France, 2006]. *Bull*

Epidemiol Hebd 2007;46–47:386–93 [in French].

491. Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, *et al.* Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2002;34(1):7-14.

492. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 01 2020;130(5):2620-9.

493. Mang S, Kaddu-Mulindwa D, Metz C, Becker A, Seiler F, Smola S, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and SARS-CoV-2 Co-Infection in newly diagnosed HIV-1 infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2020;

494. Menon AA, Berg DD, Brea EJ, Deutsch AJ, Kidia KK, Thurber EG, *et al.* A Case of COVID-19 and *Pneumocystis jirovecii* Coinfection. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2020;202(1):136-8.

495. Menon AA, Berg DD, Gay EB. Reply to Blaize *et al.*: COVID-19–related Respiratory Failure and Lymphopenia Do Not Seem Associated with Pneumocystosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2020;202(12):1736-7.

496. Kaeuffer C, Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, *et al.* Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19 in Eastern France: prospective analysis of 1,045 cases. *Eurosurveillance.* 22 sept 2020;

497. De Francesco MA, Alberici F, Bossini N, Scolari F, Pascucci F, Tomasoni G, *et al.* *Pneumocystis jirovecii* and SARS-CoV-2 Co-Infection: A Common Feature in Transplant Recipients? *Vaccines.* 18 sept 2020;8(3).

498. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 17 juill 2020;

499. Blaize M, Mayaux J, Luyt C-E, Lampros A, Fekkar A. COVID-19-related Respiratory Failure and Lymphopenia Do Not Seem Associated with Pneumocystosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 2020;202(12):1734-6.

500. Alanio A, Dellière S, Voicu S, Bretagne S, Mégarbane B. The presence of *Pneumocystis jirovecii* in critically ill patients with COVID-19. *J Infect.* 4 nov 2020;

8. Attestation sur l'honneur concernant le plagiat



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : GERBER Prénom : Victor

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance
des suites disciplinaires ou pénales que j'encours
en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale :

A Strasbourg, le 31/03/21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.