

Infection à *Pneumocystis jirovecii*

(*Pneumocystose*)

Dr Djaballah.M- MA en parasitologie-mycologie médicale

1. INTRODUCTION

La pneumocystose humaine est une mycose profonde, due à un champignon exogène, cosmopolite à comportement opportuniste: *Pneumocystis jirovecii* champignon à développement principale dans les alvéoles pulmonaires des patients immunodéprimés (HIV+ et non HIV), occasionnant ainsi une pneumonie atypique grave et mortelle.

Le genre pneumocystis regroupe plusieurs espèces de micromycètes (champignons) opportunistes largement répandus chez les mammifères.

Ses espèces se développent dans les alvéoles pulmonaires des pneumocytes.

Décrit pour la première fois en 1909 par **Carlos Chagas** (formes kystiques du champignon pour un stade de trypanosomes). Plus-tard, le Docteur **Carini** identifie l'espèce.

En 1976, l'espèce *P. jirovecii* est proposée en hommage à **Otto Jirovec** (le premier à découvrir l'espèce humaine en 1952).

Ce n'est qu'en 1999 que le nom de cette espèce humaine est devenu courant

Les années 2000 : recrudescence des cas chez immunodéprimés non-VIH.

L'association des critères morphologiques, biochimiques, physiologiques, immunologiques, génétiques et écologiques, donne la classification suivante:

Classification Règne: *Fungi*

Classe: *Pneumocystidomycetes*

Ordre: *Pneumocystidales*

Famille: *Pneumocystidaceae*

Genre: *Pneumocystis*

Espèce: *P.jirovecii*→ homme *P.carinii*→ rat

P.muris→ souri *P.sius*→ porc *P.equi*→ cheval

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1 Classification

Récemment classé parmi les champignons

• Habitat : alvéole pulmonaire des mammifères

.Classification : Données génomiques, caryotypiques et isoenzymatique. Cinq espèces décrites dont *P. jirovecii* chez l'homme

• Transmis par voie aérienne, possède une forte spécificité d'hôte. • *P. jirovecii* : réservoir uniquement humain

- Protozoaire ou champignon?

Avant classé parmi les protozoaire vue

L'aspect **amoéboïde** (trophozoïte), **Sensible** à des molécules efficaces contre les protozoaires (pentamidine, cotrimoxazol « TMP/SMX »)

Ne se **développe pas** *in vitro* dans les milieux de **culture** pour **champignons**.

Capable de synthétiser des **folates** à partir de l'acide para-aminobenzoïque

L'absence apparente d'**ergostérol** dans la membrane pourrait expliquer sa résistance à **l'amphotéricine B**.

Actuellement classé parmi les champignon :

- Paroi trilamellaire riche en chitine et en B (1,3) glucane.
- Une grande affinité pour les colorations argentiques.

D'un point de vue moléculaire (1988), des homologies de structure avec

les champignons, le séquençage révèle que le génome de *Pneumocystis* présente 68% d'homologie avec ceux des levures

Saccharomyces cerevisiae

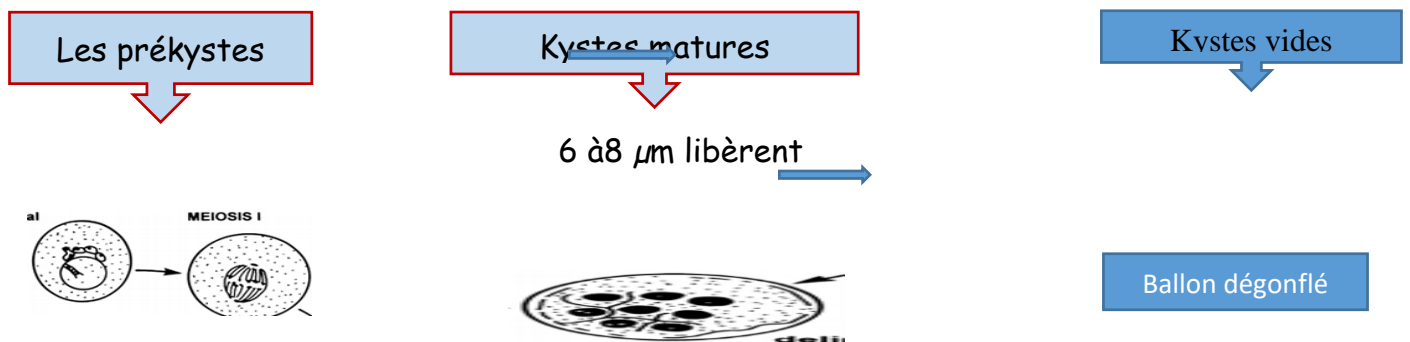
- La séquence nucléique d'une protéine cytoplasmique de *P. carinii*, la chaperonine, présente 83% d'identité avec celle des levures.

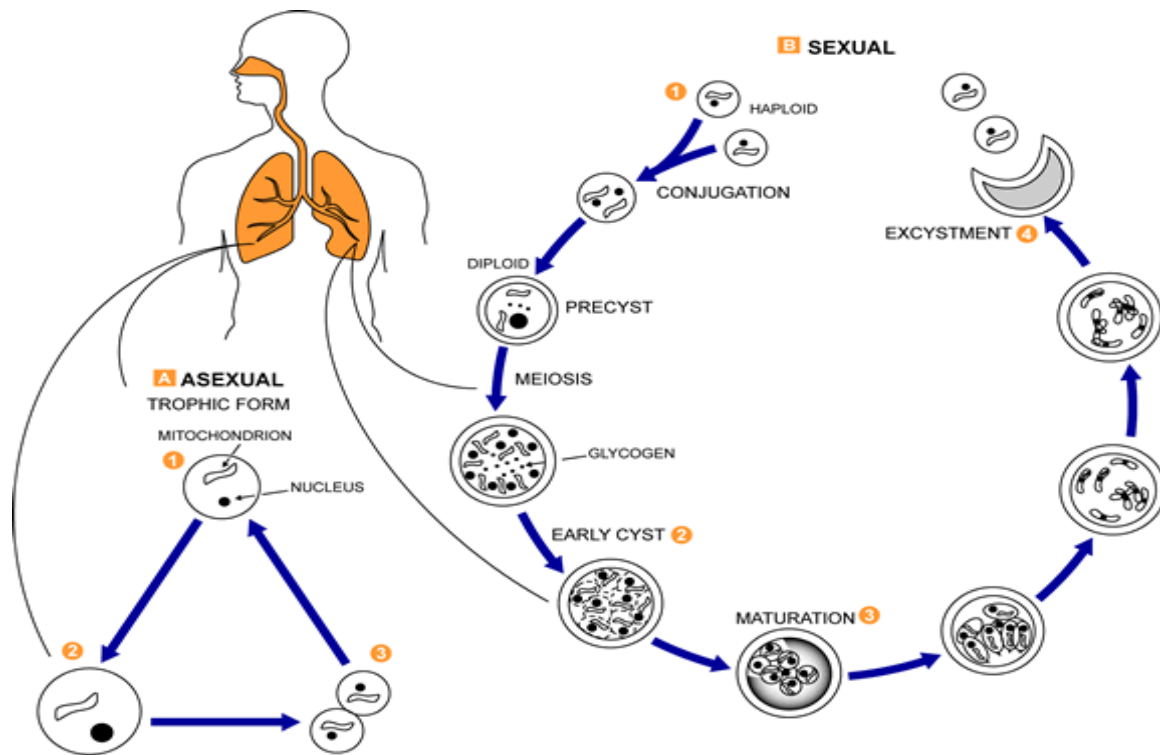
2.2 Morphologie

Trophozoïte haploïde : Arrondie de 2 à 3 µm de φ, Cytoplasme dense.

Noyau central, Une membrane mince avec de multiples micro- évaginations tubulaire (électronique), filopodes. se nourrissent par osmose.

Trophozoïte diploïde : résulte de la fusion de 2 spores haploïdes. Formation d'une grosse spore (diploïde) de 3 à 8µm à paroi épaisse, amoéboïde (grande forme avec cytoplasme peu dense et noyau unique, avec présence de filopodes.





Pneumocystis jirovecii est un champignon cosmopolite ubiquitaire opportuniste de l'homme, mais moins rapporté en régions intertropicales

En Afrique: on parle d'une incidence de 33% pas d'étude :

pas de personnel compétent/coût de la bronchoscopie.

En théorie le taux d'incidence devrait y être ↑ (HIV+↑), mais au contraire:

- les HIV+ meurent surtout de Tuberculose à des stades CD4+↑
- présence ou absence de certaines souches peu virulentes??

PCP en Algérie: 3cas confirmé en 1997 chez HIV+

Asie: thaïland =27-40% des HIV+

Amérique du sud: brésil= 55% des HIV+

Modes de transmission

La contamination se fait par voie aérienne.

- ✗ Forme infestante probable= kystes murs inhalés.
- ✗ Le pneumocystis a été trouvé dans l'air, les eaux d'étangs, l'air hospitalier, au niveau nasal ou pharyngé chez l'homme, chez l'homme Im-compétent sain (colonisation), le personnel hospitalier ou l'enfant au cours de sa primo-infection
un réservoir ou source d'infection.
- ✗ Actuellement il est démontré que la PcP de l'ID

n'est plus liée à la réactivation d'un portage pulmonaire chronique, mais résulte de l'acquisition de novo du champignon à partir d'une source exogène.

2.3 RESERVOIR

Réservoir environnemental ?

– Détection d'ADN et ARN dans les prélèvements d'air en milieu hospitalier.

– **Pas de détection de kystes.**

• Réservoir humain dynamique = anthroponose

– Malades avec PCP et leur entourage ? – Enfants IC ? – Femmes enceintes

– Adultes avec pathologie pulmonaire sous-jacente (Broncopneumopathie chronique obstructive BPCO). – Personnel soignant: soignants en unités de soins Hématologie et

Pédiatrie. – Patients VIH+ sans PCP clinique. – Adulte immunocompétent: démontré récemment.

3. Physiopathologie

Physiologie de l'alvéole pulmonaire : se compose de

Surfactant: agent tensioactif, Constitué: phospholipides, protéine hydrophobe, protéine hydrophiles

- Réduit la tension superficielle air/liquide, Facilite l'expansion de l'alvéole à l'inspiration et le maintient ouvert à l'expiration et protège contre les pathogènes

Pneumocyte 1:

- petite cellule fine (recouvre 90% de la surface alvéolaire). accolée au vaisseau capillaire = échange gazeux, Superposée en plusieurs voiles

Pneumocyte 2:

- Grande cellule granulée, Cellule souche = remplace les pneumocytes 1 dégradés
- Se place entre les voiles des pneumocytes 1, Recycle et sécrète le surfactant
- Le Pneumocystis est détruit par : Les macrophages, L'immunité humorale (interféron, cytokines, TNF α)
- **Physiopathologie**
 - **Lt CD4⁺:** sont atteints :- quantitativement → taux < 200 el/mm² et - qualitativement → pas d'expression de CD28, pas de présentation d'Ag, pas de prolifération
 - **Macrophages:** n'expriment pas de Récepteur Mannose : pas d'interaction avec les Ag P.j et donc Pas d'internalisation, Pas d'élimination du champignon.

Accumulation + prolifération du P.j, Recrutement continu de cellules inflammatoires, ce qui induit une hyperinflammation et des lésions tissulaires

4. Facteurs de risques

Hémopathies malignes, Leucémies, lymphomes, transplantés d'organes et de moelle osseuse, Infections à VIH, maladies inflammatoires et auto-immunes et les enfants malnutris.

La mortalité atteint 10-20% chez SIDA et 30-60% chez le non SIDA.

5. CLINIQUE

Quatre formes cliniques. 90% des enfants en bas âge développent une primo-infection par pneumocystis.

Pneumocystose infantile épidémique ou pneumonie plasmocytaire

Pneumonie des enfants prématurés ou présentant une carence protéino-calorique

- Début progressif
- Tachypnée
- Dyspnée progressive et une cyanose péri-orbitaire et péri-orale
- Parfois une diarrhée et une atteinte de l'état générale

Pneumocystose sporadique du patient immuno-déprimé

- ID sévère résultant d'affections congénitales ou acquises. La PcP a conduit à la découverte du Sida en 1981.
- Triade clinique classique: dyspnée, F° et toux

Début progressif, dyspnée à type de tachypnée évoluant vers une cyanose associée à une fièvre et à de la toux.

- La radiographie pulmonaire montre des infiltrats diffus bilatéraux parfois elle est normale d'où l'intérêt d'une TDM qui peut montrer des opacités en verres dépoli.
- La PaO₂ est diminuée. Une PaO₂ < 50% est de mauvais pronostic

Pneumocystose liée au syndrome de reconstitution immunitaire: SRI

- ✘ Le SRI se définit comme une aggravation paradoxale d'une infection opportuniste préalablement traitée
- ✘ Ou comme l'apparition brutale de symptômes d'une infection préexistante (infection latente démasquée par le traitement/ anti-rétroviraux) et correspond à une réponse inflammatoire exagérée concomitante de la restauration du système IM chez le patient.
- ✘ Chez ces patients la PcP peut évoluer de façon aiguë et fulminante atypique pouvant retarder le diagnostic.

Pneumocystose extra-pulmonaire**

Parfois il peut s'agir d'une dissémination à partir du poumon vers d'autres organes en induisant des lésions viscérales. Lésions nodulaires, avec nécrose et calcification

6. Diagnostic : Devant un tableau clinique

faire une anamnèse: -sérologie HIV.Rechercher -Autre déficit immunitaire.-prise d'un traitement.

6.1 Diagnostic radiologique :

- Infiltrats intersticiel diffus à prédominance hilare. atteinte bilatérale, Lésions nodulaires ou Cavitaires. Plus tardivement: image en nid d'abeille =fibrose pulmonaire.
- POUMON BLANC de mauvais pronostic

Scanner (TDM)

6.2 Biologie

Taux de CD4 < 200elm/mm³

Hypoxémie: PaO₂<50mm Hg =mauvais pronostic .

P CO₂ Nle ou diminuée

Alcalose respiratoire discrète

LDH>450 UI/ml (Nle <300 UI/ml)ologie

6.3 Diagnostic de certitude

Pas de culture. Diagnostic direct (microscopique) ou indirect (PCR, Antigène)

Prélèvements :Crachats, Crachats induits,Liquide broncho-alvéolaire (LBA) +++

Autres: biopsie transpériéale, transbronchique rarement utilisés

Les biopsies d'organes dans les formes extra-pulmonaires.

Diagnostic mycologique : colorations argentiques et C de GIEMSA

Aspect d'amas spumeux des crachats à l'état frais.

Examen microscopique direct après coloration spécifique des produits biologiques

Techniques argentiques: De Musto et bleu de Toluidine: colorant la paroi des kystes

Technique de GIEMSA: colorant les formes végétatives et intra-kystiques au nombre de huit. IFD (immuno-fluorescence direct).

Biologie moléculaire: PCR utile en cas de pauci-infestation

6.4 Diagnostic indirect

Peu d'intérêt puisque même les individus sains possèdent les anticorps anti-pneumocystis (intérêt dans les enquêtes épidémiologiques).

La recherche des antigènes 1-3 b-D-glucane intéressant mais il existe des faux positifs

NB: le b-d- glucane est sécrété par la paroi des champignons .

7. TRAITEMENT

Traitement curatif

1. Traitement de première intention

Le traitement le plus efficace Cotrimoxazole (TMP—SMX). Considéré en première intention sauf contre-indication.

Effets secondaires: Fièvre, rash, cytopénie, hyperkaliémie, hyponatrémie, hépatite et néphrite interstitielle

Autres alternatives/ Pentamidine/ L'effet secondaire est la néphrotoxicité, Hypotension, arythmie cardiaque, hyperglycémie, hypercalcémie, hyperkaliémie, pancréatite.

Autres alternatives thérapeutiques de la PCP chez le sujet VIH:

- Atovaquone, Clindamycine/primaquine, TMP/dapsone

2. Corticothérapie

Utilisée dans les pneumocystoses pulmonaires sévères. Elle limite la réaction inflammatoire alvéolaire, et réduirait le nombre de réactions allergiques au cotrimoxazole. Elle est indiquée en présence d'une PaO₂ < 70 mm Hg

8. Prévention

Malade : isolement respiratoire

Prévention primaire chez l'immunodéprimé (greffé) dès la mise en route du traitement immunosuppresseur.

PROPHYLAXIE PRIMAIRE

- Patients VIH+ :- CD4 < 200/mm³. – Ou CD4 < 15-20% des lympho totaux.
– En cas d'Altération de l'état générale rapide ou affection associée (CMV, lymphome, Kaposi) Triméthoprime – sulfaméthoxazole (TMP-SMX) BactrimR : (1 cp)/j ou 1 cp BactrimR x3/sem
- Isethionate de pentamidine. Dapsone, Pyriméthamine

PROPHYLAXIE secondaire: tant que persiste l'IM-dépression.

FIN