

UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-
ANNEE : 2016

THESE N° : 28

**PNEUMOCYSTOSE A PNEUMOCYSTIS JIROVECHII
(ANCIEN PNEUMOCYSTIS CARNI)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. ZIRAOUI OUALID

Né le 01 décembre 1988 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : *pneumocystis jirovecii* - pneumocystose – immunodépression-
mycose opportuniste-trimazole

JURY

Pr.M.ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Pr. S. ELHAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Pr. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Pr. M. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Pr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ زِدْنِي عِلْمًا



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmaciegalénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUDAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*

Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie

Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Dir. HMIMV**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie

Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA FatimaZohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie

Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique

Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Said*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHARCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ezzohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*

Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMIHachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phthisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale

Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M’hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

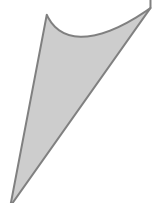
Tout d'abord louange à Dieu

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les
mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, l'amour, le respect et la
reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...





À mes très chers parents

Source de tendresse de volonté et de patience,
mes yeux à travers lesquels j'ai vu et je vois ce monde

Maman, Papa,

Je sais que vous êtes fiers de moi, et vous savez que je
suis très fière de vous montrer ce que j'ai réussi à
devenir grâce à vous.

Vous êtes et vous avez toujours été à mes côtés pour
me soutenir, m'aimer, et me protéger et surtout
m'encourager à aller en avant.

Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au
long de mes études.

Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin
que je puisse à mon tour vous combler.



À mes très chers frères et sœurs

*Aucune expression, aucune dédicace ne saurait
exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'Amour,
l'Attachement, la Reconnaissance et l'Admiration que
j'éprouve pour toi*

A mes chers cousins et cousines

Je souhaiterais vous remercier et vous dédier ce travail
Peu importe la distance, je vous garde au fond de mon
cœur.

Voyez dans ce travail, le témoignage de ma
reconnaissance.

Puisse Dieu vous garder toujours auprès de moi

Dans le bonheur et la prospérité



A ma famille

A vous, membres de ma famille *petits et grands*

A ceux que j'ai omis de citer et qui n'en pas des moindres sans qui rien n'aurait commencé. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets



A tous mes amis

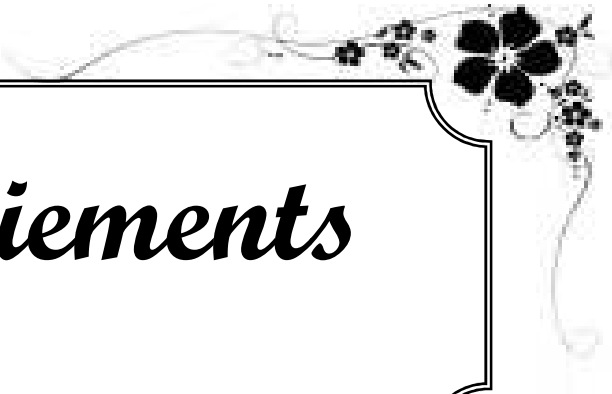
Achraf, Yasmina, Zeineb, Amine, Khalid, Monaim,
Zakaria, hajar, Ghizlane, Khadija et Doha ...

Du Début à la fin vous avez été présents.

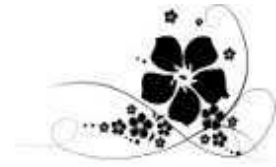
Je vous dédie ce travail en hommage à tous les
moments agréables, inoubliables que nous avons vécu
ensemble.

Voici le reflet de l'amitié et de la bonne entente
Que le tout puissant, notre Dieu, vous comble de joie, de
longévité et de santé

Avec tout mon amour, je vous souhaite un brillant avenir



Remerciements



À Mes Professeurs et Maîtres

Qu'ils reçoivent ici ma gratitude pour la formation qu'ils m'ont dispensé, et pour la rigueur et le dynamisme avec lesquels ils m'ont transmis, le goût d'apprendre la pharmacie.

Toutes les lettres alphabétiques ne sauraient trouver les mots qu'il faut. Toutes les expressions ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

À Mesdames et Messieurs les Professeurs et membres du

Jury,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez-en vivement remerciés et recevez l'assurance de mon profond respect

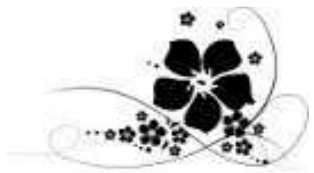


***A Notre Maître Et Président De Thèse
Monsieur le Professeur M. ZOUHDI
Professeur de Microbiologie***

*Permettez-moi de vous exprimer mes sincères
remerciements. C'est un grand honneur que vous me
faites en acceptant de présider le jury de cette thèse
avec plaisir et sans conditions.*

*Je vous remercie aussi pour la gentillesse et la
spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger
et superviser ce travail.*

*Veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde
gratitude et ma grande estime*

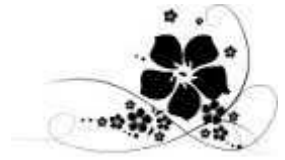


***A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse
Madame le professeur S. El HAMZAOUI
Professeur de Microbiologie***

*Je vous remercie vivement de m'avoir fait l'honneur de
diriger ce travail*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer
Ma profonde gratitude tout en vous témoignant
Mon respect.*

*Vos qualités humaines et professionnelles seront pour
moi un exemple et des balises à suivre dans l'exercice
de mon métier. Qu'ALLAH vous protège et vous accorde
santé, bonheur et prospérité, à vous et à vos proches*

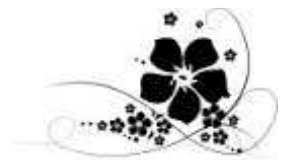


***A Notre Maître Et Juge De Thèse
Madame le professeur S.TELLAL
Professeur de Biochimie***

*Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me
faites en acceptant de juger ce travail.*

*Je suis très sensible à votre gentillesse et à votre accueil
très aimable.*

*Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous exprimer
mon admiration ainsi que ma gratitude. Veuillez croire,
cher maître, en mes sentiments les plus sincèrement
respectueux*

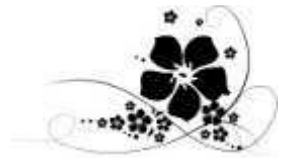


***A Notre Maître Et Juge De Thèse
Monsieur le professeur A. GAOUZI
Professeur de Pédiatrie***

*Je suis très reconnaissante de l'honneur que vous me
faites en acceptant de juger ce travail.*

*Qu'il me soit permis, Mr, de vous Exprimer
ma reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner mon profond respect et
ma grande reconnaissance*

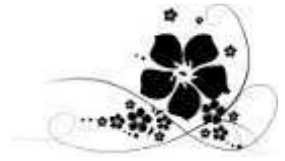


***A Notre Maître Et Juge De Thèse
Monsieur le professeur Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie***

*Je suis très reconnaissante de l'honneur que vous me
faites en acceptant de juger ce travail.*

*Qu'il me soit permis, Mr, de vous Exprimer
ma reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner mon profond respect et
ma grande reconnaissance*



Enfin

*je dois mes remerciements à toute personne qui a contribué
de loin ou de près à la réalisation de ce travail*

Mes remerciements

*S'adressent aussi à toute l'équipe du service, de la
bibliothèque et de l'administration*

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION	1
II-HISTORIQUE	3
III- EPIDEMIOLOGIE	5
III-1- Pneumocystis jirovecii	5
III-1-1- Position taxonomique.....	5
III-1-2- Différentes formes morphologiques	7
III-1-3-Multiplication.....	12
III-1-4- Cycle biologique	14
III-2- Réservoir de la Pneumocystis jirovecii	15
III-2-1- Réservoir environnemental	15
III-2-2- Réservoir humain	16
III-3- Transmission.....	17
III-4- Réceptivité	22
III-5- Facteurs favorisants	22
III-6- Répartition géographique	24
III-7- Donnée épidémiologiques	25
IV- PHYSIOPATHOLOGIE	28
IV-1- Invasion du micro-organisme.....	28
IV-2- Mise en place de la réaction immunitaire	29

IV-3- Réponse cytokinique	31
V- DIAGNOSTIC POSITIF.....	32
V-1-Clinique.....	32
V-1-1- Pneumocystose pulmonaire	32
V-1-2- Pneumocystose extra-pulmonaire	34
V-2-Para-clinique	35
v-2-1- Biologie	35
v-2-1-1-Mycologie	35
a- Diagnostic biologique direct.....	35
a-1 Prélèvement	35
a-2- Transport au laboratoire	37
a-3- Examen au laboratoire	38
a-4- Immunofluorescence	44
a-5- Cytologie	45
a-6- Culture	46
a-7- Autres examens directs.....	47
b- Diagnostic biologique indirecte.....	55
V-2-1-2-Examens complémentaires	55
a- Gazométrie artérielle	55
b-Taux de la lactico-déshydrogénase (LDH).....	56
c-Concentration plasmatique de S- adenosylmethionine	56

d- β -glucane	57
e- Anatomie-pathologique	58
V-2-2- Imagerie médicale	58
V-2-2-1- Radiographie pulmonaire.....	58
V-2-2-2 - Tomodensitométrie (TDM)	60
V-2-2-3- Scintigraphie au gallium	61
 VII- TRAITEMENTS	 61
VII-1-Traitement spécifique	61
VII-2-Traitement adjuvants	65
 VIII-PROPHYLAXIE	 66
VIII-1- Prophylaxie primaire	66
VIII-2- Prophylaxie secondaire	68
 CONCLUSION	
 RESUME	
 REFERENCES	

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Forme trophique de <i>Pneumocystis jirovecii</i> en microscopie électronique.	p.8
Figure 2	Sporocyste précoce de <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	p.8
Figure 3	Sporocystes intermédiaires de <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	p.9
Figure 4	Sporocyste tardif de <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	p.10
Figure 5	Asque de <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	p.10
Figure 6	Fission binaire	p.12
Figure 7	Multiplication sexuée	p.13
Figure 8	Cycle cellulaire de <i>Pneumocystis jirovecii</i> dans l'alvéole.	p.14
Figure 9	Attachement de <i>Pneumocystis jirovecii</i> aux cellules alvéolaires en microscopie électronique	p.29
Figure 10	Examen direct du liquide le LBA (x1000).	p.39
Figure 11	Amas de <i>Pneumocystis jirovecii</i> dans un liquide de LBA	p.40
Figure 12	kystes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> dans un crachat induit (Musto x 1000).	p.41
Figure 13	kystes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> colorés par Musto dans un LBA.	p.42
Figure 14	Kystes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> dans un liquide de LBA. (BOT x1000).	p.43
Figure 15	Asques de <i>Pneumocystis jirovecii</i> en immunofluorescence indirecte.	p.44
Figure 16	Radiographie pulmonaire montrant des infiltrats bilatéraux diffus chez un patient atteint de pneumocystose.	p.59
Figure 17	Image des poumons par tomodensitométrie montrant un aspect en verre dépoli chez un patient atteint de pneumocystose.	p.60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Stades parasitaires de <i>Pneumocystis jirovecii</i> en microscope photonique et électronique.	p.11
Tableau II	Traitement de la pneumocystose d'après Lacombe.	p.64
Tableau III	Prophylaxies primaires et secondaires de la pneumocystose.	p.66

I-INTRODUCTION

La pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*, est une infection opportuniste responsable de pneumopathie interstitielle grave essentiellement chez les sujets immunodéprimés. [1]

Le *Pneumocystis* est un pathogène cosmopolite, opportuniste, non cultivable, classé d'abord parmi les protozoaires puis, à la lumière de ses composants génétiques et cellulaires parmi 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 *Pneumocystis carinii*, en mémoire de A. Carini qui l'a décrit chez le rat, il a été renommé, en 1999 *Pneumocystis jirovecii* en hommage au pathologiste P. Jirovec qui l'a mis en évidence en premier chez l'homme [1].

Son importance clinique est liée à la pneumonie mortelle qu'il peut provoquer chez les personnes immunodéprimées. Cette infection s'est particulièrement développée à l'occasion de la pandémie de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et a longtemps représenté une cause majeure de mortalité chez les patients contaminés par ce virus. En dehors de l'infection HIV, elle survient chez les patients ayant des tumeurs solides, les patients ayant une hémopathie maligne essentiellement lymphoïde, les patients greffés de moelle, et ceux recevant des immunosuppresseurs au long cours pour les maladies systémiques.

La position taxonomique de *Pneumocystis jirovecii* est toujours incertaine, ainsi que sa biologie, largement méconnue, l'incapacité à cultiver en continu le parasite obligeant à travailler chez l'animal.

Malgré les progrès thérapeutiques qui ont été réalisés, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* reste une réelle menace pour tous les individus immunodéprimés.

L'objectif de notre étude s'articule autour des points suivant:

- Déterminer la fréquence du *Pneumocystis jirovecii* au maroc et dans le monde.
- Evoquer les facteurs favorisant son installation et sa multiplication dans l'organisme.
- Appliquer les mesures de prévention.

II-HISTORIQUE :

L'agent pathogène, aujourd'hui appelé *Pneumocystis jirovecii* a été découvert pour la première fois en 1909, au Brésil, dans les poumons de cochons d'Inde infectés par *Trypanosoma cruzi*. A cette époque, Carlos Chagas croyait avoir identifié une nouvelle forme (prékyste) de trypanosome. [2]

En 1910, Carini a fait la même observation dans des poumons de rats infectés par *Trypanosoma lewisi*. [3]

En 1912, le couple Delanoë, de l'Institut Pasteur de Paris, a observé ce kyste dans des poumons de rats d'égouts parisiens non infectés par le trypanosome et l'a décrit comme étant une entité biologique différente du trypanosome. [4, 5]. Ils le nommèrent *Pneumocystis carinii* : « *pneumo-* » en raison de son tropisme pulmonaire, « *-cystis* » pour sa forme caractéristique et « *carinii* » en hommage à Antonio Carini. [6]

En 1913, Aragao a proposé de classer ce pathogène dans l'ordre des Coccidies parce qu'il présente des similarités avec *Cryptosporidium muris*. Dès lors, commence le débat controversé de l'appartenance de *Pneumocystis* au règne des parasites ou à celui des champignons.

En 1942, van der Meer et Brug confirmeront la présence de *Pneumocystis* chez l'homme tout en soulignant la rareté (nombreux sporocystes et première description détaillée des amas de formes végétatives déjà représentés en 1911 par Buchanan [7] chez un enfant de trois mois mort d'une cardiopathie congénitale et ayant souffert du paludisme). [8]

Le pouvoir pathogène de *Pneumocystis carinii* pour l'homme est apparu au cours de la seconde guerre mondiale. Il fut alors décrit comme l'agent étiologique de la pneumonie à plasmocytes mortelles chez les prématurés et les enfants dénutris des orphelinats d'Europe centrale [9].

En 1976, Frenkel a suggéré que ces pathogènes rencontrés chez l'homme et chez le rat appartenaient à deux espèces distinctes du fait d'une spécificité d'hôte et de différences antigéniques. Il a alors proposé de nommer *Pneumocystis jirovecii* le microorganisme infectant l'espèce humaine (*jirovecii* en hommage au Docteur Otto Jirovec).

Le premier traitement efficace de la pneumocystose a eu lieu dès 1958, [10]

Il s'agit de la pentamidine administrée par voie intramusculaire. L'utilisation de la même molécule en aérosols a permis par la suite de diminuer la toxicité et d'améliorer la tolérance au traitement. Le plus gros progrès thérapeutique fut l'introduction du cotrimoxazole. [11, 12] Et ce n'est qu'avec le développement de la pandémie de SIDA que la pneumocystose a réellement commencé à retenir l'attention de la communauté médicale. La pneumocystose est considérée comme la première infection opportuniste majeure touchant les patients sidéens. [13-15]

Il faudra attendre la fin des années 1980 pour que la biologie moléculaire confirme l'existence de plusieurs espèces de *Pneumocystis sp.* ainsi que l'appartenance fongique.

En 1994, lors des troisièmes ateliers internationaux sur les protistes opportunistes, la nomenclature trinomiale préconisée par l'ICBN (International Code of Botanical Nomenclature) a été adoptée temporairement. Les souches, considérées comme des « *formae speciales* », sont alors nommées en utilisant le nom de genre et d'espèce du champignon suivi du nom de l'hôte.

Puis peu à peu, la « *formae speciales* » a substitué le nom d'espèce. Il faudra attendre 2005 pour que la dénomination *Pneumocystis jirovecii* soit définitivement validée pour la forme exclusivement humaine de *Pneumocystis*

sp. L'appellation *Pneumocystis carinii* est conservée pour l'une des deux espèces retrouvée chez le rat.

Actuellement de nombreuses espèces ont été mises en évidence chez divers animaux aussi bien domestiques que sauvages.

De plus, d'après des analyses de séquences d'ADN, il existerait de nombreux génotypes au sein de l'espèce *Pneumocystis jirovecii*. [16]

Le terme « *Pneumocystis* » ne désigne donc plus une seule entité mais un groupe hétérogène de micro-organismes eucaryotes étroitement adaptés aux mammifères et largement répandus dans l'écosystème. [6,17]

III- EPIDEMIOLOGIE :

III-1- *Pneumocystis jirovecii* :

III-1-1- Position taxonomique :

La position taxonomique de *Pneumocystis jirovecii* a longtemps été discutée.

De sa découverte jusqu'à la fin des années 1980, *Pneumocystis* a été considéré comme un protozoaire (Les Delanoe 1912), bien que l'hypothèse fongique soit très tôt envisagée (Vavra et Kučera, 1970). En effet, plusieurs arguments justifient cette hypothèse.

- ✓ Un cycle de réplication proche de celui des protozoaires (présence de formes amiboïdes évocatrices de trophozoïte) ainsi que des caractères morphologiques typiques (présence de prolongements cytoplasmiques).
- ✓ Une culture impossible sur milieux habituellement utilisés en mycologie.
- ✓ La synthèse *de novo* des folates à partir de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) comme en sont capables les protozoaires. [18]
- ✓ Une résistance aux molécules antifongiques mais une sensibilité vis-à-vis de certains antiparasitaires comme le cotrimoxazole et la pentamidine.

- ✓ Une paroi dépourvue d'ergostérol mais contenant du cholestérol, qui pourrait expliquer sa résistance à l'amphotéricine B.

Tandis qu'un certain nombre de caractères orienterait plutôt sa classification vers le règne des champignons :

- ✓ D'un point de vue morphologique, une forme kystique évoquant des spores de champignons (asques) [19], des mitochondries possédant des crêtes lamellaires et l'absence d'organites très visibles. [20]
- ✓ D'un point de vue moléculaire (1988), des homologies de structure avec les champignons. En effet, le séquençage révèle que le génome de *Pneumocystis* présente 68% d'homologie avec ceux des levures *Saccharomyces cerevisiae* [21, 22,6]
- ✓ D'un point de vue ultrastructurel, la présence d'une paroi trilamellaire riche en chitine et en β -(1,3)-glucane visible en microscopie électronique
- ✓ ayant une grande affinité pour les colorations argentiques. [23]

En définitive depuis 1999, il était devenu évident que les organismes du genre *Pneumocystis* sont des champignons, qui sont nommés selon le Code international de nomenclature botanique (CINB) (24-28).

Ainsi, *Pneumocystis jirovecii* appartient au : [29]

- Règne : Fungi
- Phylum : Ascomycotina
- Classe : Archiascomycètes
- Ordre : Pneumocystidales
- Famille : Pneumocystidae
- Genre : *Pneumocystis*

Pneumocystis est spécifique à l'hôte. [30] *Pneumocystis* des rats n'infecte pas les souris et celui de l'Homme n'infecte pas les autres espèces d'animaux et vice versa. Les études génomiques ont confirmé cette spécificité en démontrant une hétérogénéité génétique selon les différents hôtes. [31]

Les espèces qui sont officiellement décrites sont : [17]

- *Pneumocystis jirovecii* chez l'homme .
- *Pneumocystis carinii* chez les rats.
- *Pneumocystis murina* chez les souris.
- *Pneumocystis wakefieldiae* également chez les rats .
- *Pneumocystis oryctolagi* chez les lapins.

III-1-2- Différentes formes morphologiques :

Pneumocystis jirovecii étant classé parmi les champignons, il convient désormais d'utiliser la terminologie mycologique plutôt que les termes parasitaires.

Les deux formes principales du cycle sont la forme trophique ou végétative (trophozoïte) et l'asque (kyste mature). Il existe une forme intermédiaire, le sporocyste (prékyste) qui comporte trois stades de maturation : précoce, intermédiaire et tardif. [32-33]

III-1-2-1-Forme trophique

Présente dans 90 à 95 % des cas, c'est la forme la plus fréquente dans les poumons d'individus atteints de pneumocystose. [34]

De forme amiboïde, elle est mononucléaire, haploïde, mesure entre 2 et 8 μm de diamètre et est constituée d'une paroi cellulaire mince qui apparaît dense en microscopie électronique.

Elle est dotée de nombreuses projections cytoplasmiques appelées filopodes (fig. 1).

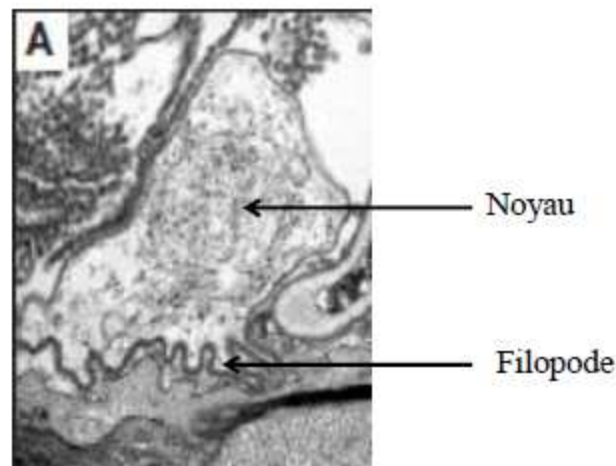


Figure 1 - Forme trophique de *Pneumocystis jirovecii* en microscopie électronique. [35]

III-1-2-2- Sporocyste

a- Sporocyste précoce

Le sporocyste au premier stade de son développement se présente sous une forme ronde, mononucléaire, probablement diploïde et mesure en moyenne 4 μm . Sa paroi cellulaire est mince et dense en microscopie électronique. A ce stade les filopodes sont moins développés. C'est l'unique stade où le complexe synaptonémal (appariement des chromosomes homologues) est visible dans le noyau (fig. 2)

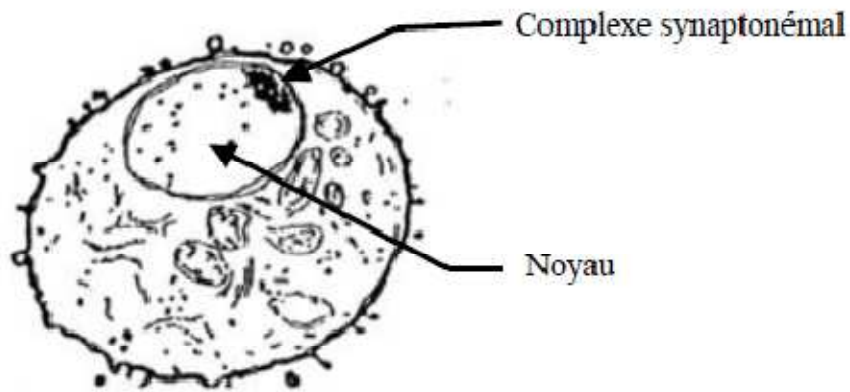


Figure 2- Sporocyste précoce de *Pneumocystis jirovecii* [6]

b- Sporocyste intermédiaire

Il est à peine plus grand que le sporocyste précoce (environ 5 μm). Il s'en distingue d'une part, par l'apparition d'une couche translucide aux électrons entre la couche dense aux électrons et la membrane plasmique et d'autre part, par son nombre de noyaux haploïdes résultant du début de la réplication nucléaire. Le sporocyste intermédiaire (fig. 3) est constitué d'au moins deux noyaux et peut en contenir jusqu'à huit.

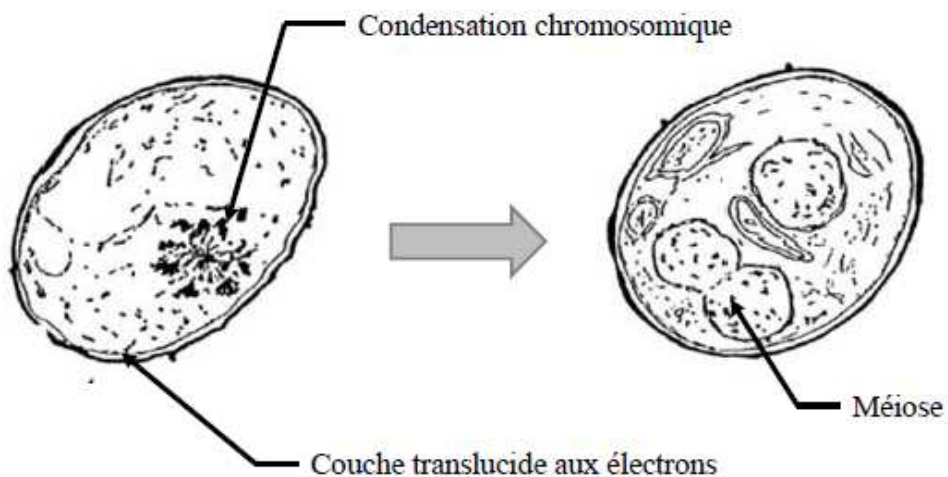


Figure 3 - Sporocystes intermédiaires de *Pneumocystis jirovecii* [6]

c- Sporocyste tardif

Sa paroi cellulaire s'est épaissie par rapport au sporocyste intermédiaire. Cet ultime stade sporocyste est doté de huit noyaux (fig. 4).

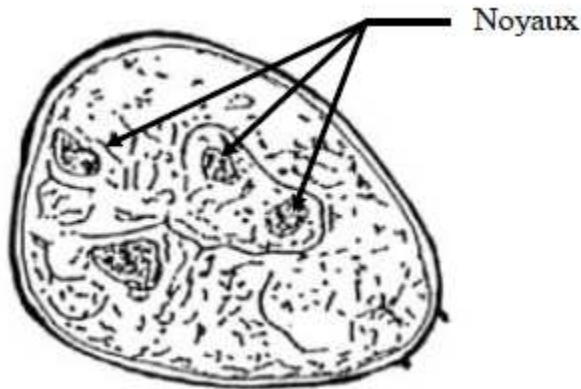


Figure 4 - Sporocyste tardif de *Pneumocystis jirovecii* [6]

III-1-2-3- Asque

Il mesure entre 4 et 7 μm de diamètre. Sa surface est plus lisse et ne possède que de rares filopodes. Il possède huit spores bien délimitées et protégées par une paroi cellulaire épaisse (fig. 5)

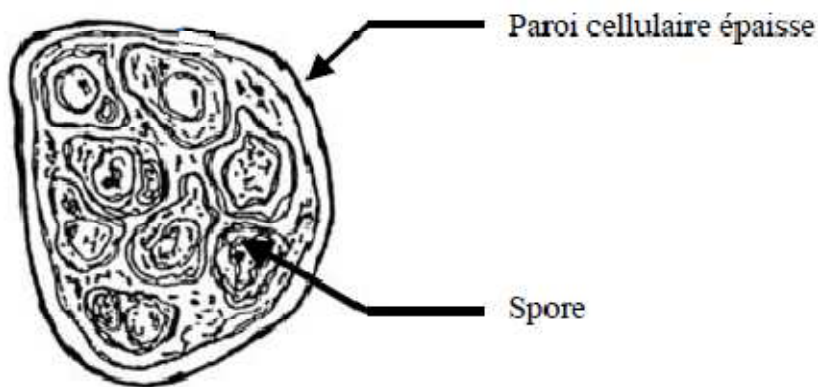


Figure 5- Asque de *Pneumocystis jirovecii* [6]

III-1-2-4-Spores

Elles sont minuscules (1-2 μm de diamètre) avec une paroi cellulaire fine et sont dépourvues de filopodes. Elles apparaissent sphériques, en forme de banane ou irrégulières. Elles possèdent un seul noyau haploïde, un cytoplasme assez dense contenant une mitochondrie arrondie, un réticulum endoplasmique et de nombreux ribosomes.

Les caractéristiques des différentes formes participant au cycle biologique de *Pneumocystis jirovecii* sont répertoriées dans le tableau I.

Tableau I : Stades parasitaires de *Pneumocystis jirovecii* en microscope
photonique et électronique. [34]

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

* Bleu de toluidine 0 : coloration métachromatique des formes à paroi à trois couches.

* * Coloration panoptique : paroi à 3 couches non colorée (halo clair).

* * * Dans chaque corps intrakystique.

* * * * Organite associé au noyau.

MP : microscopie photonique ; ME : microscopie électronique.

- absence.

+ présence.

III-1-3-Multiplication :

Il en existe deux modes de multiplication :

III-1-3-1- Multiplication asexuée

La phase asexuée du cycle biologique de *Pneumocystis jirovecii* correspond à la fission binaire (fig. 6) de la forme trophique, haploïde au départ, elle réplique le contenu de son noyau pour devenir diploïde puis se divise en deux pour engendrer deux formes-filles identiques à la forme-mère.

Contrairement à la majorité des champignons, le mode de réplication par bourgeonnement n'a jamais, à ce jour, été observé chez aucune espèce de *Pneumocystis*. [17-33]

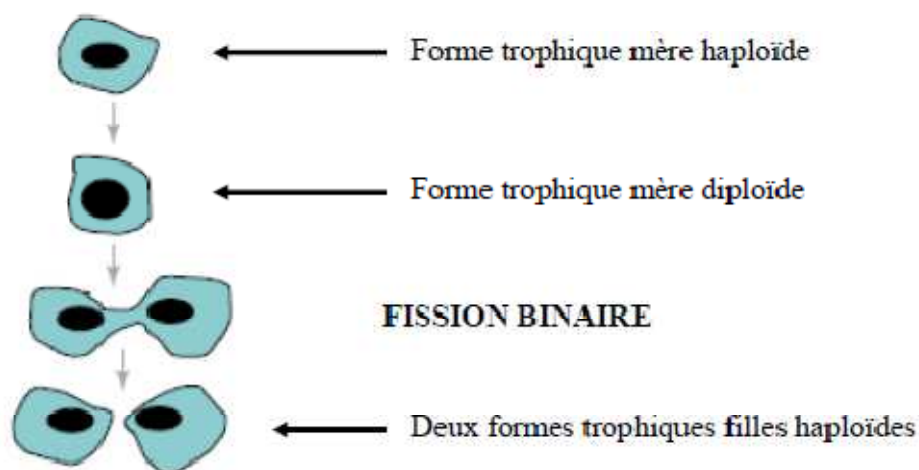


Figure 6 - Fission binaire [17]

III-1-3-2-Reproduction sexuée

Dans la phase sexuée, les formes trophiques mononucléaires s'attachent aux cellules épithéliales de type I situées à proximité de vaisseaux capillaires par l'intermédiaire de leurs filopodes. Des étapes d'accouplement surviennent ensuite, au cours desquelles la forme trophique se transforme en sporocyste

précoce probablement diploïde et contenant le complexe synaptonémal (fig. 7). Ce sporocyste entre ensuite dans un processus de division méiotique suivi de deux mitoses conduisant à un sporocyste tardif à huit noyaux. Ces huit noyaux sont ensuite séquestrés et subissent une étape de sporogénèse pour être transformés en huit spores matures. A la rupture de l'asque, les spores sont libérées et constituent les formes trophiques qui participeront à la reproduction sexuée ou au cycle végétatif. [17-34]

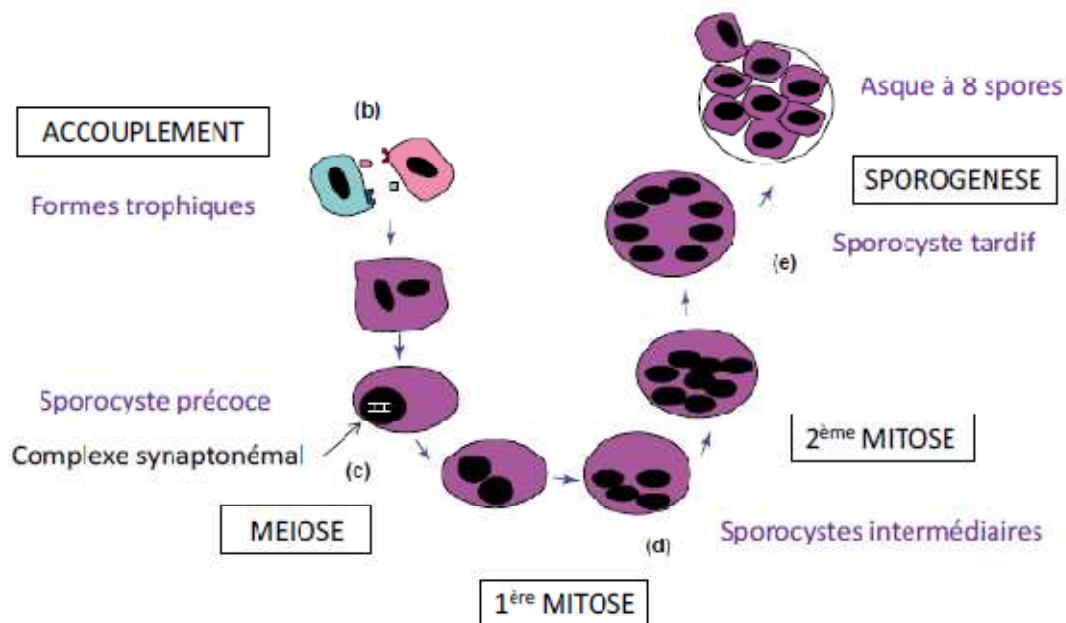
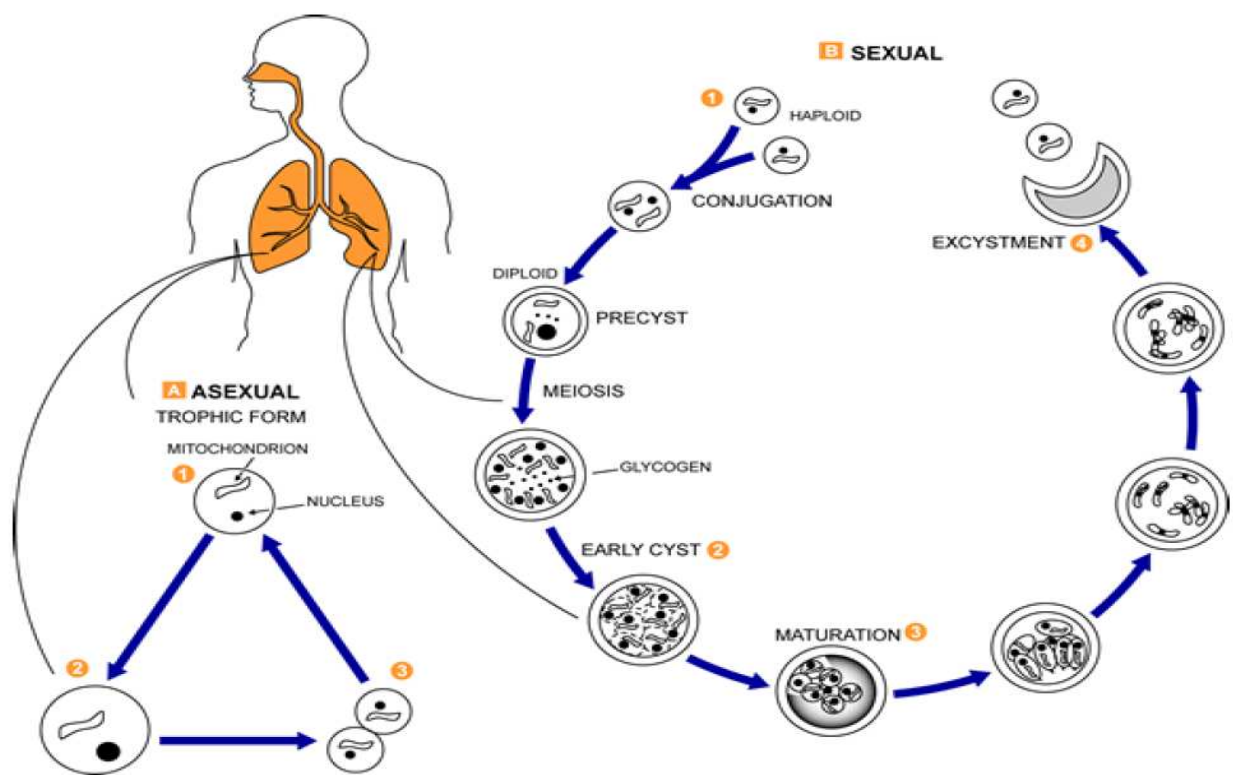


Figure 7 - Multiplication sexuelle [17]

III-1-4- Cycle biologique

Du fait de l'impossibilité d'avoir durablement des cultures viables de *Pneumocystis jirovecii*, les connaissances sur son cycle biologique reposent sur des observations en microscopie électronique traditionnelle à partir, principalement, de poumons de mammifères infectés.

Le cycle de *Pneumocystis jirovecii* fait intervenir ses différentes formes morphologiques et semble être constitué d'une phase asexuée et d'une phase sexuée intervenant en alternance in vivo. [17]



A- cycle asexuée : 1. Forme végétative (trophozoïte) – 2. 3. Réplication par mitose
B- cycle sexuée : 1. Forme végétative (trophozoïte) – 2. Prékyste - 3. Kyste mature –
4. Kyste vide

Figure 8- Cycle cellulaire de *Pneumocystis jirovecii* dans l'alvéole [36]

Le cycle évolutif de *Pneumocystis jirovecii* (Fig8) est monoxène, se déroule dans les alvéoles en situation toujours extracellulaire.

Les trophozoïtes proviennent directement du kyste mature, chaque kyste peut contenir jusqu'à huit corps intrakystiques sphériques, qui donnent huit trophozoïtes.

Le trophozoïte (la forme végétative) initial est haploïde qui réplique son contenu nucléaire et se divise par fission binaire : C'est le cycle asexué.

Dans le cycle sexué, deux trophozoïtes peuvent se conjuguer aboutissant à la formation d'une cellule diploïde qui commencent un processus de division méiotique (prékyste précoce prékyste intermédiaire) suivi d'une mitose formant une grande cellule sphérique avec huit noyaux (prékyste tardif).

Plus tard, ce prékyste subit un processus de délimitation donnant huit corps intrakystiques (kyste mature). Libérés du kyste, les jeunes trophozoïtes s'attachent intimement aux cellules épithéliales alvéolaires et commencent leur développement.

III-2- Réservoir de la *Pneumocystis jirovecii* :

III-2-1- Réservoir environnemental

La localisation quasi exclusivement pulmonaire de la pneumocystose suggère un mode de contamination par inhalation à partir du microchampignon présent dans le milieu extérieur.

L'utilisation de collecteurs de particules et le développement de techniques de plus en plus sensibles comme la PCR a permis de retrouver de l'ADN de *Pneumocystis jirovecii* dans l'environnement. L'ADN de *Pneumocystis jirovecii* a été détecté dans l'air en milieu rural [37], hospitalier [38], dans des animaleries [39] et aussi dans de l'eau [40].

Bien que ces études attestent de la présence de l'ADN du micro-organisme dans le milieu extérieur, il faut souligner qu'aucune étude n'a pu mettre en évidence le champignon lui-même. De plus, ces travaux montrent que *Pneumocystis jirovecii* est effectivement présent dans l'environnement mais ils ne permettent pas d'évaluer la viabilité et l'infectiosité des formes détectées. Bien qu'un réservoir environnemental soit envisageable, il est nécessaire de poursuivre et d'approfondir les investigations afin de préciser la circulation des différentes espèces de *Pneumocystis*, leurs réservoirs potentiels, ainsi que la nature des formes infectantes du champignon.

III-2-2- Réservoir humain

Les techniques de biologie moléculaire ont permis la mise en évidence d'ADN de *Pneumocystis jirovecii* dans des prélèvements respiratoires provenant de patients ne présentant aucun signe de pneumocystose. Cette découverte suggère l'existence de porteurs sains du champignon, c'est-à-dire de patients colonisés. Les taux de colonisation rapportés dans les études sont variables et dépendent des techniques de détection utilisées et des populations étudiées. Certains auteurs ont décrit des « épidémies » de pneumocystoses chez des enfants prématurés ou dénutris et ont suggéré que cette infection pourrait être impliquée dans la mort subite du nourrisson [41–42]

Les données animales indiquent que la colonisation serait à l'origine d'une intense réponse inflammatoire au niveau pulmonaire [43–44]

La colonisation asymptomatique par *Pneumocystis jirovecii* a été décrite chez les patients souffrant de pathologies respiratoires sans présenter des signes de pneumocystose mais elle peut aggraver l'état clinique de ces patients.

Cependant, Helweg-Larsen et al. [45] ont étudié les génotypes des souches de *Pneumocystis jirovecii* isolées de cas groupés comportant 14 patients pour tenter d'établir un lien entre eux [45], parmi ces 14 patients, seuls quatre partageaient un génotype commun. Une autre étude a comparé les génotypes isolés de patients avec les génotypes provenant d'échantillon d'air de leur chambre d'hôpital [38]. Ils retrouvent des génotypes identiques pour quatre échantillons parmi les cinq. Mais, il est difficile de déterminer si l'ADN détecté dans l'air provient d'une source environnementale ou des personnes infectées.

Les résultats de ces travaux ne permettent pas de conclure avec certitude à l'existence d'une transmission interhumaine.

Dans d'autres études [46], des cas de transmission de *Pneumocystis jirovecii* ont été retrouvés parmi des patients transplantés rénaux [46] et même entre un patient atteint de pneumocystose et des soignants [47].

Enfin, la transmission aérienne d'un hôte infecté à un hôte susceptible a été bien établie et plusieurs études suggèrent l'importance du réservoir humain de *Pneumocystis jirovecii*.

III-3- Transmission :

III-3-1- Transmission horizontale de *Pneumocystis jirovecii* :

L'idée selon laquelle *Pneumocystis jirovecii* pourrait être transmis par contact direct entre les hôtes a été émise dès sa découverte en 1912 par les époux Delanöe [5].

Une transmission inter-individuelle de *Pneumocystis jirovecii* a également été suspectée dès les années 1950, avec la description des premiers cas d'épidémies survenant chez des enfants prématurés ou malnutris [48,49], puis avec la description d'épidémies ou de « cas groupés » de pneumocystoses en milieu

hospitalier. Ces cas groupés de pneumocystose pulmonaire en milieu hospitalier ont été observés dans des unités de pédiatrie, oncologie, soins intensifs, transplantation rénale et maladies infectieuses [9], [50-55]

De plus, des études récentes, combinant l'observation de cas groupés de pneumocystose pulmonaire au géotypage de *Pneumocystose jirovecii* chez ces patients par PCR du gène de l'ARN ribosomal confortent l'hypothèse d'un tel mode de transmission horizontale chez l'homme [46,56, 57].

Par ailleurs, des cas groupés d'infection par *Pneumocystis* ont également été rapportés en milieu domestique [58-61]

De façon intéressante, Miller et al. ont montré que les géotypes de *Pneumocystose jirovecii* isolés chez un couple mère—enfant développant de façon contemporaine une pneumocystose dans un contexte de contagé en milieu domestique étaient identiques [60].

De l'ADN de *Pneumocystis* a également été détecté chez des sujets immunocompétents dans l'entourage étroit de patients VIH positifs ou négatifs atteints ou non de pneumocystose pulmonaire [47, 62,63].

Le rôle potentiel de réservoir de ces populations immunocompétentes porteuses de *Pneumocystis jirovecii* a alors été suggéré [63- 67].

Par exemple, la comparaison des géotypes des isolats de *Pneumocystis* retrouvés chez des patients adultes colonisés par le champignon, des patients atteints de pneumocystose pulmonaire et des enfants développant une primo-infection par *Pneumocystis jirovecii* d'une même zone géographique, s'est révélée en accord avec l'idée d'un réservoir de *Pneumocystis jirovecii*, composé par ces différentes populations [65-67].

Dans l'étude de Miller et al. [63], les génotypes de *Pneumocystis jirovecii* retrouvés chez le personnel soignant hospitalier semblaient également correspondre avec ceux des patients atteints de pneumocystose pulmonaire [63]. Ainsi, le rôle du personnel soignant dans la circulation de *Pneumocystis jirovecii* à l'hôpital a été discuté, mettant en évidence un impact nosocomial potentiel de l'infection par *Pneumocystis jirovecii* [47,53, 62, 63].

Plus récemment, Rivero et al. [68], par analyse des gènes codant pour la grande sous-unité de l'ARN ribosomal mitochondrial (mtLSUrARN) et la dihydroptéroate synthase (DHPS) de *Pneumocystis*, ont émis l'hypothèse d'une transmission du champignon entre des grands parents immunocompétents porteurs de *Pneumocystis jirovecii* et leur petite-fille [68].

Les modèles animaux quant à eux ont contribué de façon majeure à la connaissance des modes de transmission des *Pneumocystis jirovecii*. Ces modèles, et plus particulièrement le modèle murin, ont en effet permis d'établir que *Pneumocystis* peut être transmis par voie aérienne d'un hôte infecté à un hôte susceptible de la même espèce [69-75].

Un seul jour de contact d'une souris « severe combined immunodeficiency » (SCID) avec une souris parasitée suffit pour que l'infection soit transmise par voie respiratoire entre hôtes susceptibles [73, 76].

Ces modèles sont basés sur des mises en contact étroites (souris placées dans la même cage) de souris SCID atteintes de pneumocystose pulmonaire (causée par *Pneumocystis murina*) avec des souris immunocompétentes indemnes de *Pneumocystis murina* dans le but d'obtenir des souris immunocompétentes porteuses du champignon. Ainsi, il a été démontré que des souris immunocompétentes devenues porteuses de *Pneumocystis* après un contact étroit avec des souris SCID immunodéprimées atteintes de pneumocystose sont

capables de transmettre l'infection aussi bien à d'autres souris immunocompétentes [69] qu'à de nouvelles souris SCID qui elles, développeront la maladie [69,70].

De plus, par des techniques moléculaires, histologiques et immunologiques, il a été possible de déterminer que les hôtes immunocompétents porteurs du champignon pouvaient faire partie du réservoir des *Pneumocystis spp.* [69].

III-3-2- Transmission verticale de *Pneumocystis jirovecii* :

La transmission verticale de *Pneumocystis* chez l'homme est suspectée depuis longtemps. En 1995, Mortier et al. [77] Rapportent la présence de kystes de *Pneumocystis*, observés sur des coupes histologiques du poumon d'un fœtus en fin de second trimestre de gestation et dans le placenta de la mère qui était atteinte de pneumocystose pulmonaire et infectée par le VIH [77].

Des travaux précédents, antérieurs à la pandémie du sida, avaient également suggéré la possibilité d'une transmission transplacentaire de *Pneumocystis* chez l'homme sans fournir des preuves irréfutables [78,79].

Vargas et al. ont récemment réalisé une étude prospective sur 33 femmes immunocompétentes au troisième trimestre de grossesse et 28 femmes non enceintes du même âge. L'ADN de *Pneumocystis* a été retrouvé dans 15,5 % des écouvillonnages nasaux des femmes enceintes alors que tous ces prélèvements se sont avérés négatifs pour les femmes contrôlées non enceintes [80]

À noter que les femmes enceintes retrouvées positives étaient toutes multipares. La dernière étude réalisée sur ce mode de transmission verticale du champignon chez l'homme est celle de Montes- Cano et al. [81] Dans ce travail, 20 fœtus de mères ayant fait des fausses couches ont été analysés : de l'ADN de

Pneumocystis a été détecté par PCR dans 35 % des poumons de fœtus et 5 % des placentas [81].

La transmissibilité in utero de *Pneumocystis* a été explorée chez les rats et souris mais elle ne semble ne pas avoir lieu chez ces rongeurs [82,83].

Enfin, le modèle animal qui s'est avéré le plus intéressant pour étudier la transmission congénitale de *Pneumocystis* est le lapin, mammifère qui développe généralement une pneumocystose spontanée bénigne au moment du sevrage [84,85].

Céré et al. [86] ont mis en évidence un tel mode de transmission dans ce modèle animal. Ils ont identifié des parasites par une étude histologique et par immunofluorescence, ainsi que de l'ADN de *Pneumocystis* dans les poumons de fœtus, dans le placenta et dans le liquide amniotique à partir du dixième jour de gestation [86].

Récemment, ces résultats ont été confirmés par la présence de l'ADN de *Pneumocystis* dans le poumon fœtal [87].

Dans ce même travail, il est intéressant de noter que seuls les fœtus des lapines multipares se sont avérés positifs pour *Pneumocystis* [87].

En somme, la transmission in utero de *Pneumocystis* semblerait avoir lieu chez les primates (y compris l'homme) et chez le lapin, mais pas chez le rat et la souris. Cela pourrait s'expliquer par les différents types de placenta de chacun de ces mammifères. En effet, le placenta hémodichorial (deux couches trophoblastiques) du lapin est plus proche du placenta hémomonochorial de l'homme, que de celui hémotrichorial du rat et de la souris [88].

Les parasites seraient véhiculés par voie hématogène [89] mais ils pourraient aussi gagner le fœtus via le liquide amniotique.

III-4- Réceptivité

Aujourd'hui, la pneumocystose humaine reste une affection redoutée dans tous les cas d'immunodépression sévère, en particulier les déficits de l'immunité cellulaire. Cependant, les progrès obtenus dans les thérapies antirétrovirales ainsi que la mise en place de mesures préventives systématiques pour certaines populations à risque (personnes ayant subi une transplantation d'organe, patients VIH positif) a permis de réduire notablement l'incidence et la létalité de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* dans ces populations. Ces mesures consistent en une chimio-prophylaxie essentiellement à base de cotrimoxazole. Malheureusement, ce traitement est souvent mal toléré chez les patients VIH positif.

III-5- Facteurs favorisants :

III-5-1- Facteurs exogènes :

Bien que les résultats diffèrent en fonction des auteurs, il existerait une variation saisonnière de l'incidence de la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*. [90]

En effet, la température et l'humidité extérieure auraient une influence sur la dissémination environnementale des spores du champignon. [91]

La plupart des études sont purement descriptives, seul un petit nombre fait appel à des données statistiques plus robustes. [92, 93]

Bien que l'association entre les facteurs climatiques (température et humidité) et l'incidence de la pneumocystose pulmonaire ne soit pas clairement établie, l'incidence de la pneumocystose pulmonaire serait globalement corrélée à la hausse des températures. [91 - 94]

Plus récemment, les travaux des équipes allemandes et anglaises vont dans ce sens et décrivent des pics saisonniers plutôt estivaux. [92 - 95]

Enfin, les saisons et les facteurs climatiques pourraient avoir une influence sur la répartition des différents génotypes de *Pneumocystis jirovecii*.

III-5-1- Facteurs endogènes :

Une altération du système immunitaire semble nécessaire pour développer une pneumocystose. Plusieurs groupes de populations ont donc été repérés comme étant à risque accru de pneumocystose pulmonaire.

L'infection par le VIH a été pendant longtemps le principal facteur de risque de pneumocystose pulmonaire. Le risque est accru si le taux de lymphocytes T-CD4 est inférieur à 200 cellules/ μ L.

Les hémopathies malignes (leucémies lymphoïdes chroniques et lymphomes) sont à risque de pneumocystose pulmonaire. Celle-ci peut se développer lors du traitement à base de chimiothérapie et stéroïdes à fortes doses ou à durée prolongée, ou être inaugurale de la maladie et survenir avant tout traitement immunosuppresseur.

Les patients recevant une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques sont aussi à risque de pneumocystose pulmonaire. Dans ce cas, l'infection fongique apparaît sous l'effet d'une forte immunosuppression instaurée pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte.

Les tumeurs solides localisées essentiellement au niveau du cerveau, mais aussi du sein et du poumon sont également un facteur de risque de pneumocystose pulmonaire mais à moindre échelle que les hémopathies malignes. L'explication potentielle de la survenue de pneumocystose dans les tumeurs malignes intracérébrales est l'utilisation de corticothérapie prolongée et à forte dose.

Les patients souffrant de maladies inflammatoires ou de maladies auto Immunes (maladie de Wegener), traités par corticoïdes et agents cytotoxiques développent rarement une pneumocystose pulmonaire.

Les transplantations d'organe solide (poumon, rein, cœur ou foie) constituent un facteur de risque de pneumocystose pulmonaire notamment dans la première année après la transplantation. Les traitements prescrits aux patients transplantés (immunosuppresseurs ou sérum anti-lymphocytaire) pourraient être responsables de la survenue de pneumocystose pulmonaire.

A côté de ces facteurs de risque liés à des pathologies, une modification de statut immunitaire engendrée par des traitements immunosuppresseurs favorise la survenue de pneumocystose pulmonaire.

Il s'agit notamment des corticothérapies au long court mais aussi de l'utilisation d'analogues puriques tels que la fludarabine, de cytotoxiques (cytarabine, vincristine, cyclophosphamide ou methotrexate) ou d'anticorps monoclonaux (alemtuzumab ou rituximab). [96]

III-6- Répartition géographique

Pneumocystis jirovecii est ubiquitaire et signalé dans le monde entier. Les premiers cas d'épidémie de pneumocystose humaine ont été rapportés chez des nourrissons malnutris en Europe de l'Est dans les périodes d'après la seconde guerre mondiale. Des cas sporadiques sont ensuite signalés dans le monde entier chez les prématurés et les patients immunodéprimés. [97]

III-7- Donnée épidémiologiques :

Aujourd'hui, la pneumocystose touche 40 % des sidéens, elle est l'infection opportuniste signant le passage au stade SIDA dans 25 % des cas et la mort

survient dans 10 % des cas. Un rapport récent provenant d'un hôpital français [98] indique une augmentation relative de la pneumocystose pulmonaire inaugurale depuis la mise en place de la trithérapie, passant de 47,5 à 82,1 %.

La méconnaissance de l'épidémiologie de l'infection limite la possibilité de mise en place de mesures de prophylaxie sanitaire efficaces, même si de plus en plus d'arguments tendent à conforter l'hypothèse d'une transmission directe de malade à personne sensible, voire l'intervention de personnes non sensibles dans la propagation de l'infection [99,100]

Le problème posé par l'intolérance au cotrimoxazole conduit à la recherche d'alternatives thérapeutiques. Les molécules actuellement utilisables sont la dapson, associée ou non au triméthoprime, l'atovaquone, l'association clindamycine–primaquine et le trimetrexate. Tous ces traitements restent moins efficaces que le cotrimoxazole, mais d'autres molécules prometteuses sont en cours de développement (echinocandines et pneumocandines notamment).

Dans les régions tropicales et équatoriales, l'incidence de la pneumocystose pulmonaire parmi les sidéens était généralement considérée comme plus faible que dans les régions tempérées. Cependant, si la tuberculose reste la première infection opportuniste frappant les sidéens d'Afrique sub-saharienne, il apparaît aujourd'hui que l'incidence de la pneumocystose était sous-estimée. La différence entre régions serait donc moindre que ce que l'on pensait. Les raisons de cette différence sont par ailleurs inconnues. [101,102]

Actuellement, l'incidence en France est de 161 cas/an en moyenne répartis comme suit : 61 % de patients infectés par le VIH et 33 % de patients immunodéprimés non VIH. Le nombre total de cas de pneumocystose pulmonaire déclarés demeure stable en France depuis cinq ans. Il tendrait à

diminuer chez les patients immunodéprimés par le VIH avec en parallèle une recrudescence chez les patients immunodéprimés par d'autres causes. [103]

✓ **Population VIH**

La pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* est une infection opportuniste très fréquente chez les patients infectés par le VIH avec une prévalence de 60 à 80 % dans les pays industrialisés [104] et de 13 à 55 % dans les pays en voie de développement. [105]

Sa survenue a permis de diagnostiquer l'infection à VIH dans 25 à 39 % des cas en France [103, 106] contre 50 % aux USA [92 ; 104].

L'incidence de la pneumocystose pulmonaire a fortement diminué avec l'introduction de la prophylaxie anti-*Pneumocystis* au début des années 1990 (diminution de 3.4 % par an entre 1992 et 1996).

La prévalence de la pneumocystose pulmonaire aux USA était de 53 % en 1989 et de 42 % en 1992. [105]

Une seconde régression est apparue en 1996 avec l'utilisation de la thérapie antirétrovirale hautement active chez les patients VIH+ (réduction de 21.5 % par an entre 1996 et 1998 aux USA). [108]

En Europe, l'incidence de la pneumocystose pulmonaire était de 4.9 % par an avant 1995 pour chuter à 0.3 % par an après mars 1998. [105]

Cependant, la pneumocystose pulmonaire reste une infection opportuniste importante chez les patients infectés par le VIH.

✓ **Population non VIH**

Le réseau pneumocystose en France a mis en évidence une augmentation de la proportion de patients non VIH développant une pneumocystose pulmonaire (25 % en 2003 et 2004, 30 % en 2005, 39 % en 2006, 41 % en 2007). [103]

La recrudescence de cas de pneumocystose pulmonaire dans cette population peut s'expliquer par l'utilisation de corticoïdes et d'immunosuppresseurs en onco-hématologie, lors de transplantations ou de maladies inflammatoires chroniques.

Dans cette population, sans prophylaxie anti-Pneumocystis, la prévalence de la pneumocystose pulmonaire est de 5 à 25 % chez les patients transplantés, 2 à 6 % chez les patients atteints de maladies de système et 1 à 25 % chez les patients cancéreux. [105]

Selon une étude française, la prévalence des cas de pneumocystose pulmonaire chez les patients non VIH en fonction de la maladie sous-jacente est la suivante : 43 % d'hémopathies, 25 % de tumeurs solides, 27 % de maladies de système, 7 % en post-transplantation. Un même patient peut cumuler plusieurs pathologies à risque accru de pneumocystose pulmonaire. Parmi ces patients, 66 % avaient reçu un traitement immunosuppresseur et 71 % une corticothérapie au long court avant le diagnostic de pneumocystose. [109]

IV- PHYSIOPATHOLOGIE

IV-1- Invasion du micro-organisme : [110]

Chez les hôtes infectés, *Pneumocystis jirovecii* est souvent localisé au niveau des alvéoles pulmonaires. Les formes trophiques s'accrochent aux cellules épithéliales alvéolaires de type-1 par l'intermédiaire de leurs filopodes, ce qui aurait pour effet de favoriser la prolifération du champignon et de limiter la

croissance des cellules épithéliales pulmonaires. Il s'agit d'une simple apposition des surfaces cellulaires sans fusion des membranes (fig. 9).

Ainsi, chez les patients à risque, des lésions de l'épithélium alvéolaire et une augmentation de la perméabilité capillaire seraient les premiers changements résultant de la prolifération de *Pneumocystis jirovecii*. Plus tard, s'associe l'hypertrophie réparatrice des pneumocytes de type II. [111]

Le développement fongique entraîne une congestion vasculaire, un oedème, un épaissement des cloisons alvéolaires, source d'hypoxémie et d'insuffisance respiratoire, et aussi un afflux de cellules macrophagiques et, parfois, de polynucléaires éosinophiles.

Il réalise une pneumopathie interstitielle diffuse. [112,113]

Des fois, ces modifications qui en résultent favorisant l'exsudation des protéines, peuvent engendrer un bloc alvéolo - capillaire aboutissant à la détresse respiratoire aigue (SDRA).

Pneumocystis jirovecii peut être disséminé par voie sanguine pour atteindre d'autres organes (ganglions lymphatiques, foie, rate ou coeur), provoquant ainsi des formes de pneumocystose extra-pulmonaires. [114]

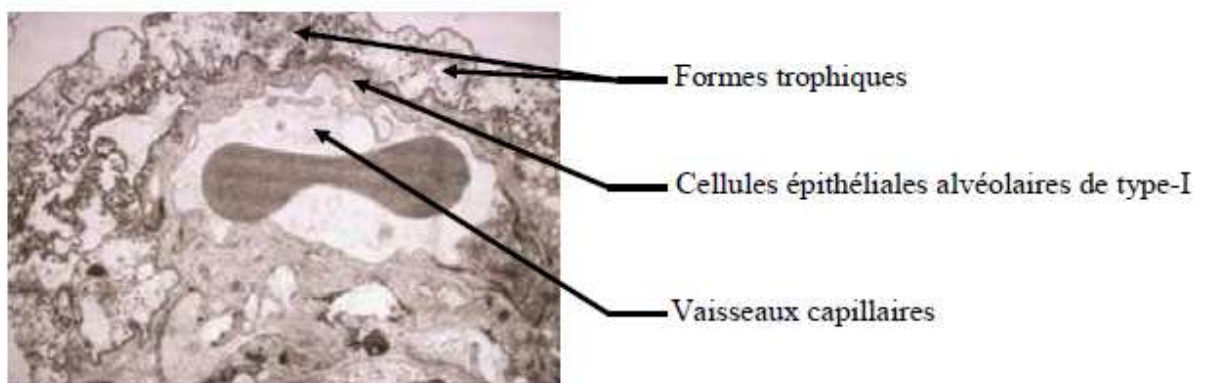


Figure 9 - Attachement de *Pneumocystis jirovecii* aux cellules alvéolaires en microscopie électronique [34]

IV-2- Mise en place de la réaction immunitaire

La défense de l'homme contre le *Pneumocystis* ne se distingue pas de celle observée contre d'autres champignons pathogènes du poumon. Les observations faites chez les sujets développant une pneumocystose ont permis de démontrer le rôle essentiel de la réponse immunitaire à médiation cellulaire. La réponse humorale, quant à elle, semble intervenir de façon moins déterminante dans la défense de l'hôte contre *Pneumocystis jirovecii*. [115 -117]

L'adhérence du champignon aux cellules épithéliales provoque le recrutement des macrophages alvéolaires qui sont les principaux phagocytes intervenant dans l'élimination pulmonaire de *Pneumocystis jirovecii*.

Ils expriment de nombreux récepteurs qui, lorsqu'ils sont liés aux molécules présentes à la surface du pathogène, provoquent la production d'un grand nombre de molécules pro inflammatoires tels que le TNF α et les chemokines.

Les récepteurs mannoses des macrophages reconnaissent la glycoprotéine MSG (Major Surface Glycoprotéine ou glycoprotéine A). Cette glycoprotéine de surface est un mélange de plusieurs protéines codées par la famille de gènes MSG. Une seule MSG est exprimée à la surface d'une même sous-population de *Pneumocystis jirovecii*. Les gènes codant pour les MSG sont présents à l'extrémité des chromosomes de *Pneumocystis* sp. Cette localisation favorise les translocations et est ainsi à l'origine de variations antigéniques ou de « switch » d'une protéine MSG à une autre. Chaque sous population de *Pneumocystis jirovecii* exprime une glycoprotéine de surface différente. Cette variation immunogénique et antigénique est responsable d'échappement immunitaire. [17, 35]

Il existe aussi une interaction entre le récepteur dectin-1 du macrophage et le β -glucane de la paroi du micro-organisme. Les molécules de β -glucane ont un rôle important dans l'initiation de la réponse inflammatoire lors d'une pneumocystose. *Pneumocystis* sp. est ensuite phagocyté par les macrophages où il est incorporé dans des phagolysosomes pour être finalement détruit. Il est donc indispensable d'avoir une réponse inflammatoire efficace chez l'hôte pour contrôler une pneumocystose.

Chez les patients immunodéprimés qu'ils soient sidéens ou atteints de maladies malignes, les fonctions des macrophages (phagocytose et activation de l'inflammation) sont altérées, ce qui a pour conséquence de diminuer l'élimination du champignon des poumons, ceci favoriserait le développement d'une infection dans ces populations à risque. [35, 118]

Dans une étude comparative du lavage broncho-alvéolaire (LBA) de patients VIH et non VIH, il s'est avéré que les patients non VIH et quelque soit la cause de leurs immunosuppression, avaient significativement moins de kystes ou de trophozoïtes de *Pneumocystis* mais plus d'inflammation. [35, 118].

Autrement dit chez les patients infectés par le VIH, l'hypoxie constitue la sévérité de l'infection par *Pneumocystis* et cette hypoxie tout comme la survie étaient indépendamment associés au taux de polynucléaires neutrophiles dans les échantillons de LBA, ce qui explique la mortalité moins élevée chez les patients VIH face à l'infection par rapport aux personnes non VIH. [119-121]

IV-3- Réponse cytokinique :

La réponse inflammatoire est amplifiée par la production de cytokines pro inflammatoires par les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales.

Le TNF- α (Tumor Necrosis Factor) induit la production d'interleukine-8 (IL-8) et d'interféron- γ (IFN- γ). Ces médiateurs stimulent le recrutement et l'activation des lymphocytes, des neutrophiles et des monocytes. [122]

Les lymphocytes T-CD4, via l'IFN- γ , coordonnent la réponse inflammatoire en recrutant et en activant d'autres cellules immunitaires effectrices (monocytes et macrophages) responsables de l'élimination du champignon.

Le rôle des lymphocytes T-CD8 est plus controversé. Ils auraient des effets bénéfiques dans des situations de déplétion chronique en cellules T-CD4.

Les polynucléaires neutrophiles, recrutés par l'IL-8, interviennent aussi dans le contrôle de la pneumocystose. Cependant, la production d'IL-8 est corrélée avec l'infiltration des neutrophiles et la diminution des échanges gazeux lors de la pneumocystose sévère humaine.

Les taux d'IL-8 dans le LBA pourraient être prédictifs de déficience pulmonaire et de décès dus à la pneumocystose pulmonaire. [118]

Bien que la réponse inflammatoire engendrée par *Pneumocystis jirovecii* soit indispensable pour l'élimination du pathogène, elle cause néanmoins des effets délétères pour l'hôte comme les lésions pulmonaires et les détresses respiratoires. [118].

V. DIAGNOSTIC POSITIF

V-1-Clinique :

V-1-1- Pneumocystose pulmonaire :

V-1-1-1- Chez l'adulte infecté par le VIH :

a-Formes typiques :

La forme typique est marquée par un début insidieux avec la triade fièvre, toux sèche et dyspnée progressive évoluant depuis 3 semaines à 1 mois. L'auscultation est habituellement normale, contrastant avec l'importance des

anomalies radiologiques. Moins fréquemment, il existe une douleur thoracique, [123] et une production d'expectorations et plus rarement, une hémoptysie et un bronchospasme. [124]

La présence d'une toux productive doit faire évoquer une co-infection par l'hémophilus ou le pneumocoque. L'aspect radiologique usuel est celui d'un infiltrat interstitiel bilatéral diffus plus ou moins prononcé, parfois associé à des images kystiques, un aspect en rayon de miel, voire à un pneumothorax. [114]

Une hypoxémie est habituelle sans dépasser 60 mmHg dans cette forme et sans insuffisance respiratoire aiguë (IRA). [114]

b-Formes débutantes :

Dans les formes débutantes, les signes cliniques peuvent être plus discrets et évoluer sur plusieurs semaines, voire quelques mois et rendre le diagnostic difficile. Ce sont ces formes qui rendent compte de la normalité de la radiographie dans 5 à 30 % des pneumocystoses pulmonaires. Les patients infectés par le VIH doivent en être informés afin de s'inquiéter de la survenue de symptômes respiratoires mineurs mais persistants. [114]

c-Formes tardives :

Les formes vues tardivement se présentent avec d'emblée une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) et un aspect de « poumons blancs » nécessitant une prise en charge en réanimation. Ces formes représentent moins de 10 % des pneumocystoses pulmonaires. [114]

d – Formes atypiques :

Ces formes atypiques s'observent dans 6 à 30 % des cas quel que soit le contexte (prophylaxie par aérosol de pentamidine ou non, récurrence ou épisode initial de pneumocystose pulmonaire). En effet, sous aérosol de pentamidine, l'atteinte des lobes supérieurs peut être prédominante ou isolée; les formes kystiques et les pneumothorax sont légèrement plus fréquents, ceux-ci étant volontiers bilatéraux et récidivants, notamment en cas de rechute de la pneumocystose pulmonaire. Ces atypies s'expliqueraient par la distribution inégale de la pentamidine et une dissémination des *Pneumocystis jirovecii* qui pourrait être non plus alvéolaire mais interstitielle et/ou vasculaire. [114]

C'est ce mode de dissémination qui serait à l'origine des autres formes atypiques. Parmi les autres formes intra-pulmonaires atypiques, ont été décrites des images cavitaires, parfois apicales, pseudo-tuberculeuses, des nodules pulmonaires isolés, des atteintes endo-bronchiques, des pneumonies organisées. [114]

V-1-1-2- Chez l'adulte non infecté par le VIH :

La pneumocystose pulmonaire s'installe selon un mode aigu avec un début brutal. Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est assez court, variant de 1 à 14 jours dans la plupart des cas.

Les patients VIH négatifs présentent typiquement de la fièvre, de la dyspnée et de la toux. L'examen clinique révèle couramment une tachypnée et des râles crépitants à l'auscultation pulmonaire. La pression partielle en oxygène PaO₂ dans l'air ambiant est généralement diminuée considérablement, à environ 50 à 70 mmHg. Ainsi, la présentation clinique est généralement sévère, d'évolution rapide avec atteinte pulmonaire bilatérale et hypoxémie marquée. [125,129]

En comparaison avec les malades du SIDA, la pneumocystose pulmonaire est parmi les maladies les plus aiguës et graves chez les patients VIH négatifs, entraînant une insuffisance respiratoire aiguë et souvent le besoin de ventilation mécanique. [180]

V-1-2- Pneumocystose extra-pulmonaire :

Les localisations extra-pulmonaires sont rares. Elles sont dues à une dissémination du champignon par voie sanguine. La localisation splénique est la plus fréquente mais, tous les organes peuvent être atteints (foie, moelle, plèvre, ganglions, thyroïde, mastoïde, conduit auditif et rétine).

Les formes pulmonaires sont rarement associées. Ces formes extra-pulmonaires de diagnostic difficile ont été favorisées par l'usage d'aérosols de pentamidine. On distingue : [125]

- les localisations intra-thoraciques extra-pulmonaires : qui comprennent des adénopathies hilaires ou médiastinales observées plutôt dans les pneumocystoses pulmonaires récurrentes, des épanchements pleuraux, des atteintes péricardiques, cardiaques, diaphragmatiques ou oesophagiennes.
- les formes extra-thoraciques : également rares intéressant des sites variés : abcès hépatiques, spléniques, rénaux, atteintes gastro-intestinale, pancréatique, cutanée, médullaire, endocrine (thyroïde, surrénale, hypophyse), choroïdienne, mastoïdienne, exceptionnellement du système nerveux central (abcès cérébraux).

V-2-PARACLINIQUE :

V-2-1- BIOLOGIE :

V-2-1-1-MYCOLOGIE :

La culture de *Pneumocystis jirovecii* n'étant pas réalisable à ce jour, le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du micro-organisme au sein de prélèvements respiratoires. [118]

Il faut cependant toujours garder à l'esprit lors du choix des techniques diagnostiques et lors de l'interprétation des résultats que le nombre de *Pneumocystis* observé chez les patients non VIH est plus faible que chez les VIH. [120]

a- Diagnostic biologique direct :

a-1 Prélèvement :

-Liquide du lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Le LBA demeure le prélèvement de référence avec une sensibilité approchant les 100% lorsqu'il est réalisé dans de bonnes conditions. Il est recommandé de faire un prélèvement avec un fibroscope protégé en utilisant au moins 30 à 50 ml de solution saline, de centrifuger le LBA à 4000 t/min pendant 10 min, et de réaliser des étalements du culots de centrifugation avec au moins deux techniques de coloration différentes tels que Giemsa (MGG) et le Gomori-Grocott ou le Bleu de Toluidine. [114]

Le LBA présente cependant des inconvénients puisqu'il est à risque accru d'aggravation de l'état respiratoire et de recours à une ventilation mécanique invasive associée à une mortalité élevée. [120]

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, le LBA peut être réalisé sous oxygénothérapie, voire sous ventilation assistée au masque. [123]

Dans les formes parenchymateuses atypiques (kystes, nodules, atteintes apicales), le LBA classique n'est positif que chez 61 % des patients. La réalisation d'une endoscopie, avec LBA et brossage bronchique protégé, conduit au diagnostic dans plus de 95 % des cas. [114] En cas d'échec, une deuxième endoscopie avec LBA et biopsies transbronchiques doit être réalisée.

En cas de pneumothorax, L'analyse du liquide de drainage et le LBA fournissent habituellement le diagnostic. [114]

-Expectoration induite (par inhalation d'une solution hypertonique)

Elle est moins invasive mais nettement moins sensible par rapport au LBA environ 50%, elle est généralement effectuée en cas de refus ou de contre-indication du LBA. [35, 114, 123]

Le recours à la kinésithérapie est nécessaire s'il s'agit d'un jeune enfant ou personnes âgées.

Elle demande une technique rigoureuse nécessitant l'induction de l'expectoration par un aérosol hypertonique, à l'aide d'un kinésithérapeute et la liquéfaction du prélèvement par des mucolytiques. [114]

A cause de la petite charge parasitaire de *Pneumocystis jirovecii* retrouvée chez les patients séronégatifs au VIH, la recherche dans l'expectoration n'est pas de pratique courante dans ce contexte, contrairement aux patients VIH positifs.

- Biopsies pulmonaires, trans-bronchiques ou trans-pariétales

Les biopsies pulmonaires, trans-bronchiques ou trans-pariétales à l'aiguille, ou après abord chirurgical, sont devenues exceptionnelles. [124]

Elles sont envisagées, lorsque les procédures moins invasives n'arrivent pas à détecter la pneumocystose pulmonaire. [125,129]

- Autres :

Le diagnostic de la pneumocystose extra-pulmonaire repose sur la mise en évidence du parasite dans la biopsie de l'organe lésé (foie ou rate). [130]

a-2- Transport au laboratoire :

Les différents prélèvements sont effectués en milieu spécialisé et acheminés directement au laboratoire dans un tube stérile, le prélèvement peut être expédié par voie normale et à température ambiante dans moins de deux heures. Les germes qui pourraient se développer dans le liquide sont ceux du prélèvement et les cellules se détériorent peu dans le tube EDTA.

a-3- Examen au laboratoire :

α- Examen macroscopique:

L'examen macroscopique consiste à noter la quantité de liquide, sa couleur, son aspect.

L'aspect est plutôt clair en eau de roche ou rosé-sanglant indiquant une hémorragie qui peut être liée au geste endoscopique. En cas d'infection, le liquide est plutôt limpide ou muqueux.

β- Examen direct à l'état frais entre lame et lamelle :

L'examen direct entre lame et lamelle se fait sur un microscope optique avec un objectif « 40 » condensateur abaissé.

La similitude de forme et de taille à l'état frais entre le *Pneumocystis jirovecii* et autres parasites limite l'utilisation de cet examen dans le diagnostic du *Pneumocystis* (fig 10).

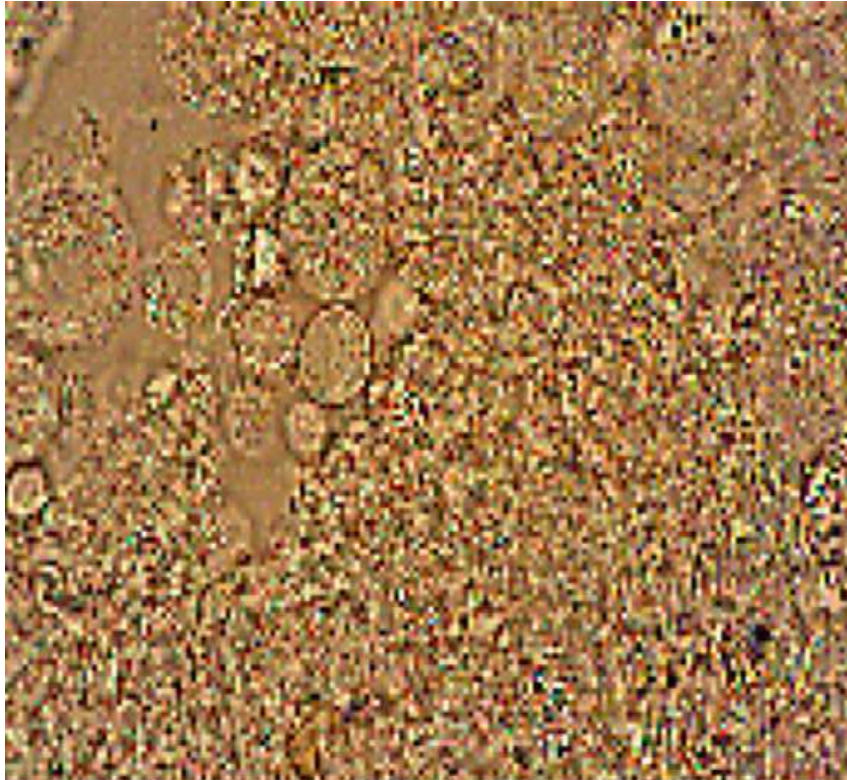


Figure 10 - Examen direct du liquide le LBA (x1000). [96]

σ- Examen direct après coloration :

La mise en évidence de *Pneumocystis jirovecii* dans des prélèvements respiratoires commence par l'examen direct basé sur l'utilisation de colorations spécifiques et l'immunofluorescence. Différentes méthodes comme le *calcofluor white*, le Gomori-Grocott ou le bleu de toluidine ne permettent que la mise en évidence de kystes et peuvent marquer d'autres champignons. [131]

D'autres colorations comme le Wright-Giemsa, le Diff-Quik ou le Gram-Weigert permettent de mettre en évidence les corps intrakystiques (spores), les kystes et les trophozoïtes, mais également d'autres organismes, ce qui peut compliquer leur interprétation. Le développement de l'immunofluorescence indirecte par anticorps monoclonal, méthode rapide et sensible pour la détection de *Pneumocystis jirovecii* dans les prélèvements respiratoires non invasifs représente une avancée importante. [132]

Il est recommandé d'utiliser deux techniques de colorations complémentaires, l'une mettant en évidence tous les stades parasitaires et tous les types cellulaires, l'autre mettant en évidence la paroi des kystes et sporocytes.

- May Grunwald Giemsa (MGG) :

Les kystes sont difficilement observables car leur paroi ne prend pas la coloration et seules les spores sont colorées ; on distingue clairement un noyau bleu-violacé et un petit cytoplasme bleu-gris. On observe généralement un aspect dit « spumeux ». Les formes trophiques se présentent sous forme d'amas avec un cytoplasme bleuté et un noyau pourpre. Elles mesurent entre 3 et 5 mm de diamètre. Cette méthode est rapide à réaliser (20 minutes) et permet de rechercher simultanément les toxoplasmes. En revanche, les *Pneumocystis* sont difficiles à repérer, ce qui rend la lecture des lames longue et assez fastidieuse (fig.11).

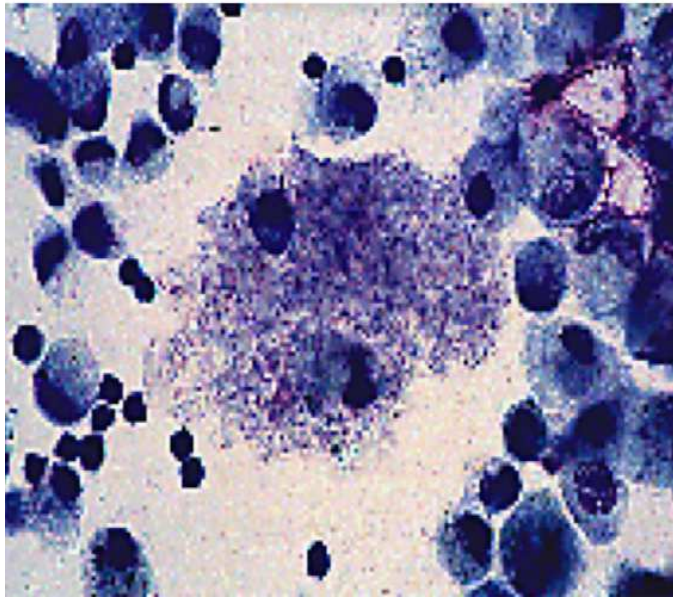


Figure 11 - Amas de *Pneumocystis jirovecii* dans un liquide de LBA
(Giemsa) [96]

- Imprégnation argentique de Gomori- Grocott :

La coloration de Gomori-Grocott permet la mise en évidence seulement des formes kystiques et des sporocytes par la technique d'imprégnation argentique. Cela serait dû à la présence des beta-glucanes de la couche claire aux électrons de la paroi des sporocytes et kystes matures sur laquelle se déposeraient les particules d'argent et qui serait absente chez les formes trophiques. Les kystes matures et les sporocytes mesurent entre 3 et 6 µm de diamètre. Les kystes sont ronds ou aplatis généralement disposés en amas. Leur paroi fortement colorée en brun-noir contraste avec le fond vert. Cette coloration présente une sensibilité assez modeste pour le diagnostic de pneumocystose, et elle peut être prise en défaut lorsque les kystes sont en faible quantité, comme c'est souvent le cas chez les patients immuno-déprimés non VIH. Enfin, il faut noter que les réactifs utilisés présentent une toxicité importante (fig12).

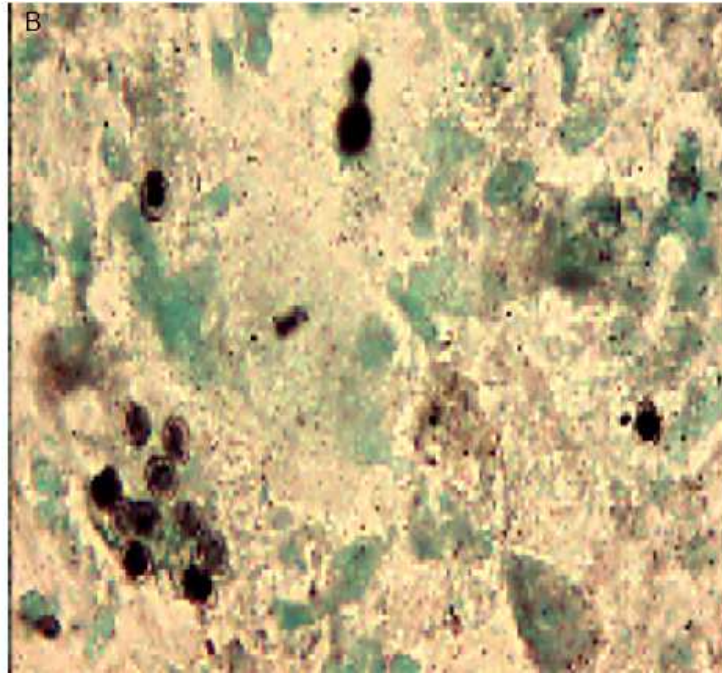


Figure 12 - kystes de *Pneumocystis jirovecii* dans un crachat induit (Musto x 1000). [96]

- **Imprégnation argentique de Gomori- Groccott modifiée par Musto :**

C'est une imprégnation argentique rapide qui permet de visualiser les kystes de *Pneumocystis jirovecii*. Cette technique colore la paroi fortement en brun noir et l'intérieur du kyste avec une coloration noire plus atténuée (fig 13).

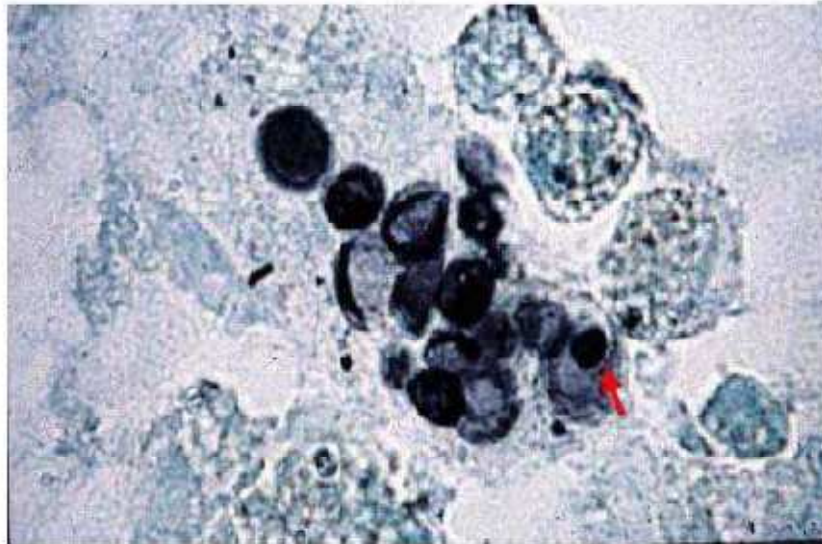


Figure 13 – kystes de *Pneumocystis jirovecii* colorés par Musto dans un LBA. [96]

- **Technique de Chalvardjian ou coloration au Bleu de Toluidine (BTO) :**

La méthode de coloration BTO colore en bleu violet la paroi des kystes sur un fond bleu. A la lecture, les kystes sont groupés par paquet et sont assez facilement identifiés. Cependant, les kystes isolés constituent une difficulté majeure d'interprétation car ils ne doivent pas être confondus avec des levures (fig14).

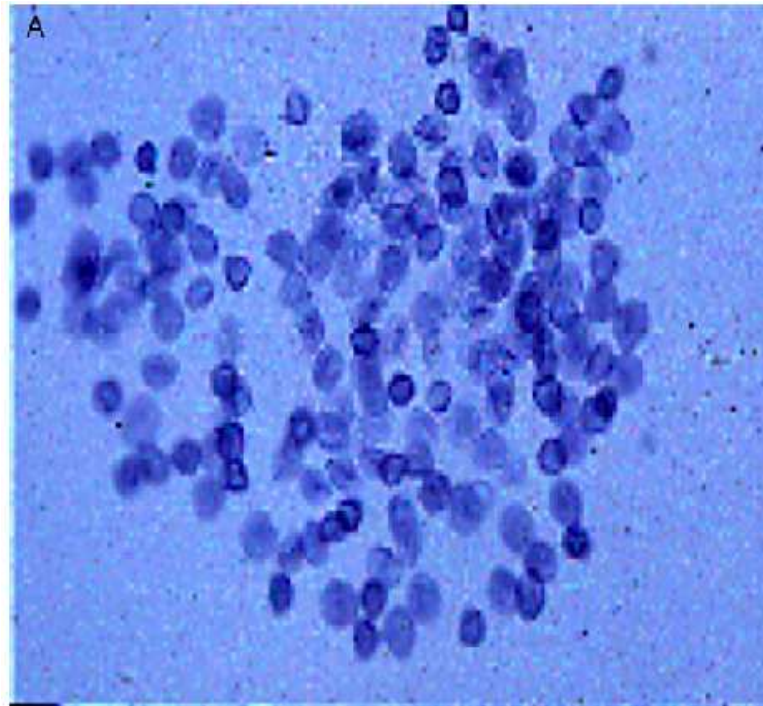


Figure 14 – Kystes de *Pneumocystis jirovecii* dans un liquide de LBA (BOT x1000). [96]

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut corréler la densité parasitaire à la gravité de l'infection.

La spécificité du diagnostic direct (faux-positifs) est liée à l'expérience de la personne qui colore les lames et de celle qui les lit.

Les faux-négatifs sont possibles si le LBA est prélevé dans un territoire non atteint (les lobes supérieurs) ou si la charge parasitaire est très faible. Ces deux situations sont rendues plus fréquentes par la systématisation de la prophylaxie, en particulier par les aérosols de la pentamidine. Il faut signaler que, si le diagnostic biologique est bien aisé chez les patients infectés par le VIH pour lesquels les prélèvements sont la plupart du temps très riches en parasites, il n'en va pas de même pour les autres immunodéprimés chez qui la charge parasitaire est souvent faible, d'où l'intérêt de sensibiliser le biologiste, afin qu'il fasse une

lecture particulièrement attentive ou mettre en œuvre une technique plus sensible, comme la biologie moléculaire.

a- 4- Immunofluorescence :

Le principal avantage de cette technique est d'augmenter la sensibilité pour la recherche des *Pneumocystis* grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre *Pneumocystis Jirovecii*. Selon les kits, les anticorps peuvent être spécifiques ou non d'un stade parasitaire. Les kystes apparaissent de couleurs verts pomme, plus ou moins brillants sur fond noir. Ils peuvent être marqués de manière uniforme ou irrégulière (fig15). Parmi les limites, il faut noter que cette technique est longue à réaliser, de cout relativement élevé et qu'elle nécessite un lecteur averti capable de discerner les kystes de *Pneumocystis Jirovecii* au sein de la fluorescence résiduelle. Parmi les kits les plus utilisés, on peut citer le Monofluo kit P. jirovecii, Biorad IFA test kit ou Bio Rad.

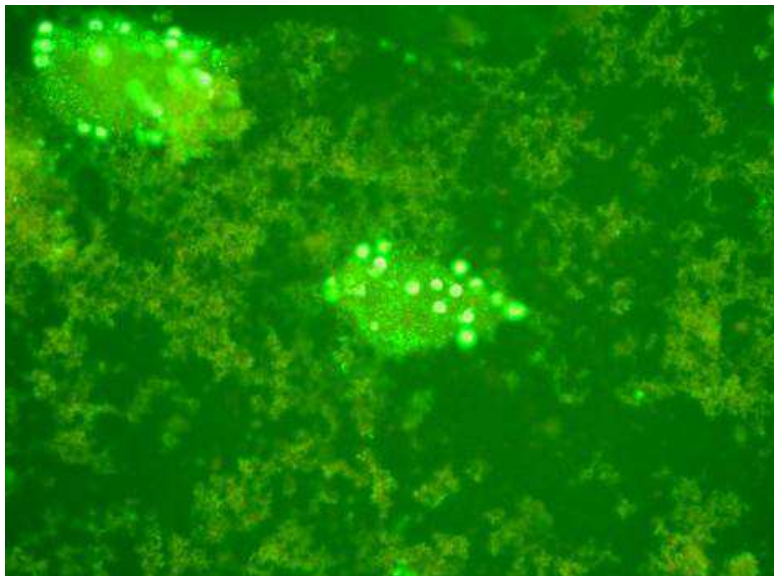


Figure 15 - Asques de *Pneumocystis jirovecii* en immunofluorescence indirecte [35]

a-5- Cytologie :

La cellularité du lavage alvéolaire est difficile à interpréter chez l'immuno-déficient et ne peut donner que des indications limitées.

La pneumocystose pulmonaire se traduit par une inflammation du parenchyme pulmonaire présentant des caractères histologiques communs à l'ensemble des espèces étudiées jusqu'à présent. [133]

Le tissu pulmonaire présente une congestion diffuse. Les cloisons Inter-alvéolaires sont épaissies et il existe un infiltrat constitué essentiellement de cellules mononuclées. Les pneumocytes de type II voient leur nombre et leur taille augmenter. On observe une augmentation du nombre de macrophages actifs.

On observe différentes formes de *Pneumocystis jirovecii* phagocytées par les macrophages alvéolaires, tandis que quelques micro-organismes se retrouvent également entre les cellules épithéliales ou dans l'interstitium, sans que l'on puisse affirmer qu'il existe une pénétration active du parasite à travers l'épithélium alvéolaire.

Chez le patient sidéen, la fibrose collagène est intense, et les lésions alvéolaires sont majeures, avec nécrose, formation de cavités et présence de membranes hyalines à la surface de l'alvéole. L'infiltrat, diffus, est riche en granulocytes neutrophiles, et quelques éosinophiles sont parfois observés. Les pneumocytes de type II sont hyperplasies. Le matériel éosinophile, constitué de nombreux *Pneumocystis* libres ou en amas, comble les alvéoles. L'épithélium bronchiolaire présente parfois des zones d'atrophie et de desquamation.

Chez le malade profondément neutropénique, la cellularité alvéolaire peut être réduite.

a-6- Culture :

Toutes les tentatives de culture de *Pneumocystis jirovecii* sur les milieux usuels, et en particulier les milieux couramment utilisés en mycologie, ont échoué. La co-culture de ce champignon avec une lignée cellulaire permet dans le meilleur des cas d'obtenir une certaine croissance du parasite les premiers jours, mais après deux à trois repiquages (soit environ une semaine), les parasites commencent à mourir. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des parasites de rat et des lignées de cellules épithéliales alvéolaires murines ou humaines, en milieu minimum essentiel additionné de dix à vingt pour cent de sérum de veau fœtal, à 35-37°C sous atmosphère enrichie à 5 % de CO₂. [134]

Des résultats à peu près comparables ont récemment été obtenus avec des parasites de souris. [135]

Les cultures à court terme sont déjà largement utilisées par certaines équipes [134] afin d'obtenir de grandes quantités de parasites débarrassés des contaminants issus du poumon de l'hôte.

Chez le lapin, une technique de culture d'explants pulmonaires parasités permet de maintenir la viabilité des parasites pendant au moins 21 jours [130].

Malheureusement cette technique ne résout pas le problème de la séparation du parasite avec le tissu pulmonaire et elle est de ce fait restée peu utilisée.

Récemment, la culture continue de *Pneumocystis jirovecii* issu de rat a pu être obtenue par une équipe, ce qui constitue, si l'expérience peut être reproduite, un progrès considérable pour l'étude de *Pneumocystis jirovecii*. [121]

Cette culture est réalisée en plaque de culture à six puits, sur membrane recouverte de collagène, dans un milieu enrichi de différents facteurs de croissance. La culture pourrait être repiquée indéfiniment, le parasite est

infectieux pour le rat et résiste à la congélation. Ce système de culture pourrait fonctionner également pour des parasites d'origine humaine.

a-7- Autres examens directs :

- Biologie moléculaire :

La détection de *Pneumocystis jirovecii* a été nettement améliorée par l'utilisation de la PCR. En 1990, Wakefield et al. développent une technique d'amplification d'ADN spécifiques de *Pneumocystis*, utilisant comme amorce une séquence d'ARNr du gène 5S mitochondrial de *Pneumocystis jirovecii*. [136]

Ces techniques de PCR ont été développées afin de tenter d'améliorer la sensibilité de détection de *Pneumocystis jirovecii* aux niveaux des prélèvements respiratoires non invasifs réservant le lavage broncho-alvéolaire (LBA) aux cas où l'expectoration induite est négative [137,138]. Néanmoins, cette stratégie, bien validée chez les patients infectés par le VIH ne semble pas pouvoir s'appliquer avec une aussi bonne sensibilité aux patients d'hématologie pour lesquels la réalisation du LBA reste nécessaire [129].

L'interprétation des résultats de PCR de plus en plus sensibles peut poser, dans certains cas, le problème de la distinction entre colonisation et infection. En effet, l'amélioration de sensibilité des PCR en temps réel permettra d'avancer dans ce sens mais il est recommandé à l'heure actuelle de proposer leur utilisation en routine [139–140].

a) Sensibilité et spécificité de la PCR :

Depuis, plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité de cette technique. Chez les sujets VIH, la sensibilité est de l'ordre de 80—100% et de 70—85% dans le LBA et l'expectoration induite, respectivement. La spécificité est

également excellente entre 80—100% sur le LBA et 90—95% dans l'expectoration induite [141,142].

L'interprétation d'une PCR *Pneumocystis* positive chez un patient non VIH semble délicate. L'étude de Sing et al. [141] explore les valeurs intrinsèques de ce test dans différents groupes de patients immunodéprimés [141].

Pour le LBA et l'expectoration induite, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 80 et 100% chez les patients VIH, 86 et 97% chez des transplantés d'organe solide, 100 et 95% chez des patients ayant un cancer et 100% et 98% chez d'autres patients immunodéprimés.

Une autre étude, chez 37 patients non infectés par le VIH, la PCR était le seul examen positif chez sept patients [142].

Ainsi, la PCR apparaît comme une avancée significative pour le diagnostic de pneumocystose pulmonaire en particulier chez les sujets non VIH. Cependant, son excès de sensibilité pourrait à tort faire considérer comme pneumocystose pulmonaire un patient uniquement colonisé ou un faux positif.

Dans une autre étude sur 448 patients non infectés par le VIH, l'intérêt de la PCR *Pneumocystis* apparaît surtout quand celle-ci est négative [143]

En effet, sa valeur prédictive négative de près de 100% permet d'écarter le diagnostic en cas de négativité sur un liquide de LBA ou une expectoration induite.

En somme, une évaluation complémentaire doit intégrer les trois éléments suivants:

- (a) les facteurs de risque de pneumocystose pulmonaire.
- (b) le niveau de suspicion clinique de pneumocystose pulmonaire basé sur le tableau radiologique.

(c) le caractère quantitatif du résultat (une grande quantité de *Pneumocystis* allant dans le sens de l'infection plutôt que de la colonisation).

b) Gènes cibles

Les premières techniques de PCR qualitative utilisaient le locus codant pour la large sous-unité ribosomale de l'ADN mitochondrial (mtLSUrRNA) [144].

D'autres locus ont été utilisés comme le gène codant le complexe major surface glycoprotéine (MSG) ou le gène de la dihydroptéroate synthase (DHPS) pour réaliser des PCR en temps réel plus sensibles [145,146].

Certaines équipes ont pu détecter *Pneumocystis* même chez des patients souffrant de pathologies respiratoires diverses et ne présentant pas de signes cliniques de la pneumocystose [146-148].

Il semble raisonnable, lorsque les techniques de coloration standard et d'immunofluorescence sont négatives de passer à la technique de PCR afin de rediscuter les diagnostics possibles

Les principales cibles d'ADN à amplifier sont les régions ITS (internal transcribed spacer), 5S et 18S de l'ADN nucléaire, la large sous-unité ribosomale de l'ADN mitochondrial (mtLSU), la dihydroptéroate synthase (DHPS), la dihydrofolate reductase (DHFR), la thymidylate synthase (TS), la β -tubuline, le gène *cdc2* et la glycoprotéine de surface (MSG). [149-151]

c) Modalité de PCR :

C-1) PCR conventionnelle

Le principal inconvénient de la PCR conventionnelle est la détection d'ADN de *Pneumocystis jirovecii* chez des patients ne présentant pas de pneumocystose

pulmonaire (de part sa grande sensibilité). Il pourrait s'agir de patients colonisés ou ayant une infection sub-clinique. [150]

La valeur prédictive positive (VPP) de la PCR conventionnelle est donc médiocre.

Le point fort de la PCR est sa forte valeur prédictive négative (VPN) qui est de l'ordre de 100 %. Cela signifie qu'en cas de résultat négatif, le diagnostic de pneumocystose pulmonaire est écarté et le traitement anti-*Pneumocystis* peut être arrêté. [96]

c-2) PCR en temps réel

Larsen et al. ont développé une méthode rapide et sensible de PCR quantitative (Touchdown-PCR [TD-PCR]) se proposant de résoudre le problème de la distinction entre infection et colonisation. Dans une étude rétrospective analysant des prélèvements respiratoires de patients immunodéprimés non VIH, la concentration d'ADN de *Pneumocystis* mesurée par TD-PCR quantitative était significativement plus élevée chez les patients ayant une pneumocystose pulmonaire que chez les patients colonisés [148].

Ainsi, la détermination d'un seuil permettrait de distinguer entre une colonisation et une infection.

Cette analyse quantitative, plus rapide, semble très prometteuse puisqu'elle permettrait donc, de différencier la simple colonisation à *Pneumocystis jirovecii* d'une véritable pneumocystose pulmonaire. [151]

Celle-ci s'appuie sur l'hypothèse que les patients infectés ont un plus grand nombre de micro-organismes donc une plus grande quantité d'ADN de *Pneumocystis jirovecii* extraite du prélèvement que les patients colonisés. [150]

Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer un seuil de signification clinique visant à différencier les deux statuts (colonisation ou maladie) vis-à-vis de *Pneumocystis jirovecii*. [4]

c-3) Méthodes non invasives pour le diagnostic de la pneumocystose par biologie moléculaire :

Le lavage oropharyngé, récupéré après gargarisation et rinçage de la cavité oropharyngée avec du sérum salé isotonique, semble être un prélèvement intéressant, d'obtention rapide et simple chez la plupart des patients y compris ceux qui pourraient ne pas supporter les procédures invasives ou semi invasives. Pour ce type de prélèvement, où la charge en *Pneumocystis* est très faible, l'examen direct est insuffisamment performant alors que la PCR peut permettre de détecter l'ADN de *Pneumocystis* avec une très bonne sensibilité. De plus, Larsen et al. [148] ont démontré que la TD-PCR pouvait être utilisée pour distinguer l'infection de la colonisation, et cela non seulement sur le LBA mais aussi sur le lavage oropharyngé [148].

La PCR sur ce type de prélèvement a montré son intérêt chez les patients immunodéprimés non VIH. Ainsi, Helweg-Larsen [153] rapportent une sensibilité et une spécificité de 100% de la TD-PCR (par rapport au LBA) dans des lavages oropharyngés de 26 patients ayant une hémopathie maligne dont huit présentaient une PCP [153].

d) Typage moléculaire de *Pneumocystis*

d-1) Electrophorèse en champ pulsé

Cette technique a été utilisée pour déterminer le polymorphisme caryotypique de *Pneumocystis*. Elle est actuellement peu utilisée dans le typage moléculaire. Elle consiste à déterminer la taille et le nombre des chromosomes de *Pneumocystis* chez l'homme et plusieurs animaux. Le nombre de chromosomes est différent chez *Pneumocystis* selon l'espèce hôte [154, 155].

Il faut remarquer que le nombre de chromosomes observés par électrophorèse en champ pulsé varie considérablement selon les auteurs pour une même espèce hôte. Cela peut s'expliquer par les conditions techniques de migration des chromosomes qui influent directement sur le caryotype observé [156, 157] et par le fait que les laboratoires utilisent des animaux appartenant à des souches différentes [158, 159].

d-2) Technique single strand conformation polymorphism (SSCP)

Couplée à une amplification des régions d'intérêt par PCR, cette technique permet la détection rapide de variations génétiques affectant un seul nucléotide, des insertions ou des délétions. Elle consiste en l'analyse, sur gel de polyacrylamide, des changements de mobilité des deux brins d'ADN en cas de mutations. En effet, une substitution de nucléotides change la conformation d'un simple brin qui alors migre différemment. Cette technique a été appliquée dans l'analyse du gène 26s rRNA pour différencier entre deux formes spéciales de *Pneumocystis* infectant le rat [160]

Elle a servi aussi plus récemment à mettre en évidence la transmission interhumaine de *Pneumocystis jirovecii* dans une unité de transplantation d'organe [56].

d-3) Technique de PCR-séquençage

La diversité inter et intra-spécifique de *Pneumocystis* a été appréhendée par séquençage de nombreux gènes. Il a été cité le gène codant pour les ARN ribosomaux mitochondriaux [39],[161-164], les gènes codant pour les ARN ribosomaux cytoplasmiques [165-167], les séquences ITS (internal transcribed spacer) [161,165,168], les gènes codant pour le complexe major surface glycoprotéine (MSG) [169,171].

La séquence codant pour la mtLSUrRNA a été comparée pour des *Pneumocystis* isolés chez neuf espèces d'hôtes (rat, souris, musaraigne, lapin, furet, porc, cheval, singe et homme). Les différentes séquences varient de 4 à 27 %. Ces variations sont d'autant plus importantes que les espèces hôtes sont phylogénétiquement éloignées [172,173].

Ainsi, les comparaisons de séquences ont permis de souligner que les divergences génétiques entre *Pneumocystis* issus de différentes espèces d'hôtes sont plus importantes que celles observées entre des espèces différentes d'autres genres fongiques [172].

d-4) PCR-RFLP

Le principe de la RFLP est assez simple. Après amplification de la région d'intérêt par PCR, on réalise la digestion des fragments obtenus par l'enzyme de restriction et on effectue une migration sur gel d'agarose ou de polyacrylamide, suivie de la visualisation au bromure d'éthidium sous UV. Cette technique a été

appliquée surtout pour l'étude du gène codant pour la Dihydropteroate synthase (DHPS). Plusieurs études ont été réalisées pour révéler les mutations au niveau des sites de restriction enzymatique des enzymes (AccI) et (HaeIII) [168, 174, 175]

Cette technique a été aussi utilisée dans l'analyse d'un fragment de 1300 pb appartenant à la région génomique codante pour le complexe major surface glycoprotéine (MSG) [176].

e) Intérêts cliniques de la PCR

Les intérêts de la PCR en pratique clinique sont multiples. Tout d'abord, elle peut être utilisée en première intention sur des prélèvements non invasifs (expectoration induite, lavage oropharyngé, aspiration nasopharyngée) et donc limiter le recours à la fibroscopie bronchique pour le recueil du LBA. [160]

Enfin, elle permet de poser le diagnostic de pneumocystose pulmonaire même dans les cas d'infections à faible taux de pathogènes (immunodéprimés non VIH, patients ayant reçu une prophylaxie anti-*Pneumocystis*)

b- Diagnostic biologique indirecte :

La séroconversion vis-à-vis de *Pneumocystis jirovecii* est précoce et fréquente. La majorité des individus porte donc des anticorps anti-*Pneumocystis*.

Chez les patients VIH positifs, on observe le plus souvent une chute du taux d'anticorps anti-*Pneumocystis jirovecii*. [184]

Ce taux remonte généralement après un épisode de pneumocystose pulmonaire, avec production d'immunoglobulines de classe M (IgM) puis d'IgG.

Cependant cette réponse reste faible par rapport à celle qui peut être observée chez des individus VIH négatifs, même immunodéprimés. [185]

Le diagnostic sérologique est peu intéressant pour le diagnostic individuel mais utile sur le plan épidémiologique. Des anticorps sériques anti-Pneumocystis sont détectés fréquemment chez les individus sains et, au cours de la pneumocystose pulmonaire, leur taux est le plus souvent diminué. Les anticorps étant complexés à la surface du parasite. [130]

V-2-1-2 Examens complémentaires au cours de la pneumocystose à *pneumocystis jirovecii* :

a- Gazométrie artérielle

On observe habituellement une hypoxie, une augmentation du gradient alvéolo-artériel en oxygène, une hypocapnie et une alcalose respiratoire.

La pression artérielle en oxygène (PaO₂) serait le meilleur critère biologique :

- Une PaO₂ inférieure à 50 mmHg est reconnue comme un facteur prédictif d'une évolution défavorable.
- Un gradient alvéolo-artériel en oxygène supérieur à 30 mmHg est significativement associé à une mortalité plus importante. [114]

b- Taux de la lactico-déshydrogénase (LDH)

Utilisable seulement chez les malades sans atteinte hépatique ou cardiaque concomitantes. Le taux de LDH est généralement élevé (> 220 U / l) chez les patients atteints de pneumocystose pulmonaire. Il semble refléter le degré des lésions pulmonaires et devrait diminuer avec un traitement favorable.

Sa valeur initiale paraît avoir un intérêt pronostique : basse, elle serait corrélée avec un taux de survie élevé d'après certaines études, alors qu'un taux de LDH

sérique initialement élevé (supérieur à 450 UI/L) ou ne diminuant pas lors de l'évolution sous traitement, serait prédictif d'une évolution défavorable. [114]

c- La concentration plasmatique de S- adenosylmethionine

Pneumocystis est le seul champignon connu d'être incapable de synthétiser la S-adénosyl méthionine qui est un métabolite intermédiaire clé pour toutes les cellules de l'hôte. [177]

Ainsi, *Pneumocystis* devait extraire ce composé à partir de son hôte, ce qui entraîne l'appauvrissement de la S -adénosyl méthionine chez la personne infectée. Le taux plasmatique de la S-adénosyl méthionine s'est avéré être diminué chez les patients atteints du SIDA ayant la pneumocystose, il augmente rapidement après guérison [177, 178]

Les inconvénients de ce dosage sont tout d'abord son coût élevé et son appareillage spécifique nécessitant une réalisation dans un laboratoire référent. [179]

De plus, comme pour les autres tests sanguins, il ne faut pas négliger le risque d'interférences causées par des infections pulmonaires concomitantes ou des cancers. En effet, 20 % des cas de pneumocystose pulmonaire chez les VIH sont concomitants avec une pneumonie bactérienne ou une tuberculose. [178]

Ce dosage est encore au stade de recherche. Aucune étude comparative avec le dosage de β -glucane n'a été réalisée à ce jour. [177] suggérant que la mesure plasmatique de la S-adénosyl méthionine pourrait être d'une grande utilité dans le diagnostic de la pneumocystose pulmonaire. Toutefois, ces résultats prometteurs devront être confirmés dans l'avenir avant que cette technique peut être utilisée de façon routinière. [180]

d- β -glucane

Le β -glucane est un composant de la paroi cellulaire de la plupart des champignons. Il est déjà utilisé comme marqueur d'immunodiagnostic des candidoses et des aspergilloses. Plusieurs études ont montré son utilité comme test complémentaire, notamment en cas de suspicion de pneumocystose pulmonaire chez des patients où le recours aux procédures invasives est impossible. [181-183]

Pour un seuil fixé à 31.1 pg/mL, la sensibilité du dosage du β -glucane est de 92.3 %, la spécificité de 86.1 %, la VPP de 61 % et la VPN de 98 %. [181]

La détection de la pneumocystose pulmonaire par ce dosage est meilleure dans la population de patients VIH que dans celle des patients immunodéprimés non VIH. Le taux de β -glucane n'est pas associé au pronostic. [182]

Le dosage de β -glucane semble, à ce jour, le marqueur sérique de pneumocystose pulmonaire le plus fiable cliniquement. [183]

e- anatomie-pathologique :

La coloration standard à l'hématoxyline-éosine-safran effectuée sur des coupes réalisées à partir de fragments de biopsie pulmonaire fixés dans le liquide de Bouin, met en évidence l'alvéolite desquamative. Les cellules alvéolaires sont hypertrophiées, un exsudat éosinophile comble la cavité alvéolaire. Il s'y ajoute un infiltrat inflammatoire de l'intertitium fait de cellules lymphoplasmacytaires et de macrophages, une fibrose des septa alvéolaires, un granulome épithélioïde ou épithélio-giganto-cellulaire. L'ensemble réalise une image en « nid d'abeilles » ou « rayon de miel » caractéristique de l'affection, 46 colorée en rose par l'éosine. Cette coloration ne permet pas de visualiser les éléments parasitaires. Il

est donc nécessaire de colorer aussi des coupes par le Gomori-Grocott, pour mettre les kystes en évidence.

V-2-2- Imagerie médicale :

V-2-2-1- Radiographie pulmonaire :

La radiographie pulmonaire est l'examen complémentaire de base. [186]

L'aspect radiographique typique est celui d'un infiltrat interstitiel bilatéral diffus plus ou moins prononcé, parfois associé à des images kystiques, un aspect en rayon de miel, voire à un pneumothorax. La normalité de la radiographie a été constatée dans 5 à 30 % des pneumocystoses pulmonaires. [114]

Lorsque le diagnostic est tardif, les patients se présentent dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë. La radiographie pulmonaire est quasi opaque en «poumons blancs». [187]

L'aspect radiographique atypique est moins bien trouvé chez les patients non VIH que chez les patients sidéens, il peut être présenté par une atteinte des lobes supérieurs, des formes kystiques, des pneumothorax, des images cavitaires, parfois apicales, pseudo-tuberculeuses, des nodules pulmonaires isolés excavés ou non, des atteintes endo-bronchiques.... [186]

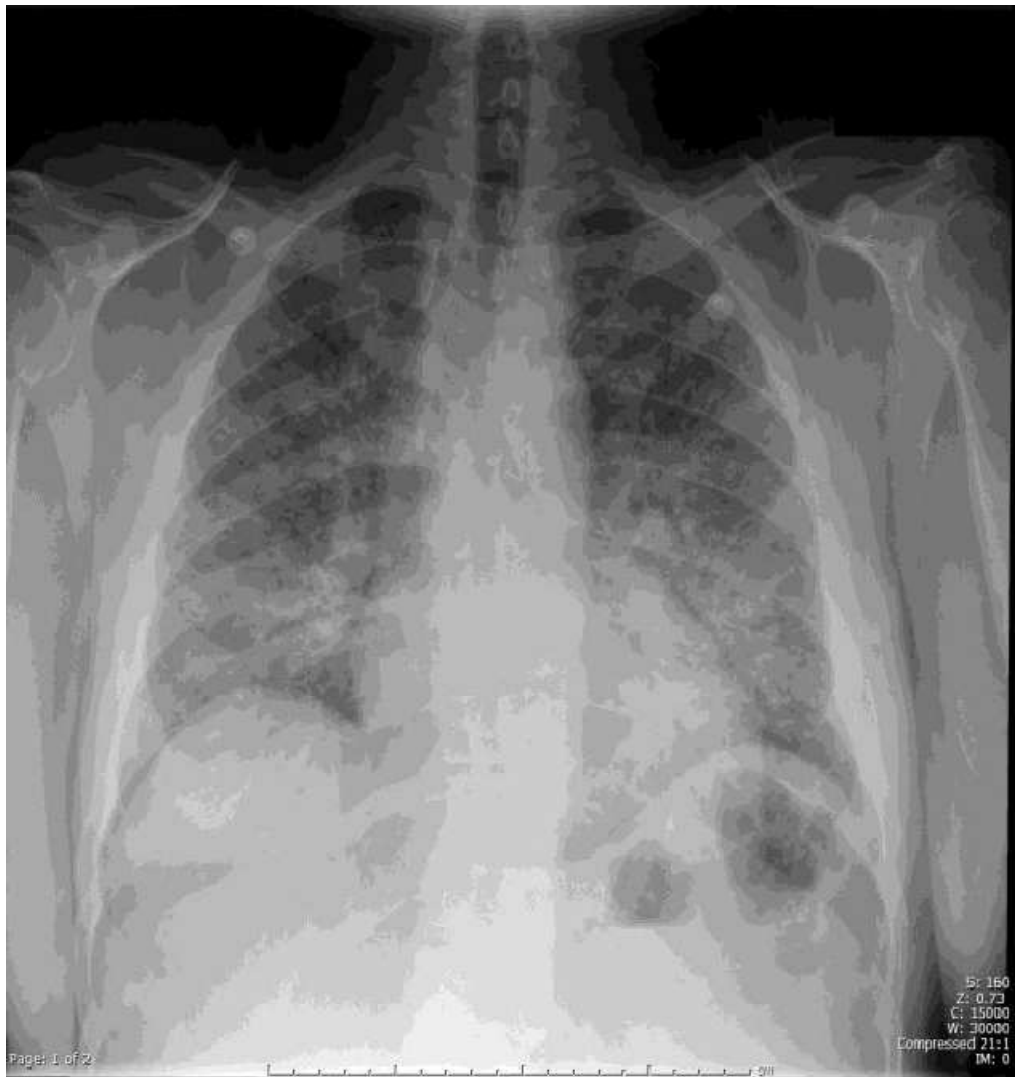


Figure 16 - radiographie pulmonaire montrant des infiltrats bilatéraux diffus chez un patient atteint de pneumocystose [111]

V-2-2-2 - Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM, et surtout celle à haute résolution, est plus sensible que la radiographie du thorax pour détecter une pneumocystose pulmonaire et peut donc être utile chez les patients symptomatiques ayant obtenu des radiographies normales ou douteuses. [188-191]

Elle montre le plus souvent, des images en verre dépoli très évocatrices (figure 17), diffuses, parfois à prédominance périhilaire, et parfois des épaissements des septums interlobulaires réalisant un aspect de « crazy-paving ». Ces images typiques chez un patient ne recevant pas de prophylaxie suffisent en général pour débiter un traitement avant d'avoir la confirmation du diagnostic, en particulier en contexte d'urgence. [192].

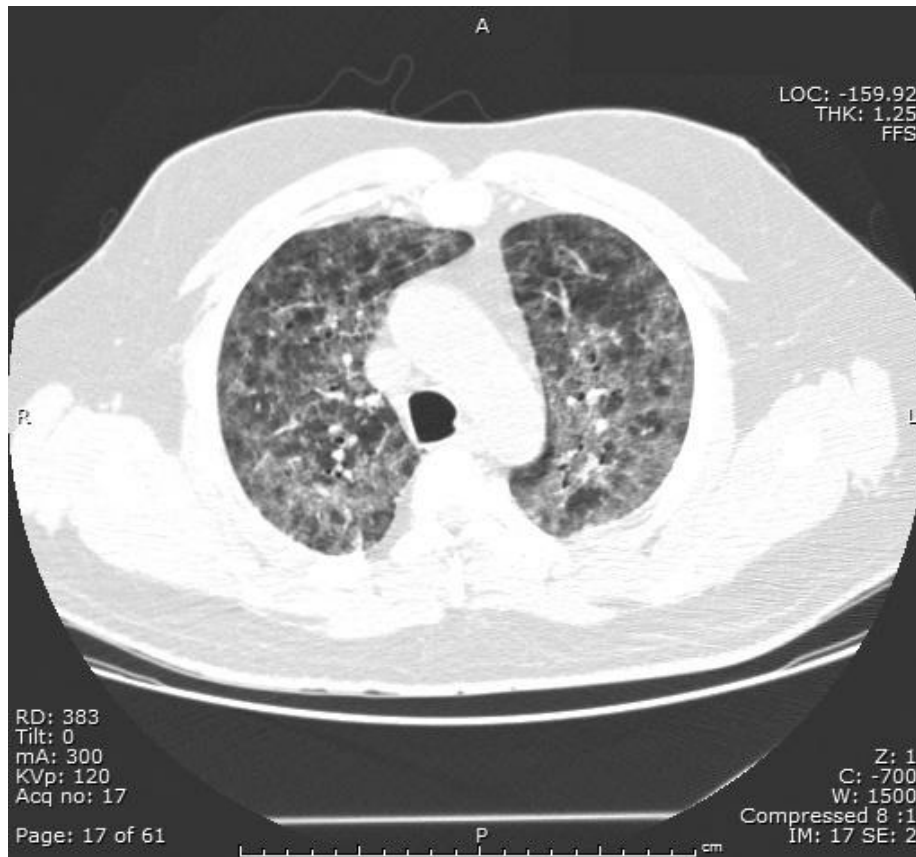


Figure 17 - image des poumons par tomodensitométrie montrant un aspect en verre dépoli chez un patient atteint de pneumocystose [111]

V-2-2-3- Scintigraphie au gallium

La scintigraphie au gallium démontre une augmentation de l'absorption pulmonaire diffuse symétrique chez les patients avec de pneumocystose pulmonaire. Elle est très sensible (près de 100%) mais sa spécificité est faible. Le coût élevé et les deux jours de retard pour l'obtention de résultats ont limité son utilisation. La scintigraphie au gallium est potentiellement plus utile, chez les patients présentant une rechute présumée, que le lavage broncho-alvéolaire. [111]

Le développement de la biologie moléculaire, de procédures non invasives et simples de prélèvements comme le lavage oropharyngé constituent des progrès intéressants pour le diagnostic de pneumocystose et la prise en charge optimale de ces patients.

VII- TRAITEMENTS

VII-1-Traitement spécifique

Les molécules disponibles pour le traitement de la pneumocystose ainsi que leurs posologies sont regroupées dans le tableau II.

a) Cotrimoxazole :

C'est la molécule de choix pour le traitement de la pneumocystose. [194]

Il s'agit d'une association de deux anti-folates, le triméthoprim qui inhibe la dihydrofolate reductase (DHFR) et le sulfaméthoxazole qui inhibe la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Ce médicament est caractérisé par une excellente diffusion tissulaire, une biodisponibilité identique entre la voie orale et la voie parentérale et surtout une réponse clinique rapide. [194] La durée du traitement est généralement de 21 jours.

Le principal inconvénient de cette molécule demeure sa toxicité. Les effets secondaires (troubles digestifs, rash cutané, cytopénies, fièvre, élévations des transaminases, insuffisance rénale) sont très fréquents, particulièrement chez les patients VIH+ (environ 50% des cas) et peuvent conduire à des états allergiques ou à des intolérances parfois graves [195]. Ils surviennent généralement au bout de 7 à 10 jours de traitement et ne nécessitent pas systématiquement une interruption du traitement.

b) Pentamidine :

Il s'agit d'une di-amine aromatique, qui inhibe la synthèse des folates et des polyamines. Elle constitue la principale alternative en cas d'allergie au cotrimoxazole [194]. L'administration se fait par voie intraveineuse. La pentamidine s'accumule lentement dans les poumons ce qui retarde son efficacité en comparaison avec le cotrimoxazole. Par contre, sa demi-vie longue et son accumulation graduelle dans les poumons lui permettent de prolonger son activité au-delà de l'arrêt du traitement.

L'accumulation de la pentamidine dans l'organisme est aussi à l'origine d'une toxicité importante (pancréatite, hypoglycémie, cytopénies, hypotension et atteintes rénales) obligeant à une surveillance accrue [196].

c) Atovaquone :

Il s'agit d'une naphtoquinone qui possède un large spectre d'activité non seulement à l'encontre des protozoaires (paludisme, babésiose, toxoplasmose) mais aussi à l'encontre de *Pneumocystis.jirovecii* [197].

Cette molécule n'est indiquée que dans les formes modérées de pneumocystose. Elle représente une alternative intéressante pour les patients intolérants au cotrimoxazole du fait de sa moindre toxicité. Elle peut aussi être utilisée en relai oral d'un traitement par pentamidine.

La biodisponibilité constitue un élément clé puisqu'il a été démontré que la réussite de la thérapeutique est corrélée avec les concentrations plasmatiques de l'atovaquone. Bien que la biodisponibilité ait été améliorée par la formulation d'une suspension orale, l'efficacité de l'atovaquone peut être diminuée chez les patients ayant une absorption intestinale altérée. Enfin, un autre inconvénient est le coût élevé de cette molécule, environ 50 à 100 fois plus cher que le cotrimoxazole.

Tableau II : Traitement de la pneumocystose d'après Lacombe [198].

	Traitements	Voie	Doses
Première intention	Cotrimoxazole	Orale/IV	Voie IV : Triméthoprine 15 mg/kg/jour et Sulfaméthoxazole 75 mg/kg/jour Voie orale : Triméthoprine 20 mg/kg/jour et Sulfaméthoxazole 100 mg/kg/jour
Deuxième intention	Pentamidine	IV	3-4 mg/kg/jour
	Atovaquone	Orale	750 mg/12 heures
Alternatives	Dapsone + triméthoprine	Orale	100 mg/jour + 20 mg/kg/jour
	Clindamycine + primaquine	Orale	600 mg/6 heures ou 900 mg/8 heures + 15-30 mg/j
	Trimétrexate + acide folinique	Orale	30-45 mg/m ² /jour + 20 mg/m ² /6 heures
	Pentamidine	Aérosols	300-600 mg/jour

Les résultats des travaux portant sur l'impact clinique (mortalité, échec thérapeutique) de la présence de mutations dans le gène de la dihydroptéroate synthétase DHPS sont controversés [199]. Ceci peut s'expliquer en partie par l'utilisation de définitions différentes de la prophylaxie anti-Pneumocystis, de l'échec ou du succès des traitements et des outils statistiques différents employés pour l'analyse des données. Il est difficile d'évaluer l'impact de ces mutations sur le devenir des patients, car celui-ci résulte de multiples facteurs (co-infections, âge, pathologies sous jacentes).

Enfin, bien que les résultats de ces études divergent, il est intéressant de remarquer que les patients atteints de pneumocystose pour lesquels il existait des mutations dans le gène de la DHPS, ont reçu un traitement par cotrimoxazole et ont pour la plupart bien répondu et survécu [105].

VII-2-Traitement adjuvants :

VII-2-1- Corticothérapie :

Dans les formes sévères de pneumocystose, l'adjonction d'une corticothérapie est indiquée quand la pO₂ est inférieure à 70 mm Hg [122-200].

La corticothérapie a montré un bénéfice notable sur le taux de mortalité, la prévention de l'hypoxie majeure et la fibrose [201].

Néanmoins, il faut surveiller la survenue de réactivations d'infections latentes (CMV, mycobactéries, herpès virus) notamment si la corticothérapie est poursuivie au-delà de 21 jours.

VII-2-1- Ventilation assistée :

En dépit de son aspect longtemps controversé, le recours à une ventilation assistée peut être nécessaire dans les formes de pneumocystoses sévères et très hypoxémiantes ne s'améliorant pas sous ventilation non invasive [198].

VIII-PROPHYLAXIE

VIII-1- Prophylaxie primaire :

Chez les patients VIH+, il est recommandé de débiter une prophylaxie primaire dès que le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200/mm³ [194]. L'efficacité du cotrimoxazole et son activité vis-à-vis de la toxoplasmose et des infections bactériennes des voies aériennes justifient son utilisation en première intention [202].

En cas d'intolérance ou d'effets indésirables graves, plusieurs stratégies sont envisageables, soit diminuer les posologies ou la fréquence des prises du cotrimoxazole, soit le réintroduire à doses progressives (désensibilisation). Si les effets indésirables persistent, il est justifié de recourir à d'autres traitements. Les molécules et les posologies utilisées pour la prophylaxie de la pneumocystose sont présentées dans le tableau III.

Tableau III : Prophylaxies primaires et secondaires de la pneumocystose.
Les posologies sont données à titre indicatif, plusieurs schémas thérapeutiques sont envisageables [198].

	Molécules	Prophylaxie primaire	Prophylaxie secondaire
Première intention	Cotrimoxazole	160/800 mg/j ou 3 fois/semaine	Idem
Alternatives si intolérance	Pentamidine	300 mg/mois	Idem
	Dapsone	100 mg/j	
	Dapsone + pyriméthamine + acide folique	50 mg/j + 50 mg/semaine + 25 mg/semaine	
	Atovaquone	750 mg/j	

Une prophylaxie discontinue chez les patients traités par anti-rétroviraux présentant un taux de CD4 supérieur à 200/mm³ et une réplication virale basse est envisageable à condition que le taux de CD4 reste supérieur à 200/mm³ plus de trois mois d'affilée [203].

Une prophylaxie discontinue est préconisée chez ces patients car elle permet d'améliorer leur qualité de vie [204].

- en allégeant les quantités de drogues.
- en favorisant l'observance vis-à-vis des traitements anti-rétroviraux.
- en réduisant le risque de toxicité et d'interactions médicamenteuses.
- en limitant l'émergence de micro-organismes résistants.

La prophylaxie devra être réintroduite dès que le taux de CD4 redescend en dessous de 200/mm³. Récemment, D'Egidio et al. ont suggéré qu'un taux de CD4+ inférieur à 200/mm³, n'entraînait pas obligatoirement la réintroduction d'une prophylaxie anti- *Pneumocystis*, en l'absence de réplication du VIH [205].

Pour les patients non VIH, les règles d'instauration de la prophylaxie ne sont pas aussi bien établies. L'instauration de la prophylaxie chez ces sujets dépend de la nature, de l'intensité et de la durée de l'immunodépression.

Les indications possibles pour l'utilisation d'une prophylaxie chez les patients non VIH sont rapportées dans le tableau III.

Cependant, il faut noter que des cas de pneumocystose malgré une prophylaxie adaptée ont déjà été rapportés dans la littérature [206-207].

VIII-2- Prophylaxie secondaire :

Elle concerne les patients ayant des antécédents de pneumocystose, afin de prévenir le risque de rechute ou de récurrence.

Théoriquement, cette prophylaxie est maintenue à vie, mais une interruption de la prophylaxie secondaire est possible chez les patients VIH+

répondant aux anti- rétroviraux [208].

Ainsi, elle pourra être interrompue chez les patients dont le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³ pendant plus de 3 mois [203].

La survenue d'une pneumocystose malgré un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ justifie le maintien à vie d'une prophylaxie [204].

CONCLUSION

Pneumocystis jirovecii est un champignon de la famille des Ascomycètes. La pneumocystose, qui a révélé l'infection à VIH/Sida aux USA en 1981, est une des étiologies essentielles des affections pulmonaires au cours du sida.

Chez un sujet immunocompétent, *Pneumocystis jirovecii* est rapidement détruit par les macrophages. La maladie touche donc les sujets immunodéprimés atteints d'immunodépresseurs congénitaux ou acquis ou sous traitement immunosuppresseur. La pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* est une complication actuelle du traitement par chimiothérapie cytotoxique ou de corticothérapie associées. La pneumocystose atteint également les adultes VIH positifs avec moins de 200 CD4/mm³ et les enfants ayant moins de 450 CD4/mm³.

Le réservoir de germes est l'homme, la transmission est interhumaine, la porte d'entrée est respiratoire (transmission aérienne par inhalation).

Sur le plan clinique, la forme typique est marquée par la triade fièvre, toux sèche, dyspnée d'aggravation progressive évoluant depuis 3 semaines à 1 mois. L'auscultation est habituellement normale contrastant avec l'importance des anomalies radiologiques. L'aspect radiologique est celui d'un infiltrat interstitiel bilatéral diffus, parfois associé à des images kystiques, un aspect en rayon de miel, voire à un pneumothorax. Les signes cliniques peuvent être plus discrets et évoluer pendant plusieurs semaines ou mois. La radiographie pulmonaire peut alors être normale dans 5 à 30% des cas. A l'opposé, les formes graves avec aspect de « poumons blancs » sont décrites. Les formes extrapulmonaires sont exceptionnelles.

Le diagnostic de pneumocystose est affirmé par

-la mise en évidence des trophozoïtes et des kystes de *Pneumocystis.jirovecii* par les colorations appropriées des prélèvements respiratoires

- les techniques de biologie moléculaire mettent en évidence le parasite dans le liquide broncho-alvéolaire et dans le liquide de rinçage de l'oropharynx.

Le diagnostic moléculaire est performant en terme de sensibilité et pertinent en terme d'interprétation dans la pneumocystose. Parmi les mycoses profondes, la pneumocystose est celle pour laquelle la RT-PCR est indispensable pour une détection et un traitement rapides.

Le traitement fait appel au cotrimoxazole associant triméthoprimé et sulfaméthoxazole par voie orale ou intra-veineuse pendant 21 jours.

Cette thérapeutique entraîne de nombreux effets secondaires : fièvre, signes cutanés d'intolérance et agranulocytose. Ces effets secondaires sont particulièrement fréquents chez les sujets atteints de sida.

La prophylaxie primaire consiste en une prise de cotrimoxazole tous les jours ou trois fois par semaine, prévention de faible coût, de grande acceptabilité et d'efficacité reconnue, mais non dépourvu d'effets secondaires.

La prophylaxie secondaire peut être arrêtée chez les patients infectés par le VIH qui reçoivent un traitement anti-rétroviraux et dont les CD4 sont remontés et restent $> 200/\text{mm}^3$.

RESUME

- **Titre :** *Pneumocystose à pneumocystis jirovecii* (ancien *pneumocystis carinii*).
- **Auteur :** Ziraoui Oualid
- **Mots clés :** *Pneumocystis jirovecii*, pneumocystose, immunodépression, mycose opportuniste, cotrimoxazole.

La pneumocystose, causée par *Pneumocystis jirovecii*, est une infection fongique opportuniste responsable de pneumopathie interstitielle grave chez les sujets immunodéprimés. Depuis sa découverte au début des années 1900, les connaissances sur ce pathogène ne cessent d'évoluer.

Le présent travail fait un état des lieux des connaissances actuelles sur *Pneumocystis jirovecii*.

Le diagnostic de la pneumocystose repose principalement sur la mise en évidence des kystes et des trophozoïtes de *Pneumocystis jirovecii* dans les prélèvements pulmonaires.

Devant la nécessité de toujours améliorer le diagnostic biologique, il s'avère indispensable de mettre en place au sein du laboratoire une technique de biologie moléculaire pour le diagnostic de *Pneumocystis jirovecii* dans les prélèvements respiratoires.

Enfin, la pneumocystose demeure une mycose mortelle d'où la nécessité d'instaurer une chimio-prophylaxie adaptée en particulier chez les sujets à risque.

ABSTRACT

- **Title:** *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia (former *pneumocystis carinii*).
- **Author:** Ziraoui Oualid.
- **Key words:** *Pneumocystis jirovecii*, pneumocystosis, immunosuppression, opportunistic fungal infection, cotrimoxazole.

Pneumonia, caused by *Pneumocystis jirovecii* is an opportunistic fungal infection responsible for severe interstitial lung disease in immunocompromised patients.

Since its discovery in the early 1900s, knowledge about the pathogen continue to evolve.

This work is an overview of current knowledge on *Pneumocystis jirovecii*.

The diagnosis of pneumonia is primarily based on the detection of cysts and trophozoites of *Pneumocystis jirovecii* in lung samples.

Faced with the need to constantly improve laboratory diagnosis, it is essential to establish, in the laboratory, a molecular biology technique for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* in respiratory specimens.

Finally, pneumocystosis remains a deadly fungus hence the need for a suitable chemoprophylaxis especially in patients at risk.

الملخص

- العنوان: التهاب رئوي بالمتكيسة الرئوية الجيروفيسية (سابقا المتكيسة الرئوية الجؤجؤية)

- الكاتب : وليد الزراوي

-الكلمات الرئيسية: المتكيسة الرئوية الجيروفيسية ، التهاب رئوي، كبت المناعة، العدوى الفطرية الانتهازية ، الكوتريموكسارول

الالتهاب الرئوي الناتج عن المتكيسة الرئوية الجيروفيسية عبارة عن عدوى فطرية انتهازية مسؤولة عن المرض الرئوي الخلالي الحاد لدى المرضى الذين يعانون من نقص المناعة.

منذ اكتشافه في 1900، الأبحاث حول هذا المرض في تطور مستمر.

هذا العمل هو لمحة عامة عن المعرفة الحالية على المتكيسة الرئوية الجيروفيسية.

يستند تشخيص الالتهاب الرئوي الجيروفيسي في المقام الأول على الكشف عن خراجات ونواشط المتكيسة الرئوية الجيروفيسية في عينات الرئة.

أمام الحاجة إلى تحسين التشخيص المختبري، يبدو من الضروري إعداد تقنية البيولوجيا الجزيئية لتشخيص المتكيسة الرئوية الجيروفيسية في عينات الجهاز التنفسي.

وأخيرا، يبقى داء المتكيسات الرئوية نوع من الفطريات القاتلة وبالتالي الحاجة إلى وقاية كيميائية مناسبة خاصة لدى المرضى المعرضين للخطر.

REFERENCE

1. Rev Med Suisse 2010;6:1922-1925
2. Chagas C. Nova tripanozomiaze humana : estudo sobre a morfologia e o evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiologico de nova entidade morbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz (1909) 1, 159-218
3. Carinii A. Formas de eschizogonia do *Trypanozoma lewisi*. Commun Soc Med Sao Paulo (1910) 16, 204
4. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. Infect Dis Clin N Am (2010) 24, 107-138
5. Delanoë P, Delanoë M. Sur les rapports des kystes de carinii du poumon des rats avec le *Trypanosoma lewisi*. C.R. Acad. Sci. (Paris) (1912) 155, 658-660
6. Aliouat-Denis MC, Chabé M, Demanche C, Aliouat EM, Viscogliosi E, Guillot J, Delhaes L, Dei-Cas E. *Pneumocystis* species, co-evolution and pathogenic power. Infect Genet Evol (2008) 8, 708-726
7. BUCHANAN, G. Note on the developmental forms of *Trypanosoma brucei* (pecaudi) in the internal organs, auxillary glands and bone marrow of the gerbil. Proceedings of the Royal Society of London, 1911, B, LXXXIV, 161.
8. VAN DER MEER, G. et BRUG, S. L. Infection a *Pneumocystis* chez l'homme et chez les animaux. Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale, 1942, 22, 301-9.
9. VANEK, J. et JIROVEC, O. Parasitaire Pneumonie. Interstitielle Plasmazellenpneumonie der Frühgeborenen, verursacht durch *Pneumocystis carinii*. Zentralbl Bakteriol, 1952, 120, 158-60.

10. I VADY, G. et PALDY, L. Ein neues Behandlungsverfahren der interstitiellen plasmazelligen Pneumonie Frühgeborener mit funfwertigen Stibium und aromatischen Diamidinen. *Monatsschr. Kinderheilkd*, 1958, 106, 10.
11. HUGHES, W. T., FELDMAN, S. et SANYAL, S. K. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis with trimethoprim- sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J*, 1975, 112, 13 n° spec., 47-50.
12. HUGHES, W. T., McNABB, P. C., MAKRES, T. D. et FELDMAN, S. Efficacy of trimethoprim and sulfamethoxazole in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 1974, 5, 3, 289-93., qui s'est révélé jusqu'ici le traitement le plus efficace de l'infection.
13. FOLLANSBEE, S. E., BUSCH, D. F., WOFSY, C. B., COLEMAN, D. L., GULLET, J., AURIGEMMA, G. P., ROSS, T., HADLEY, W. K. et DREW, W. L. An outbreak of *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. *Ann Intern Med*, 1982, 96, 6 Pt 1, 705;
14. GOTTLIEB, M. S., SCHROFF, R., SCHANKER, H. M., WEISMAN, J. D., FAN, P. T., WOLF, R. A. et SAXON, A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*, 1981, 305, 24, 1425-31.
15. MASUR, H., MICHELIS, M. A., GREENE, J. B., ONORATO, I., STOUWE, R. A., HOLZMAN, R. S., WORMSER, G., BRETTMAN, L., LANGE, M., MURRAY, H. W. et CUNNINGHAM-RUNDLES, S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*, 1981, 305, 24, 1431-8.).

16. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* (2002) 8(9), 891-896
17. Cushion MT. Review *Pneumocystis* : unraveling the cloak of obscurity. *Trends Microbiol* (2004) 12(5), 243-249
18. Kovacs JA, Allegra CJ, Beaver J , et al. Characterization of de novo Folate synthesis in *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii* : potential for screening therapeutic agents. *J Infect Dis* 1989 ; 160 : 312-20.
19. Matsumoto Y, Matsuda S , Tegoshi T. Yeast glucan in the cyst wall of *Pneumocystis carinii*. *J Protozool* 1989 ; 36 : 21-2 .
20. Ruffolo JJ , Cushion MT, Walzer PD. Ultrastructural observations on life cycle stages of *Pneumocystis carinii*. *J Protozool* 1989 ; 36 : 53-4
21. Edman JC, Kovacs JA, Masur H , Santi DV, Elwood HJ, Sogin M . Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988 ; 334 : 519-22.
22. Stringer SL, Stringer JR, Blase MA, Walzer PD, Cushion MT. *Pneumocystis carinii* : sequence from ribosomal RNA implies a close relationship with fungi. *Exp Parasitol* 1989 ; 68 : 450-61 et *Schizosaccharomyces pombe* et des champignons filamenteux *Aspergillus* et *Neurospora crassa*.
23. Stringer JR. *Pneumocystis carinii*: What is it, exactly? *Clin Microbiol Rev* (1996) 9(4), 489-498
24. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002;8:891–6
25. Frenkel JK *Pneumocystis pneumonia*, an immunodeficiency-dependent disease (IPD): a critical historical overview. *J Eukaryot Microbiol* 1999;46:89S–92S

26. Frenkel JK Pneumocystis jiroveci n. sp. from man: morphology, physiology, and immunology in relation to pathology. Natl Cancer Inst Monogr 1976;43:13–30
27. International Association for Plant Taxonomy International Code of Botanical Nomenclature (Vienna Code). [cited 2009 Jan 30]
28. Cushion MT, Frenkel JK, Stringer JR Pneumocystis and Trypanosoma cruzi: nomenclature and typifications. J Eukaryot Microbiol 2006;53:2–11
29. Chabasse D. Classification des champignons d'intérêt médical. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, 8-088-B-10, 2008
30. Gigliotti F, Harmsen AG, Haidaris CG, et al. Pneumocystis carinii is not universally transmissible between mammalian species. *Infect Immun* 1993;61:2886–2890.
31. Roux P, Latouche S. Épidémiologie moléculaire de la pneumocystose humaine. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1999;29(12):733-738
32. Ruffolo J.J., 1994. Pneumocystis carinii cell structure. In: Walzer, P.D. (Ed.), *Pneumocystis Carinii*
33. Cushion MT, Walzer PD, Smulian AG, Linke MJ, Ruffolo JJ, Kaneshiro ES, Stringer JR. Letters to the editor terminology for the life cycle of Pneumocystis carinii. *Infect Immun* (1997) 65(10), 4365
34. Aliouat-Denis CM, Martinez A, Aliouat EM, Pottier M, Gantois N, Deic-Cas E. The Pneumocystis life cycle. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. (2009) 104(3), 419-426
35. Thomas CF Jr, Limper AH, M.D. Review article Medical progress Pneumocystis Pneumonia. *N Engl J Med* (2004) 350, 2487-2498
36. YOSHIDA, Y. Ultrastructural studies of Pneumocystis carinii. *J Protozool*, 1989, 36, 1, 53-60.
37. 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* 1996;34:1754–9. ,

38. Olsson M, Lidman C, Latouche S, Bjoörkman A, Roux P, Linder E, et al. Identification of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* gene sequences in air filtrated in hospital environments. *J Clin Microbiol* 1998;36:1737–40
39. 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* 1997;44:46–7.,
40. Casanova-Cardiel L, Leibowitz MJ. Presence of *Pneumocystis carinii* DNA in pond water. *J Euk Microbial* 1997;44:28
41. Morgan DJ, Vargas SL, Reyes-Mugica M, Walterspiel JN, Carver W, Gigliotti F. Identification of *Pneumocystis carinii* in the lungs of infants dying of sudden infant death syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:306–9
42. Goldman AS, Goldman LR, Goldman DA. What caused the epidemic of *Pneumocystis pneumonia* in European premature infants in the mid-20th century .*Pediatrics* 2005;115:725–36
43. Henderson KS, Dole V, Parker NJ, Momtsis P, Banu L, Brouillette R, et al. *Pneumocystis carinii* causes a distinctive interstitial pneumonia in immuno-competent laboratory rats that had been attributed to “rat respiratory virus”. *Vet Pathol* 2012;49:440–52
44. Board KF, Patil S, Lebedeva I, Capuano 3rd S, Trichel AM, Murphey-Corb M, et al. Experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia in simian immu- nodeficiency virus-infected rhesus macaques. *J Infect Dis* 2003;187: 576–88.
45. Helweg-Larsen J, Tsolaki AG, Miller RF, Lundgren B, Wakefield AE. Clusters of *Pneumocystis carinii* pneumonia: analysis of person-to-person transmission by genotyping. *QJM* 1998;91:813–20.
46. De Boer MG, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Gaasbeek A, Berger SP, Gelinck LB, van Houwelingen HC, et al. An outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneu-monia with 1 predominant genotype among renal transplant

- recipients: interhuman transmission or a common environmental source? Clin Infect Dis 2007;44:1143–9.
47. Vargas SL, Ponce CA, Gigliotti F, Ulloa AV, Prieto S, Munoz MP, et al. Trans-mission of *Pneumocystis carinii* DNA from a patient with *P. carinii* pneumonia to immunocompetent contact health care workers. J Clin Microbiol 2000; 38:1536–8.
 48. Ammich O. Über die nichtsyphilitische interstitielle Pneumonie des ersten Kindesalters. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1938;302:539—54.
 49. Gajdusek DC. *Pneumocystis carinii*; etiologic agent of interstitial plasma cell pneumonia of premature and young infants. Pediatrics 1957;19:543—65.
 50. Hamperl H. *Pneumocystis* infection and cytomegaly of the lungs in the newborn and adult. Am J Pathol 1956;2:11—3
 51. von Harnack GA. Organisatorische Probleme bei der Bekämpfung der interstitiellen Pneumonie. Monatsschr Kinderheilkd 1960;108:159—64
 52. Kovaleva EP, Borisova NK, Ivanenko IP, Morozova NA. *Pneumocystis carinii* infection in a pediatric tuberculosis hospital. Antib Chemoterapy 1991;36:43—5
 53. Nevez G, Chabé M, Rabodonirina M, Virmaux M, Dei-Cas E, Hauser PM, et al. Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* infections. Parasite 2008;15:359—65
 54. Post C, Dutz W, Nasarian I. Endemic *Pneumocystis carinii* pneumonia in south Iran. Arch Dis Childhood 1964;35:35/von Reitsetbauer E, Moritsch H. Epidemiologische un serologische Untersuchungen bei interstitieller plasmacellulärer Frühgeburtenpneumonie. Monatsschr Kinderheilkd 1956;104: 41—6
 55. Santiago-Delpin EA, Mora E, Gonzalez ZA, Morales-Otero LA, Bermudez R. Factors in an outbreak of *Pneumocystis carinii* in a transplant unit. Transpl Proceed 1988;20:462—5

56. Hocker B, Wendt C, Nahimana A, Tonshoff B, Hauser PM. Molecular evidence of *Pneumocystis* transmission in pediatric transplant unit. *Emerg Infect Dis* 2005;11:330—2
57. Rabodonirina M, Vanhems P, Couray-Targe S, Gillibert RP, Ganne C, Nizard N, et al. Molecular evidence of interhuman transmission of *Pneumocystis pneumonia* among renal transplant recipients hospitalized with HIV-infected patients. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1766—73
58. Latouche S, Poirot JL, Maury E, Bertrand V, Roux P. *Pneumocystis carinii hominis* sequencing to study hypothetical person-to-person transmission. *AIDS* 1997;11:549
59. McNally LM, Jeena PM, Laloo U, Nyamande K, Gajee K, Sturm AW, et al. Probable mother to infant transmission of *Pneumocystis jirovecii* from an HIV-infected woman to her HIV-uninfected infant. *AIDS* 2005;19:1548—9
60. Miller RF, Ambrose HE, Novelli V, Wakefield AE. Probable mother-to-infant transmission of *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1555—7
61. Watanabe JM, Chinchinian H, Weitz C, McIlvanie SK. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a family. *J Am Med Assoc* 1965; 193:119—20 .
62. Durand-Joly I, Soula F, Chabe M, Dalle JH, Lafitte JJ, Senechal M, et al. Long-term colonization with *Pneumocystis jirovecii* in hospital staffs: a challenge to prevent nosocomial pneumocystosis. *J Eukaryot Microbiol* 2003;50:614—5
63. Miller RF, Ambrose HE, Wakefield AE. *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* DNA in immunocompetent health care workers in contact with patients with *P. carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001;39:3877—82
64. Dei-Cas E. *Pneumocystis* infections: the iceberg? *Med Mycol* 2000;38:23S—32S

65. Nevez G, Totet A, Jounieaux V, Schmit JL, Dei-Cas E, Raccurt C. *Pneumocystis jiroveci* Internal Transcribed Spacer Types in Patients Colonized by the Fungus and in Patients with Pneumocystosis from the Same French Geographic Region. *J Clin Microbiol* 2003;41:181—6
66. Totet A, Respaldiza N, Pautard JC, Raccurt C, Nevez G. *Pneumocystis jiroveci* genotypes and primary infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:1340—2.
67. Totet A, Pautard JC, Raccurt C, Roux P, Nevez G. Genotypes at the internal transcribed spacers of the nuclear rRNA operon of *Pneumocystis jiroveci* in nonimmunosuppressed infants without severe pneumonia. *J Clin Microbiol* 2003;41:1173—80 .
68. Rivero L, de la Horra C, Montes-Cano MA, Rodríguez-Herrera A, Respaldiza N, Friaiza V, et al. *Pneumocystis jirovecii* transmission from immunocompetent carriers to infant. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1116—8
69. 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* 2004;3:89—97
70. Dumoulin A, Mazars E, Seguy N, Gargallo-Viola D, Vargas S, Cailliez JC, et al. Transmission of *Pneumocystis carinii* disease from immunocompetent contacts of infected hosts to susceptible hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:671—8.
71. Hughes WT. Natural mode of acquisition for de novo infection with *Pneumocystis carinii*. *J Infect Dis* 1982;145:842—8
72. Kling HM, Shipley TW, Patil S, Morris A, Norris KA. *Pneumocystis* colonization in immunocompetent and simian immunodeficiency virus-infected cynomolgus macaques. *J Infect Dis* 2009;199:89—96

73. Soulez B, Palluault F, Cesbron JY, Dei-Cas E, Capron A, Camus D. Introduction of *Pneumocystis carinii* in a colony of SCID mice. *J Protozool* 1991;38:123S—5S/
74. Vogel P, Miller CJ, Lowenstine LL, Lackner AA. Evidence of horizontal transmission of *Pneumocystis carinii* pneumonia in simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques. *J Infect Dis* 1993;168:836—43/
75. Walzer PD, Schnelle V, Armstrong D, Rosen PP. Nude mouse: a new experimental model for *Pneumocystis carinii* infection. *Science* 1977;197:177—9
76. Dumoulin A, Mazars E, Seguy N, Gargallo-Viola D, Vargas S, Cailliez JC, et al. Transmission of *Pneumocystis carinii* disease from immunocompetent contacts of infected hosts to susceptible hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:671—8
77. Mortier E, Pouchot J, Bossi P, Molinie V. Maternal-fetal transmission of *Pneumocystis carinii* in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:825
78. Pavlica F. The first observation of congenital pneumocystic pneumonia in a fully developed stillborn child. *Ann Paediatr* 1962;198:177—84
79. Bazaz GR, Manfredi OL, Howard RG, Claps AA. *Pneumocystis carinii* pneumonia in three full-term siblings. *J Pediatr* 1970;76:767—9
80. Vargas SL, Ponce CA, Sanchez CA, Ulloa AV, Bustamante R, Juarez G. Pregnancy and asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii*. *Emerg Infect Dis* 2003;9:605—6..
81. Montes-Cano MA, Chabé M, Fontillon-Alberdi M, de-Lahorra C, Respaldiza N, Medrano FJ, et al. Vertical transmission of *Pneumocystis jirovecii* in humans. *Emerg Infect Dis* 2009;15:125—7 .

82. Icenhour CR, Rebholz SL, Collins MS, Cushion MT. Early acquisition of *Pneumocystis carinii* in neonatal rats as evidenced by PCR and oral swabs. *Eukaryot Cell* 2002;1:414—9 /
83. Ito M, Tsugane T, Kobayashi K, Kuramochi T, Hioki K, Furuta T, et al. Study on placental transmission of *Pneumocystis carinii* in mice using immunodeficient SCID mice as a new animal model. *J Protozool* 1991;38:218S—9S
84. Dei-Cas E, Chabé M, Moukhliis R, Durand-Joly I, Aliouat EM, Stringer JR, et al. *Pneumocystis oryctolagi* sp. nov., an uncultured fungus causing pneumonia in rabbits at weaning: review of current knowledge, and description of a new taxon on genotypic, phylogenetic and phenotypic bases. *FEMS Microbiol Rev* 2006;80:853—71
85. Soulez B, Dei-Cas E, Charet P, Mougeot G, Caillaux M, Camus D. The young rabbit: a nonimmunosuppressed model for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Infect Dis* 1989;160:355—6 .
86. Cere N, Drouet-Viard F, Dei-Cas E, Chanteloup N, Coudert P. In utero transmission of *Pneumocystis carinii* sp. f. *oryctolagi*. *Parasite* 1997;4:325—30 .
87. Sanchez CA, Chabé M, Aliouat EM, Durand-Joly I, Gantois N, Conseil V, et al. Exploring transplacental transmission of *Pneumocystis oryctolagi* in first-time pregnant and multiparous rabbit does. *Med Mycol* 2007;45:701—7..
88. Carter AM, Enders AC. Comparative aspects of trophoblast development and placentation. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:46 .
89. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:401—18,
90. Miller RF, Evans HER, Copas AJ, Cassell JA. Climate and genotypes of *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Microbiol Infect* (2007) 13(4), 445-448

91. Miller RF, Grant AD, Foley NM. Seasonal variation in presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* (1992) 339, 747-748
92. Sing A, Schmoldt S, Laubender RP, Heesemann J, Sing D, Wildner M. Seasonal variation of *Pneumocystis jirovecii* infection: analysis of underlying climatic factors. *Clin Microbiol Infect* (2009) 15, 957-960
93. Varela JM, Regordan C, Medrano FJ, Respaldiza N, De la Horra C, Montes-Cano MA, Calderon EJ. Climatic factors and *Pneumocystis jirovecii* infection in southern Spain. *Clin Microbiol Infect* (2004) 10, 770-772
94. Vanhems P, Hirschel B, Morabia A. Seasonal incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* (1992) 339, 1182
95. Walzer PD, Evans HE, 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* (2008) 46, 625-633
96. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A, Vincent F, Bollee G, Roux P, Azoulay E. Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation* (2010) 19, 327-338
97. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (Anofel). Polycopié national de parasitologie, 3eme édition 2007 Available from:
<http://www.uvp5.univparis5.fr/campusparasitologie/cycle2/default.asp?frame=sommaire>, consulté le 24 octobre 2009
98. YOUSFI, M., BOIBIEUX, A., BOUHOUB, D., BIRON, F., CHIDIAC, C. et PEYRAMOND, D. SIDA et pneumocystose inaugurale. Impact de la trithérapie antiretrovirale. *Pathol Biol (Paris)*, 1999, 47, 5, 566-9
99. DUMOULIN, A., MAZARS, E., SEGUY, N., GARGALLO-VIOLA, D., VARGAS, S., CAILLIEZ, J. C., ALIOUAT, E.-M., WAKEFIELD, A. E. et DEI-CAS, E. Transmission of *Pneumocystis carinii* disease from

- immunocompetent contacts of infected hosts to susceptible hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, 19, 9, 671-8 /
100. LEIGH, T. R., MILLETT, M. J., JAMESON, B. et COLLINS, J. V. Serum titres of *Pneumocystis carinii* antibody in health care workers caring for patients with AIDS. *Thorax*, 1993, 48, 6, 619-21.
 101. HUGHES, W. T. FELDMAN, S. et SANYAL, S. K. Current issues in the epidemiology, transmission, and reactivation of *Pneumocystis carinii*. *Semin Respir Infect*, 1998, 13, 4, 283-8.
 102. RUSSIAN, D. A. et KOVACS, J. A. *Pneumocystis carinii* in Africa: an emerging pathogen *Lancet*, 1995, 346, 8985, 1242-3.
 103. Magne D, Angoulvant A, Botterel F, Bouges-Michel C, Bougnoux ME, Bouree P, Brun S, Chochillon C, Cornet M, Dannaoui E, Datry A, Dunand J, Galeazzi G, Lebuissou A, Sarfati C, Roux P. Réseau pneumocystose francilien : bilan de cinq années de surveillance (2003-2007). *J Mycol Med* (2009) 19, 290-293
 104. Lubis N, Baylis D, Short A, Stebbing J, Teague A, Portsmouth S, Bower M, Nelson M, Gazzard B. Prospective cohort study showing changes in the monthly incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Postgrad Med J* (2003) 79, 164-166
 105. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, Huang L, Beard CB, Kaplan JE. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis* (2004) 10(10), 1713-1720
 106. May T, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, Lewden C, Chene G. Mortalité 2005. *Med Mal Infect* (2005) 35(suppl2), S28-S30 ,
 107. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of *Pneumocystis* colonization. *J Infect Dis* (2008) 197, 10-17
 108. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated

- opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. (2000) 30(Suppl 1), S5-S14
109. Roblot F, Godet C, Kauffmann C, Tattevin P, Boutoille D, Besnier JM, Hauet T, le GERICCO. Facteurs favorisant de la pneumocystose (PPC) chez les malades immunodéprimés non infectés par le VIH. J Mycol Med (2009) 19, 285-289
 110. stephanie avenel, Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*: d'une analyse épidémiologique locale à l'introduction d'un nouvel outil moléculaire de diagnostic, these pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, 14/11/2011, UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I
 111. Walzer PD. Immunopathogenesis of *Pneumocystis carinii* infection. J Lab Clin Med 1991;118:206-216.
 112. Dei-Cas E, Soulez B, Palluault F, Charet P, Camus D. *Pneumocystis carinii*, un défi pour le biologiste. Medecine Sciences 1990 ; 6 : 517-525
 113. Chabasse D, Danis M, Guiguen C, et al. (Association Française des Enseignants de Parasitologie médicales ANOFEL). Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Paris, Elsevier Masson; 2007
 114. Stern JB, Parrot A, Cadranel J, Mayaud Ch. Infections à *Pneumocystis carinii* : clinique. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-591-A-10, 1996.
 115. Furuta T., Ueda S., Fujiwara K. Effect of T cell passive transfert on *Pneumocystis carinii* infection in nude mice. Jpn. J. Exp. Med. 1984 ; 54: 57-64.
 116. Shellito J., Suzara U.V., Blumenfeld W., Beck J.M., Steger H.J., Ermak T.H. A new model of *Pneumocystis carinii* infection in mice selectively depleted of helper T lymphocytes. J. Clin. Invest. 1990 ; 85: 1686-1693.
 117. Ng V.L., Yajko D.M., Hadley W.K. Extrapulmonary pneumocystosis. Clin. Microbiol. Rev. 1997 ; 10:401-418.

118. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* (2010) 24, 107-138
119. Azoulay E, Parrot A, Flahault A, et al. AIDS-related Pneumocystis carinii pneumonia in the era of adjunctive steroids : implication of BAL neutrophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):493-9
120. Barbier F, coquet I, Legriel S, et al. Etiologies and outcome of acuterespiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive care Med* 2009;35(10):1678-86][Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, et al. critical care management and outcome of severe pneumocystis pneumonia in patients with and without VIH infection. *Crit care* 2008; 12(1):R28
121. MERALI, S., FREVERT, U., WILLIAMS, J. H., CHIN, K., BRYAN, R. et CLARKSON, A. B., Jr. Continuous axenic cultivation of Pneumocystis carinii. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96, 5, 2402-7.
122. Thomas et al. 2004] Thomas CF Jr, Limper AH, M.D. Review article Medical progress Pneumocystis Pneumonia. *N Engl J Med* (2004) 350, 2487-2498
123. Santamauro JT, Aurora RN, Stover DE. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with and without HIV infection. *Compr Ther* 2002;28:96–108.
124. Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. Pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother*. 2007;13(1):1-7.
125. Arend SM, Kroon FP, van't Wout JW : *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 2436-2441.
126. Mayaud C, Naccache JM et Cadranel J. Manifestations respiratoires au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir, Pneumologie*, 6-004-A-40, 2001, 11 p.

127. Cordonnier C. pathologie infectieuse oppotuniste de l'immunodéprimé - Editions techniques-. Encyl. Méd. Chir (Paris- France), Pneumologie, 6-004-A-30, 1992, 11p.
128. Bondoc AY, White DA Granulomatous Pneumocystis carinii pneumonia in patients with malignancy. Thorax 2002 ; 57:435–437
129. Pagano L, Fianchi L, Mele L, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. Br J Haematol 2002 ; 117:379–386.
130. Dei-Cas E. Infections à Pneumocystis carinii : biologie. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-590-A-10,1996.
131. ProcopGW,HaddadS,QuinnJ,etal.DetectionofPneumocystis jiroveci in respiratory specimens by four staining methods. J Clin Microbiol 2004;42(7):3333—5
132. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, et al. Diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. N Engl J Med 1988;318(10): 589—93.
133. CREUSY, C., BAHON-LE CAPON, J., FLEURISSE, L., MULLET, C., DRIDBA, M.,CAILLIEZ, J.-C., ANTOINE, M., CAMUS, D. et DEI-CAS, E.Pneumocystis carinii pneumonia in four mammal species: histopathology and ultrastructure. J Eukaryot Microbiol, 1996, 43, 5, 47S-48S.
134. ATZORI, C., ALIOUAT, E.-M., BARTLETT, M. S., DUJARDIN, L., CARGNEL, A. et DEI-CAS, E.Current in vitro culture systems for Pneumocystis. FEMS Immunol Med Microbiol, 1998, 22, 1-2, 169-72.
135. BECK, J. M., NEWBURY, R. L. et PALMER, B. E. Pneumocystis carinii pneumonia in SCID mice induced by viable organisms propagated in vitro.Infect Immun, 1996, 64, 11, 4643-7.

136. Wakefield AE, Guiver L, Miller RF, et al. DNA amplification on induced sputum samples for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1991;337(8754):1378—9.
137. 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.
138. Jarboui MA, Sellami A, Sellami H, Cheikhrouhou F, Makni F, Ben Arab N, et al. Molecular diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients. *Mycoses* 2010;53:329–33.
139. Matsumura Y, Ito Y, Iinuma Y, Yasuma K, Yamamoto M, Matsushima A, et al. Quantitative real-time PCR and the (1!3)-b-d-glucan assay for differentiation between *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(6):591–7.
140. Botterel F, Cabaret O, Foulet F, Cordonnier C, Costa JM, Bretagne S. Clinical significance of quantifying *Pneumocystis jirovecii* DNA by using real-time PCR in bronchoalveolar lavage fluid from immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 2012;50:227–31.
141. 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(4):1461—7.
142. Ribes JA, Limper AH, Espy MJ, et al. PCR detection of *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavage specimens: analysis of sensitivity and specificity. *J Clin Microbiol* 1997;35(4): 830—5.
143. 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(3):655—61.
144. Wakefield AE, Pixley FJ, Banerji S, Sinclair K, Miller RF, Moxon ER, et al. Amplification of mitochondrial ribosomal RNA sequences from

- Pneumocystis carinii DNA of rat and human origin. Mol Biochem Parasitol 1990;43: 69–76.
145. Alvarez-Martínez MJ, Miro´ JM, Valls ME, Moreno A, Rivas PV, Sole´ M, et al. Sensitivity and specificity of nested and real-time PCR for the detection of Pneumocystis jirovecii in clinical specimens. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;56:153–60
 146. Flori P, Belleste 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 2004;53:603–7
 147. Peterson JC, Cushion MT. Pneumocystis: not just pneumonia. Curr Opin Microbiol 2005;8:393–8.
 148. [67] Larsen HH, Huang L, Kovacs JA, Crothers K, Silcott VA, Morris A, et al. A prospective, blinded study of quantitative touch-down polymerase chain reaction using oral-wash samples for diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV-infected patients. J Infect Dis 2004;189:1679–83.
 149. Beard CB, Roux P, Nevez G, Hauser PH, Kovacs JA, Unnasch TR, Lundgren B. Strain typing methods and molecular epidemiology of Pneumocystis pneumonia. Emerg Infect Dis (2004) 10, 1729-1735
 150. Durand-Joly I, Chabé M, Soula F, Delhaes L, Camus D, Dei-Cas E. Molecular diagnosis of Pneumocystis pneumonia. FEMS Immunol Med Microbiol (2005) 45, 405-410
 151. Robberts FJL, Liebowitz LD, Chalkley LJ. Polymerase chain reaction detection of Pneumocystis jirovecii : evaluation of 9 assays. Diagn Microbiol Infect Dis (2007) 58, 385-392
 152. Kohju E. Evaluation of a Real-Time PCR assay for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia. Kurume Med J (2008) 55, 55-62

153. Helweg-Larsen J, Jensen JS, Lundgren B. Non-invasive diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by PCR on oral washes. *Lancet* 1997;350(9088):1363.
154. Hong ST, Steele PE, Cushion MT, Walzer PD, Stringer SL, Stringer JR. *Pneumocystis carinii* karyotypes. *J Clin Microbiol* 1990;28:1785–95.
155. [72] Weinberg GA, Bartlett MS. Comparison of pulsed field gel electrophoresis karyotypes of *Pneumocystis carinii* derived from rat lung, cell culture, and ferret lung. *J Protozool* 1991;38:64–5.
156. Schwartz DC, Cantor CR. Separation of yeast chromosome-sized DNAs by pulsed field gradient gel electrophoresis. *Cell* 1984;37:67–75.
157. Sor F. Electrophoretic techniques for chromosome separation. *Meth Mol Cell Biol* 1992;3:65–70.
158. Cushion MT, Kaselis M, Stringer SL, Stronger JR. Genetic stability and diversity of *Pneumocystis carinii* infecting rat colonies. *J Clin Microbiol* 1993;61:4801–13.
159. Cushion MT, Orr S. Kinetics of 2 genetically distinct *Pneumocystis carinii* populations in rat colonies. *J Eukariol Microbiol* 1996;44:46.
160. Nahimana A, Cushion MT, Blanc DS, Hauser PM. Rapid PCR-single-strand conformation polymorphism method to differentiate and estimate relative abundance of *Pneumocystis carinii* special forms infecting rats. *J Clin Microbiol* 2001;39:4563–5.
161. Van Hal SJ, Gilgado F, Doyle T, Barratt J, Stark D, Meyer W, et al. Clinical significance and phylogenetic relationship of novel Australian *Pneumocystis jirovecii* genotypes. *J Clin Microbiol* 2009;47:1818–23.
162. Esteves F, Gaspar J, De Sousa B, Antunes F, Mansinho K, Matos O. Clinical relevance of multiple single-nucleotide polymorphisms in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: development of a multiplex PCR-single-base-extension methodology. *J Clin Microbiol* 2011;49:1810–5.

163. Gupta R, Mirdha BR, Guleria R, Agarwal SK, Samantaray JC, Kumar L, et al. Genotypic variation of *Pneumocystis jirovecii* isolates in India based on sequence diversity at mitochondrial large subunit rRNA. *Int J Med Microbiol* 2011;301:267–72.
164. Hunter JA, Wakefield AE. Genetic divergence at the mitochondrial small subunit ribosomal RNA gene among isolates of *Pneumocystis carinii* from five mammalian host species. *J Eukaryot Microbiol* 1996;43:24–5.
165. Li Z, Feng X, Lu S, Zhang F, Wang F, Huang S. Molecular phylogeny of *Pneumocystis* based on 5.8S rRNA gene and the internal transcribed spacers of rRNA gene sequences. *Sci China C Life Sci* 2008;51:445–52.
166. Liu Y, Rocourt M, Pan S, Liu C, Leibowitz MJ. Sequence and variability of the 5,8S and 26S rRNA genes of *Pneumocystis carinii*. *Nucleic Acids Res* 1992;20:3763–72.
167. Liu Y, Leibowitz MJ. Variation and in vitro splicing of group I intron in rRNA genes of *Pneumocystis carinii*. *Nucleic Acids Res* 1993;21:2415–21.
168. Totet A, Latouche S, Lacube P, Pautard JC, Jounieaux V, Raccourt C, et al. *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase genotypes in immunocompetent infants and immunosuppressed adults, Amiens, France. *Emerg Infect Dis* 2004;10:667–73.
169. Keely SP, Stringer JR. Complexity of the MSG gene family of *Pneumocystis carinii*. *BMC Genomics* 2009;10:367.
170. Kutty G, Ma L, Kovacs JA. Characterization of the expression site of the major surface glycoprotein of human-derived *Pneumocystis carinii*. *Mol Microbiol* 2001;42:183–93.
171. Kutty G, Maldarelli F, Achaz G, Kovacs JA. Variation in the major surface glycoprotein genes in *Pneumocystis jirovecii*. *J Infect Dis* 2008;198:741–9.

172. Keely S, Pai HJ, Baughman R, Sidman C, Sunkin SM, Stringer JR, et al. *Pneumocystis* species inferred from analysis of multiple genes. *J Eukaryot Microbiol* 1994;41:94S.
173. Peters SE, Wakefield AE, Whitwell KE, Hopkin JM. *Pneumocystis carinii* pneumonia in thoroughbred foals: identification of genetically distinct organisms by DNA amplification. *J Clin Microbiol* 1994;32:213–6.
174. Jarboui MA, Sellami A, Sellami H, Cheikhrouhou F, Makni F, Ayadi A. Dihydropteroate synthase gene mutations in *Pneumocystis jirovecii* strains isolated from immunocompromised patients. *Pathol Biol* 2011;59:222–5.
175. Helweg-Larsen J, Eugen-Olsen J, Lundgren B. Rapid detection of dihydropteroate polymorphism in AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia by restriction fragment length polymorphism. *Scand J Infect Dis* 2000;32:481–3.
176. Ripamonti C, Orenstein A, Kutty G, Huang L, Schuegger R, Sing A, et al. Restriction fragment length polymorphism typing demonstrates substantial diversity among *Pneumocystis jirovecii* isolates. *J Infect Dis* 2009;200: 1616–22.
177. Skelly MJ, Hoffman J, Fabbri M, Holzman RS, Clarkson AB Jr, Merali S. Sadenosylmethionine concentrations in diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* (2003) 361, 1267-1268
178. Helweg-Larsen J. S-adenosylmethionine in plasma to test for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* (2003) 361, 1237
179. Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* (2008) 46, 467-471

180. Bollée G., de Miranda S., Azoulay E. Pneumocystis Pneumonia in Non-AIDS Immunocompromised Patients. Intensive Care Medicine Annual Update 2007, 157-170 p.
181. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, Ishizaka A. Serum indicators for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia. Chest (2007) 131, 1173-1180
182. Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Yara S, Higa F, Ohtsuki Y, Fujita J. Clinical utility of serum β -D-Glucan and KL-6 levels in Pneumocystis jirovecii pneumonia. Intern Med (2009) 48, 195-202
183. Del Bono V, Mularoni A, Furfaro E, Delfino E, Rosasco L, Miletich F, Viscoli C. Clinical evaluation of a (1,3)- β -D-Glucan assay for presumptive diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients. Clinical and Vaccine Immunology (2009) 16 (10), 1524-1526
184. PEGLOW, S. L., SMULIAN, A. G., LINKE, M. J., POGUE, C. L., NURRE,S,CRISLER, J., PHAIR, J., GOLD, J. W., ARMSTRONG, D. et WALZER, P. D. Serologic responses to Pneumocystis carinii antigens in health and disease. J Infect Dis, 1990, 161, 2, 296-306.
185. ELVIN, K., BJORKMAN, A., HEURLIN, N., ERIKSSON, B. M., BARKHOLT, L. et LINDER, E. Seroreactivity to Pneumocystis carinii in patients with AIDS versus other immunosuppressed patients. Scand J Infect Dis, 1994, 26, 1, 33-40.
186. Blot F, Leclercq B et Nitenberg G. Infections graves chez l'immunodéprimé en oncohématologie. Encycl Méd Chir, Anesthésie-Réanimation, 36-983-F-10, Hématologie, 13-057-A-10, 2001, 25 p.
187. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (Anofel).Polycopié national de parasitologie, 3eme édition 2007 Available from

:<http://www.uvp5.univparis5.fr/campusparasitologie/cycle2/default.asp?frame=sommaire>, consulté le 24 octobre 2009.

- 188.** Boiselle PM. Crans and CA, Kaplan MA. The changing face of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1301-1309.
- 189.** Kuhlman JE. *Pneumocystis* infections: the radiologist's perspective. *Radiology* 1996;198:623-635.
- 190.** Franquet T, Gimenez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. *Eur J Radiol* 2004;51: 130-138.
- 191.** Gruden JF, Huang L, Turner J. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:967-975.
- 192.** N. De Castro, J. Pavie, M. Lagrange-Xélot, J.M. Molina. *Pneumocystose chez les patients d'onco-hématologie : est-ce inévitable ?* *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 741-50
- 193.** Benson, C., J. Kaplan, et al. (2004). "Treating opportunistic infections among HIV-infected adults et adolescents : recommendations from CDC, the National Institute of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America." *MMWR Recomm Rep* 53(1-112).
- 194.** Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents (2013).
- 195.** Floris-Moore, M., M. Amodio-Groton, et al. (2003). "Adverse reactions to trimethoprim/sulfamethoxazole in AIDS." *AnnPharmacother.* 37(12): 1810-1813.

196. Inés Cerón et al. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología (2014).
197. Baggish, A. L. and D. R. Hill (2002). "Antiparasitic agent atovaquone." *Antimicrob Agents Chemother* 46(5): 1163-73.
198. Lacombe K., Girard P.-M. Traitement et prévention des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH : mise au point en 2004. Partie 1 : pneumocystose et protozooses. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2004 ; 34 (60) : 239-245.
199. Helweg-Larsen, Benfield et al. 1999; Kazanjian, Armstrong et al. 2000; Navin, Beard et al. 2001
200. Consensus. (1990). "Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis Pneumonia*." *N Engl J Med* 323(21): 1500-4.
201. Briel, M., H. C. Bucher, et al. (2006). "Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection." *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD006150.
202. Kaplan, J. E., H. Masur, et al. (2002). "Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America." *MMWR Recomm Rep* 51(RR-8): 1-52.
203. Lopez Bernaldo de Quiros, J. C., J. M. Miro, et al. (2001). "A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy

- in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98." *N Engl J Med* 344(3): 159-67
204. Masur, H., J. E. Kaplan, et al. (2002). "Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America." *Ann Intern Med* 137(5 Pt 2): 435-78.
 205. Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis is not required with a CD4+ T-cell count < 200 cells/ μ L when viral replication is suppressed." *AIDS* 21: 1711-1715.
 206. Mikaelsson, L., G. Jacobsson, et al. (2006). "Pneumocystis pneumonia--a retrospective study 1991-2001 in Gothenburg, Sweden." *J Infect* 53(4): 260-5.
 207. Overgaard, U. and J. Helweg-Larsen (2007). "Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) in HIV-1 negative patients : A retrospective study 2002-2004." *Scandinavian Journal of infectious Diseases* 39: 589-595
 208. Ledergerber, B., A. Mocroft, et al. (2001). "Discontinuation of secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups." *N Engl J Med* 344(3): 168- 74.

Serment de Galien

Je jure en présence des maitres de cette faculté :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les precepts de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

-D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

-D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

-De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

-Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، و أن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب السلوك و الشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

و "الله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب و الصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 28

سنة : 2016

التهاب رئوي بالمتكيسة الرئوية الجيروفسية (سابقا المتكيسة الرئوية الجؤجؤية)

أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : وليد الزراوي

المزداة يوم 01 يناير 1988 بالقنطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : المتكيسة الرئوية الجيروفسية - التهاب رئوي - كبت المناعة - العدوى الفطرية
الانتهازية - الكوتريموكسارول.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : ميمون الزهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة : سكيئة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيد : محمد الكاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيد : يسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة