



# Diagnostic de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez le patient non VIH

Rev Med Suisse 2010; 6: 1922-5

**L. Tapparel  
P.-A. Petignat  
G. Praz**

Drs Ludovic Tapparel et  
Pierre-Auguste Petignat  
Département de médecine  
CHCVs – Sion  
Avenue Grand-Champsec 80  
1950 Sion  
ludovic.tapparel@huge.ch  
pierre-auguste.petignat@rsv-gnw.ch

Dr Gérard Praz  
Service des maladies infectieuses  
Institut central des hôpitaux valaisans  
(ICHV)  
Avenue Grand Champsec 86  
1951 Sion  
gerard.praz@ichv.ch

## Diagnostic of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non HIV patient

*Pneumocystis jirovecii* pneumonia is an opportunistic infection affecting not only HIV patient but also patients with others causes of immunosuppression. The reference method for the diagnostic is the direct visualization of the pathogen in induced sputum or in bronchoalveolar lavage with a low sensibility. Direct immunofluorescence does not increase significantly this sensibility on IS.

The PCR has been demonstrated to have 100% sensitivity. This gives rise to the problem of falsely positive results in patients, colonized by *P. jirovecii* (8,9-26,9%) but suffering from a pneumonia due to another pathogen. Use of quantitative PCR or serum  $\beta$ -D-glucan, might be helpful to distinguish colonization from infection.

This paper reviews the literature on the diagnostic of PCP in non HIV patients.

La pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* est une infection opportuniste qui touche les patients immunosupprimés. Son diagnostic repose sur la mise en évidence, par examen direct, du pathogène dans des sécrétions pulmonaires. La sensibilité de cet examen reste insuffisante, en particulier chez les patients non VIH. L'examen par immunofluorescence n'améliore pas significativement la sensibilité.

La sensibilité de la PCR est excellente mais ne permet pas de distinguer la colonisation de l'infection. Elle peut donc se révéler faussement positive chez un patient porteur et souffrant d'une pneumonie due à un autre pathogène.

L'utilisation de la PCR quantitative et du  $\beta$ -D-glucan sérique peut s'avérer utile pour le diagnostic de pneumonie chez les patients immunosupprimés.

Cet article passe en revue les différents moyens pour le diagnostic de cette infection.

## INTRODUCTION

Le *Pneumocystis* est un pathogène opportuniste, non cultivable, classé d'abord parmi les protozoaires puis, à la lumière de ses composants génétiques et cellulaires dans les champignons. Il a été mis en évidence chez différents animaux puis chez l'homme avec une spécificité pour chaque espèce. C'est pour cette raison que son nom a changé. Appelé d'abord *P. carinii*, en mémoire de A. Carini qui l'a décrit chez le rat, il a été rebaptisé, en 1999 *P. jirovecii* en hommage au pathologiste P. Jirovec qui l'a mis en évidence en premier chez l'homme.

Chez l'homme, *P. jirovecii* est responsable de pneumonie dans un contexte d'immunosuppression grave. Les premiers cas ont été décrits, peu avant et après la Seconde Guerre mondiale, chez des enfants prématurés ou dénutris. Avant 1981, cette infection opportuniste (IO) était rare et survenait essentiellement chez des patients traités pour des hémopathies malignes. Son incidence a explosé avec l'épidémie de l'infection VIH. Ce fut d'ailleurs cette IO qui permit la description du syndrome d'immunodéficience acquise (sida), avant que le VIH ne soit connu. Grâce à la prophylaxie primaire et à l'efficacité des traitements antirétroviraux, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) est devenue exceptionnelle chez les patients VIH. Son incidence a par contre augmenté dans d'autres formes d'immunosuppression, avec une présentation clinique différente, un diagnostic plus difficile et un pronostic plus sombre.

Ces différents points sont passés en revue dans cet article.

## FACTEURS DE RISQUE POUR LA PPJ

La PPJ chez le patient VIH est devenue exceptionnelle chez nous et se rencontre le plus souvent comme première manifestation d'une infection VIH non connue ou alors chez des patients refusant le traitement antirétroviral et la prophylaxie. Les différents traitements immunosuppresseurs de longue durée ou



irréversibles, utilisés chez un nombre de patients toujours plus importants, non seulement en oncologie mais également pour des maladies immunologiques ou en médecine de transplantation, constituent le facteur de risque le plus élevé pour cette IO.

Les facteurs de risque principaux figurent dans le **tableau 1**.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le malade souffrant d'une PPJ se plaint classiquement de fièvre, d'une toux sèche et de dyspnée, d'abord à l'effort puis au repos. Alors que chez le patient VIH l'évolution est subaiguë, parfois sur plusieurs semaines, dans les autres formes d'immunosuppression la PPJ est d'apparition aiguë, parfois rapidement défavorable. L'examen physique est non spécifique et l'auscultation pulmonaire le plus souvent normale. Rarement (2-4%), la PPJ peut se présenter par une dyspnée aiguë et une douleur thoracique respiro-dépendante traduisant un pneumothorax. Cette présentation se voit surtout chez les patients sous prophylaxie par aérosol de pentamidine. Dans ce contexte, l'infection se développe plutôt en périphérie, en particulier aux sommets pulmonaires, avec formation de kystes qui peuvent se rompre vers la plèvre.

La mortalité est beaucoup plus élevée chez les patients non VIH positifs (6,5% vs 50%).

On comprend dès lors l'importance d'un diagnostic microbiologique précoce afin d'instaurer un traitement spécifique le plus rapidement possible.

## RÔLE DE L'IMAGERIE

La *radiographie du thorax* montre typiquement un infiltrat réticulaire ou nodulaire, bilatéral, prédominant dans la région périhilaire. Néanmoins, elle peut être normale dans

**Tableau 1. Causes d'immunosuppression non VIH favorisant l'émergence de PPJ<sup>1,4</sup>**

### Les immunodéficiences primaires

- Syndrome d'hyper-IgM lié à l'X
- Immunodéficiences combinées sévères, ...

### Les immunodéficiences secondaires

Les *cancers hématologiques* comme les leucémies et lymphomes. L'utilisation de corticostéroïdes, d'analogues des purines ou d'autres agents cytotoxiques (vincristine, cyclophosphamide, méthotrexate) augmente l'immunosuppression et le risque de développer une PCP

Les *tumeurs solides*, parmi lesquelles les tumeurs *cérébrales primaires ou secondaires* (utilisation de hautes doses de corticostéroïdes), les *cancers pulmonaires et du sein* sont le plus souvent associés à la PPJ

Les *affections rhumatologiques* (vasculites, collagénoses) et autres *maladies inflammatoires* (par exemple RCUH) dont les patients sont souvent au bénéfice d'une corticothérapie et de traitements immunosuppresseurs

Les patients immunosupprimés dans le cadre d'une *transplantation d'organe* ou de moelle osseuse

39% des cas.<sup>1</sup> Le *CT-scanner*, avec coupes fines est beaucoup plus sensible. En plus de l'infiltrat en verre dépoli, périhilaire, on retrouve souvent des formations kystiques multiples, bilatérales et, plus rarement, des adénopathies et un épanchement pleural.<sup>1</sup> Les formes atypiques, en particulier chez les patients avec prophylaxie par aérosol, ne sont pas rares.

C'est donc le contexte clinique qui doit faire rechercher activement ce pathogène.

## DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE DE LA PPJ

Le diagnostic microbiologique de PPJ repose sur la mise en évidence du microorganisme dans les expectorations induites (EI) ou le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Elle peut se faire directement par des colorations spéciales ou après amplification du génome (PCR). La biopsie transbronchique, largement utilisée au début de l'épidémie de sida a été rapidement abandonnée car elle n'augmente que peu la sensibilité par rapport au LBA et est grevée d'un risque de pneumothorax élevé avec des difficultés de réexpansion pulmonaire lors de PPJ (**tableaux 2 et 3**).

### Examens directs (ED)

Différentes colorations sont utilisées pour mettre en évidence les *Pneumocystis*. La spécificité est excellente (100%). Par contre, la sensibilité varie de 35 à 78% pour les expectorations induites (EI) et de 60 à 92% pour le LBA.<sup>2,3</sup>

La recherche directe peut également se faire en immunofluorescence (IF) en utilisant des anticorps spécifiques. Cette technique a facilité le diagnostic surtout depuis que cette infection est devenue beaucoup plus rare. Sa sensibilité (43 à 78%) reste cependant insuffisante en tout cas

**Tableau 2. Performances de la PCR chez les patients non VIH<sup>9</sup>**

	Expectorations induites (EI)	Lavage broncho-alvéolaire (LBA)
Sensibilité	100	84
Spécificité	90	93
VPP	87	53,1
VPN	100	98,3

**Tableau 3. Valeurs de sensibilités des différents tests pour le diagnostic de PPJ**

	Expectorations induites (EI)	Lavage broncho-alvéolaire (LBA)
Examen direct (ED) <sup>5</sup>	35-78%	60-92%
Immunofluorescence (IF) <sup>2</sup>	43-78%	89-98%
PCR conventionnelle <sup>2,4,5,7</sup>	86-100%	86-100%
PCR quantitative <sup>5</sup>	–	100%



pour les patients non VIH.<sup>2,3</sup>

Ces résultats ont été obtenus, chez des patients VIH, pendant l'épidémie de sida, soit à une période où la prévalence de cette IO était élevée. Les évaluations plus récentes dans la population non VIH ont montré des sensibilités inférieures (38-53%) des examens directs tant pour les EI que pour le LBA.<sup>4-6</sup>

Cette différence s'explique peut-être par une charge en microorganismes plus faible chez les patients non VIH. La très faible prévalence de cette infection diminue peut-être aussi la sensibilité du diagnostic au laboratoire. Pour ces raisons, chez les patients non VIH la bronchoscopie avec LBA est souvent la procédure de choix avec une sensibilité de 89 à 98% avec les colorations directes ou l'immunofluorescence. Dans les formes atypiques, en particulier granulomateuses, le LBA est souvent négatif et l'étiologie de la pneumopathie ne peut se faire que par biopsie. C'est la biopsie chirurgicale qui doit être privilégiée.

Il est important de rappeler que l'obtention d'EI est opératoire dépendant, qu'elle exige la participation du patient et qu'elle doit être réalisée si possible avant le traitement.<sup>4</sup> Durant l'épidémie de sida, il a souvent été difficile de reproduire les résultats des études, lorsque la technique passait en routine, ne serait-ce que pour obtenir des expectorations.

### Amplification du génome (PCR)

Les techniques de *PCR conventionnelle* ont été développées pour améliorer le diagnostic de la PPJ. Sa sensibilité s'est avérée supérieure aux examens directs (EI et LBA) que ce soit chez le patient VIH ou non.<sup>2,3,5,7,8</sup> La spécificité est cependant insuffisante avec une valeur prédictive positive (VPP) de l'ordre de 50%.<sup>4</sup> Cela est dû au fait qu'un pourcentage élevé de la population (8,9 à 27%) est porteur de *P. jirovecii* (porteurs sains).<sup>9-13</sup> Cette technique, qui ne permet pas de distinguer la colonisation de l'infection, n'a donc qu'une utilité clinique très limitée. Ceci d'autant plus que le lien entre colonisation et risque de développer une PPJ n'est pas établi. Son intérêt principal réside surtout dans sa haute valeur prédictive négative (VPN) permettant, si l'examen est négatif, d'exclure ce diagnostic.

La *PCR quantitative*, en permettant peut-être de définir un seuil (nombre de copies du génome/unité de volume) pour distinguer la colonisation de l'infection, semble plus intéressante.

Une étude publiée en 2004,<sup>5</sup> portant sur le LBA de 150 patients immunosupprimés (dont 19 en relation avec une infection VIH), présentant une pneumopathie, a pu démontrer que tous les patients dont le LBA contenait 10<sup>4</sup> copies/capillaires ou plus avaient une PPJ. Des valeurs égales ou inférieures à 10<sup>3</sup> copies/capillaires correspondaient à une colonisation. Des valeurs entre 10<sup>3</sup> et 10<sup>4</sup> copies/capillaires ont été retrouvées chez des patients avec ou sans PPJ (zone grise). Ces résultats ont cependant été obtenus avec des méthodes « maison » et demandent donc à être confirmés et validés.

Le rôle de la PCR dans le diagnostic de la PPJ n'est donc pas encore bien défini. Certains auteurs la considèrent comme expérimentale et limitent son utilisation à la recherche clinique.<sup>14</sup>

### MARQUEURS INDIRECTS

L'intérêt de différents marqueurs sériques ou du LBA, comme aide au diagnostic de PPJ, a été évalué.<sup>15-18</sup>

Il a été démontré que la LDH (lactate déshydrogénase) et le KL-6, une glycoprotéine de la paroi des pneumocytes de type II et des macrophages alvéolaires, étaient élevés dans le sang de patients avec PPJ prouvée. Ces anomalies témoignent cependant de lésions pulmonaires aspécifiques et ne sont d'aucune aide pour le diagnostic étiologique.

Le  $\beta$ -D-glucan, un composant de la paroi de certains champignons, dont le *P. jirovecii*, a été retrouvé dans le sang de la très grande majorité des patients avec PPJ (100% chez les patients VIH et 88% chez les autres). Ce marqueur n'est cependant pas spécifique du *P. jirovecii*. Il se retrouve également dans les infections invasives à *Aspergillus* et à *Candida*<sup>18</sup> qui peuvent survenir chez les patients avec le même type d'immunosuppression. Il constitue donc une aide au diagnostic mais nécessite une confirmation microbiologique par la mise en évidence du germe dans un prélèvement respiratoire.

La répartition cellulaire du LBA n'est pas d'une grande utilité dans le diagnostic même si le rapport CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> est abaissé en cas de PPJ.<sup>15</sup>

### CONCLUSION

La prophylaxie puis surtout l'efficacité des nouvelles thérapies antirétrovirales ont rendu, dans des pays comme le nôtre, la PPJ exceptionnelle chez les patients VIH positifs. Par contre, elle reste une infection opportuniste grave chez un nombre toujours plus important de patients immunosupprimés, pour d'autres raisons.

Chez ces patients présentant une symptomatologie respiratoire, même discrète, le diagnostic de PPJ doit être évoqué et activement recherché même si la radiographie du thorax est normale.

La présentation clinique est différente de celle, plutôt subaiguë, sur plusieurs semaines, observée chez le patient VIH. Elle est souvent d'évolution aiguë, pouvant être rapidement défavorable avec une mortalité élevée.

Un diagnostic microbiologique est indispensable mais également plus difficile que chez les patients VIH. Il repose sur la mise en évidence du *Pneumocystis* sur des prélèvements respiratoires. La sensibilité des examens directs est moindre que chez les patients VIH, en particulier sur les EI. Une bronchoscopie est souvent nécessaire mais elle permet de rechercher d'autres pathogènes si la PPJ a pu être exclue.

Le rôle de la PCR reste à définir, car, en tout cas pour les méthodes non quantitatives, elle ne permet pas de distinguer l'infection de la colonisation qui peut se retrouver chez près d'un patient sur quatre. Son intérêt principal réside dans sa haute VPN, un test négatif permettant d'exclure cette étiologie et d'arrêter le traitement spécifique.

Enfin, dans de rares cas, le diagnostic étiologique ne peut se faire que par la biopsie chirurgicale. ■



## Implications pratiques

- > La pneumonie à *Pneumocystis* reste une infection opportuniste grave pouvant survenir chez tous les patients immunosupprimés
- > Dans l'immunosuppression non liée à l'infection VIH, la pneumonie à *Pneumocystis* est une infection opportuniste aiguë d'évolution souvent défavorable avec une mortalité élevée (50%)
- > Un diagnostic microbiologique, rapide, par la mise en évidence du *Pneumocystis* dans des prélèvements respiratoires est indispensable
- > Le diagnostic microbiologique requiert souvent une bronchoscopie avec un lavage broncho-alvéolaire
- > La PCR a une très bonne sensibilité mais manque de spécificité. Elle est utile par sa haute valeur prédictive négative

## Bibliographie

- 1 Boisselle PM, Crans CA, Kaplan MA. The changing face of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1301-9.
- 2 Roux P, Lavrard I, Poirot JL, et al. Usefulness of PCR for detection of *Pneumocystis carinii* DNA. *J Clin Microbiol* 1994;32:2324-6.
- 3 Cartwright CP, Nelson NA, Gill VJ. Development and evaluation of a rapid and simple procedure for detection of *Pneumocystis carinii* by PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32:1634-8.
- 4 Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, et al. Polymerase chain reaction for diagnosing pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2009;135:655-61.
- 5 Flori P, Belleste B, Durand F, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens. *J Med Microbiol* 2004;53:603-7.
- 6 Weig M, Klinker H, Bogner BH, Meier A, Gross U. Usefulness of PCR for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in different patient groups. *J Clin Microbiol* 1997;35:1445-9.
- 7 Olsson M, Elvin K, Lofdahl S, Linder E. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in sputum and bronchoalveolar lavage samples by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:221-6.
- 8 Caliendo AM, Hewitt PL, Allegra JM, et al. Performance of a PCR assay for detection of *Pneumocystis carinii* from respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1998;36:979-82.
- 9 Takahashi T, Goto M, Endo T, et al. *Pneumocystis carinii* carriage in immunocompromised patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Med Microbiol* 2002;51:611-4.
- 10 Sing A, Geiger AM, Hogardt M, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage among cystic fibrosis patients, as detected by nested PCR. *J Clin Microbiol* 2001;39:2717-8.
- 11 Sing A, Trebesius K, Roggenkamp A, et al. Evaluation of diagnostic value and epidemiological implications of PCR for *Pneumocystis carinii* in different immunosuppressed and immunocompetent patient groups. *J Clin Microbiol* 2000;38:1461-7.
- 12 Shimizu Y, Sunaga N, Dobashi K, et al. Serum markers in interstitial pneumonia with and without *Pneumocystis jirovecii* colonization: A prospective study. *BMC Infect Dis* 2009;9:47.
- 13 Sing A, Roggenkamp A, Autenrieth IB, Heesemann J. *Pneumocystis carinii* carriage in immunocompetent patients with primary pulmonary disorders as detected by single or nested PCR. *J Clin Microbiol* 1999;37:3409-10.
- 14 \*\* Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, et al. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:107-38.
- 15 Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* 2007;131:1173-80.
- 16 Persat F, Ranque S, Derouin F, et al. Contribution of the (1,3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2008;46:1009-13.
- 17 Del Bono V, Mularoni A, Furfaro E, et al. Clinical evaluation of a (1,3)-beta-D-glucan assay for presumptive diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:1524-6.
- 18 Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, et al. Clinical utility of serum beta-D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Intern Med* 2009;48:195-202.

\* à lire

\*\* à lire absolument