



Pneumocytose chez le transplanté rénal: Quels patients et quel mode de contamination ?

Stéphanie Bourry

► To cite this version:

Stéphanie Bourry. Pneumocytose chez le transplanté rénal: Quels patients et quel mode de contamination ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01731830

HAL Id: hal-01731830

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731830>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI
POINCARÉ, NANCY 1
2011

FACULTÉ DE MÉDECINE DE
NANCY
N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Stéphanie BOURRY

le 19 octobre 2011

Pneumocystose chez le transplanté rénal :
Quels patients et quel mode de contamination ?

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur FRIMAT Luc	Professeur	Président
Monsieur le Professeur GÉRARD Alain	Professeur	Juge
Monsieur le Professeur RABAUD Christian	Professeur	Juge
Monsieur le Docteur LADRIÈRE Marc	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI
POINCARÉ, NANCY 1
2011

FACULTÉ DE MÉDECINE DE
NANCY
N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

par

Stéphanie BOURRY

le 19 octobre 2011

Pneumocystose chez le transplanté rénal :
Quels patients et quel mode de contamination ?

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur FRIMAT Luc	Professeur	Président
Monsieur le Professeur GÉRARD Alain	Professeur	Juge
Monsieur le Professeur RABAUD Christian	Professeur	Juge
Monsieur le Docteur LADRIÈRE Marc	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL

Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL

Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ –

Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT -
Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-
GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur P. MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN
53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)
Docteur Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN (*à c. 1.12.2011*) - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

=====

Docteurs Honoris Causa

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A Notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Frimat,
Professeur en Néphrologie,

Je vous remercie de m'avoir transmis la passion et la rigueur nécessaire à la pratique de notre métier, je suis très honorée que vous présidiez le jury de ma thèse.

A Notre juge,

Monsieur le Professeur Gérard,
Professeur en Réanimation médicale,

J'ai apprécié au long de mon internat les bonnes relations entretenues avec votre équipe, je vous suis reconnaissante de participer à mon jury de thèse.

A Notre Juge,

Monsieur le Professeur Christian Rabaud,
Professeur en Maladies Infectieuses,

Je vous remercie d'avoir contribué à développer mon intérêt pour l'infectiologie, je suis très honorée que vous participiez à mon jury de thèse.

A Notre Juge, et Directeur de thèse,

Monsieur Le Docteur Ladrière,
Docteur en Néphrologie,

Je te remercie de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat et de ta disponibilité pour encadrer mon travail.

Je tiens tout particulièrement à remercier

Madame le Docteur Anne de Bourgogne,
Docteur en parasitologie,

pour sa contribution à ce travail.

REMERCIEMENTS

A mes parents, que j'admire tant, pour nous avoir transmis les valeurs essentielles de la vie, que rien n'était plus important que d'être heureux et de s'épanouir tout en profitant du bonheur partagé avec ceux qu'on aime.

A Rémi pour ton amour, ton soutien, ta patience, tes conseils, tes corrections qui m'ont beaucoup aidé... tes petits plats qui m'ont bien souvent remonté le moral et tes coups de boustes quand il fallait, pour avoir toujours su me redonner le courage et la motivation qui très facilement m'abandonnaient... mais surtout pour ce regard si attentif et si fier qui me donne tous les jours une nouvelle force.

A mes frères et sœurs, beaux frères, belles sœurs, pour tous ces bons moments que j'adore partager avec eux, pour leur soutien malgré la distance, leur simplicité et leur joie de vivre : Franck et Sabine, les as du guidon (et du béton!), Pierre, stagiaire de la bière et Camille sa brindille, Hélène, la relève qui cartonne !! et Aymeric, son bricoleur.

A Guillemette et Kid, mes deuxièmes parents, Céline et Cédric pour m'avoir aussi vite adoptée, Malo et Enora, mes petits trésors bretons que je vois grandir de loin, Virge, Greg et leur panach, Fanny ma cuisinière préférée, Jean-Louis, Corinne et Anne-Charlotte.

A mes oncles et tantes, et les cousins, cousines, que je remercie du déplacement.

A mes amis, Mp et Steph, mes indispensables anti BDA, mon petit papa Seb, JuJu le guitariste grenou, Cécile mon guide fashion et surtout mon coach sportif, Chacha, sa bonne humeur à toute épreuve et ma dépanneuse informatique (merci!), Sylvain, Jujue, et leur sens de l'organisation, Alain le néphrologue refoulé, Marcus et ses pruneaux, Manue, Amélie, Joe, Vincent partenaire des premières galères CHUesques, Juju, Sophie et les petits loulous, Juliette, Nico et Zoé, Manal pour les parties de rigolade et les gouters de mal inf..., Nounou et sa zénitude à toute épreuve, Vincent bis, Prisca, Marie et Cal, Jam, JB, Laura et Arnaud, Lulu, Aurèl, Solenne, Caro, Anne-Cé, Pierre, Paco, partenaires des belles années pictaviennes, Barbara, Antoine, Clément le rigolo.

A mes collègues Néphrologues qui rendent le quotidien plus facile, Manue, partenaire de toutes les escapades néphrologiques, et culinaires..., à qui je souhaite beaucoup de bonheur très prochainement, Alex et Martin que je remercie de leur compréhension tout le long de ce semestre, Perrine, Manon, Sophie, Pierre, Arnaud, François, Erika, Emilie, Emmanuelle.

A mes collègues qui ont toujours rendu mes stages agréables, Kénora, Ana, Marine, Béné, Caro, Vincent, Manue, Cécile, Simon, Alain, Pierre Ad, François, Dénata, Manal, Steph et Steph, Amandine, Nounou, Clément, Caro bis, Alice, Marc.

A tous les Médecins que j'ai rencontré, Me Gilson et Mr Bindi pour m'avoir accueillie chaleureusement lors de mon premier semestre en Lorraine, Madame le Professeur Kessler, pour m'avoir transmis la passion et la rigueur, Assetou, Marc, pour m'avoir appris qu'on pouvait travaillé beaucoup, bien et dans la bonne humeur, Joëlle, Nicolas, pour leur disponibilité, leur enseignement, et leur sympathie, Mr Cao, Julien, mon futur co-chef, Cécile, Arnaud et Arnaud, Bruno, Dorina, Eric et Gérard en souvenir d'un excellent semestre, Mr Bollaert, Mr Gibot, Damien, Marie, Aurélie, Lionel, Alexis et Nico.

A toutes les secrétaires, les infirmières que j'ai rencontré, Val, Charlène, Clélia, Marie-Jeanne, Alex, Cécile, Cathy, et toutes celles et ceux du CHU, en dialyse, en hospitalisation et en consultation.

A Jean-Paul, Germain et Romain,

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AEG : altération de l'état généralement
AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs
AVC : accident vasculaire cérébral
BPCO : bronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CC : corticothérapie
Ciclo : ciclosporine
CMV : CytoMégaloVirus
DC : donneur cadavérique
D II : diabète de type 2
DRA : détresse respiratoire aiguë
DV : donneur vivant
D/R : Donneur/ Receveur
EBV : Epstein Barr virusnegative
ECBC : examen cytobactériologique des crachats
ED : examen direct
FK : prograf
HSF : hyalinose segmentaire et focale
IDM : infarctus du myocarde
IF : immunofluorescence
IL2 : interleukine 2
IMC : indice de masse Corporel
IOT : intubation oro-trachéale
ITS : internal transcribed spacers
LAL : leucémie aigue lymphoblastique
LBA : lavage broncho alvéolaire
LNH : lymphome non hodgkinien
MLST : multi-locus séquence typing
MMF : mycophénolate mofétil
NIC : néphropathie interstitielle chronique
PCJ : pneumocystis jirovecii
PCP : pneumocystose
PCR polymerase chain reaction
PCR SSCP : polymérase chain reaction-single-strand conformation polymorphism method
PR : polyarthrite rhumatoïde
SAL : sérum anti lymphocytaire
SCID : severe combined immunodeficiency
SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise
TCR : T Cell Recptor
TDR : trouble du rythme cardiaque
TMP-SMX : triméthoprime-sulfaméthoxazol
TVP : thrombose veineuse profonde
UGD : ulcère gastro duodénal
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	15
SERMENT.....	18
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	19
TABLE DES MATIÈRES.....	20
INTRODUCTION.....	23
ETAT DE L'ART.....	24
1-Transplantation rénale - Activité.....	24
1.1. Généralités.....	24
1.2. Activité.....	25
2 Bases de l'immunosuppression.....	28
2.1 Bases moléculaires de l'activation lymphocytaire	28
2.2. L'Immunosuppression dans le service.....	29
2.2.1 Le traitement d'induction.....	29
2.2.2 Le traitement d'entretien.....	29
2.2.3 Les schémas d'immunosuppression du service.....	30
2.2.4. Le protocole de traitement des rejets.....	31
2.3 Le suivi des patients en post greffe.....	32
2.4 Description du service.....	33
3- Infection chez le transplanté.....	34
3.1 Généralités.....	34
3.2. Calendrier des infections.....	34
3.3 Infection tardive.....	35
4 Cas particulier de la pneumocystose.....	37
4.1 Le pathogène.....	37
4.1.1 Classification.....	37
4.1.2. Spécificité d'hôte.....	37
4.1.3 Morphologie et cycle.....	38
4.1.4 Incubation.....	41
4.2. Épidémiologie	41
4.2.1 Historique.....	41
4.2.2 La pneumocystose chez l'immunodéprimé non VIH.....	41
4.3. Physiopathologie.....	44
4.4 Clinique.....	44
4.5. Examens radiologiques.....	46
4.6. Diagnostic parasitologique.....	47
4.6.1. L'expectoration induite et le lavage broncho-alvéolaire.....	47
4.6.2. L'examen direct et l'immunofluorescence.....	48

4.6.3. La «révolution» : la PCR.....	49
4.7. Mortalité.....	50
TRAVAIL PERSONNEL.....	51
1 - Patients et méthodes.....	51
1.1. Recueil des données.....	51
1.2. Etude moléculaire.....	52
1.2.1 Typage par séquençage multi-locus (MLST, multi-locus séquence typing).....	52
1.2.2. Etude des souches.....	53
1.3. Etude des rencontres.....	53
2 - Résultats.....	53
2.1. Description de la population.....	54
2.1.1. Epidémiologie.....	54
2.1.2. Néphropathies initiales.....	54
2.1.3. Antécédents.....	54
2.1.4. Le délai.....	55
2.1.5. Les manifestations cliniques	55
2.1.6. Les signes radiologiques	55
2.1.7. Le diagnostic	55
2.1.8. L'immunosuppression.....	55
2.1.9. Traitement de rejet.....	56
2.1.10. L'infection à CMV	56
2.1.11. Gravité.....	56
2.2. L'analyse des souches de Pneumocystis.....	57
2.3. L'étude des rencontres des patients.....	59
2.3.1. Patients de la Souche 2.....	59
2.3.2. Patients de la Souche 1.....	62
DISCUSSION.....	66
1.- Etudes des facteurs de risque de PNC.....	66
1.1. L'immunosuppression.....	66
1.2. Le traitement de rejet aigu.....	67
1.3. La corticothérapie.....	67
1.4. L'infection à CMV.....	67
1.5. Les autres facteurs de risque.....	68
2 - Etudes des rencontres.....	70
2.1. Le mécanisme d'infection : Infection latente ou infection de novo ?.....	70
2.2. Le mode de transmission : Transmission interhumaine par contact direct?.....	71
2.3. Mode de transmission pour les 4 autres patients.....	72
2.3.1. Les patients traités sont-ils toujours porteurs ?.....	72
2.3.2. Transmission via un hôte immunocompétent ou non.....	73
2.3.4. Existe-t-il une source environnementale ?.....	76
2.3.5.En résumé.....	76
3 - Intérêt de la prophylaxie.....	78

3.1 Indication	78
3.2. Prolonger la prophylaxie chez des patients à risque ?.....	82
3.3. Les molécules du traitement prophylactique.....	83
CONCLUSION.....	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	87
TABLE DES TABLEAUX.....	94
TABLE DES FIGURES.....	95
ANNEXES.....	96
RÉSUMÉ DE LA THÈSE.....	100
TITRE EN ANGLAIS.....	100
MOTS CLEFS :	100

INTRODUCTION

La pneumocystose est une infection pulmonaire historiquement décrite chez les patients immunodéprimés par le VIH. En transplantation d'organe, l'intensification des traitements immunosuppresseurs a considérablement réduit la fréquence des rejets mais contribue parallèlement à augmenter la susceptibilité aux infections opportunistes comme la pneumocystose. Son incidence reste aux alentours de 10% tout organe confondu, en l'absence de prophylaxie. Depuis plusieurs années, dans notre service de transplantation rénale, nous n'avons pas observé d'infections à *Pneumocystis*, nous autorisant à ne pas prescrire cette prophylaxie. Nous avons cependant observé une épidémie de Pneumocystose entre 2009 et 2010.

La culture difficile de cet organisme freine son étude. Les modes d'infection et de transmission restent encore assez vagues mais se sont précisés ces dernières années.

Nous présenterons dans un premier temps la transplantation rénale en précisant l'activité dans notre service, l'immunosuppression et les conséquences sur l'incidence d'infections opportunistes. Nous rappellerons ensuite les généralités sur la pneumocystose. Notre étude a consisté en décrire les cas de pneumocystose pulmonaire (PCP) de notre service, survenus sur le mode épidémique, avec une analyse épidémiologique puis microbiologique précise.

ETAT DE L'ART

1-Transplantation rénale - Activité

1.1. Généralités

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale augmente régulièrement et le nombre de patients traités par dialyse ou transplantés ne cesse de croître [1]. Le taux de prévalence standardisé de la greffe a augmenté de 391 à 463 par million d'habitant entre 2005 et 2009 [1]. Parallèlement, les caractéristiques de ces patients changent. Ils s'agit désormais de patients plus âgés, présentant d'avantage de co-morbidités.

Compte tenu des résultats obtenus, notamment en matière d'amélioration de la survie des greffons, cette activité a continué à se développer, et les critères d'acceptabilité des greffons se sont élargis. Outre l'évolution du profil des donneurs et des receveurs, l'activité de transplantation rénale a également connu des évolutions importantes en ce qui concerne les traitements immuno-suppresseurs. A ce titre, l'apparition de la ciclosporine constitue une étape considérable ayant contribué à la réduction de la fréquence des rejets, et à l'amélioration de la survie des greffons. D'autres évolutions ont jalonné l'histoire de la transplantation rénale, et permis la prise en charge de patients de plus en plus à risque du point de vue immunologique. Parmi eux, les receveurs d'une deuxième greffe et au delà, immunisés lors de leur greffe précédente, sont plus exposés au risque de rejet humoral. Le simple fait de réaliser une transplantation rénale à partir d'un rein de donneur âgé augmente le risque de rejet aigu cellulaire. L'arsenal thérapeutique s'est progressivement enrichi, et la quasi totalité des patients reçoivent actuellement une trithérapie (anticalcineurine, anti-métabolite, corticoïdes) en entretien. De plus, le recours à un traitement d'induction par anticorps mono ou polyclonal est devenu là aussi systématique.

Enfin, les progrès réalisés dans le domaine diagnostique (identification des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur dans le sang, et des dépôts de la fraction C4d du complément dans les biopsies rénales), ont permis de mettre à jour une entité encore méconnue il y a quelques années : le rejet humoral. Ce dernier a été la dernière contribution à l'accroissement du niveau d'immunosuppression par le recours au Rituximab (anticorps monoclonal anti CD

20), des immunoglobulines intra-veineuses et aux échanges plasmatiques.

Il reste encore impossible à l'heure actuelle de mesurer le niveau d'immunosuppression, et les schémas thérapeutiques restent très débattus. La recherche d'un compromis entre réduction du risque de rejet et risque lié à un excès d'immunosuppression (infectieux entre autres) est la priorité.

1.2. Activité

Sur le plan national, le nombre de greffe est en augmentation constante de 1996 à 2007 (cf figure n°1) et semble se stabiliser de 2007 à nos jours. La survie du greffon s'améliore, elle est d'environ 62% à 10 ans de greffe (cf figure n°2 et 3).

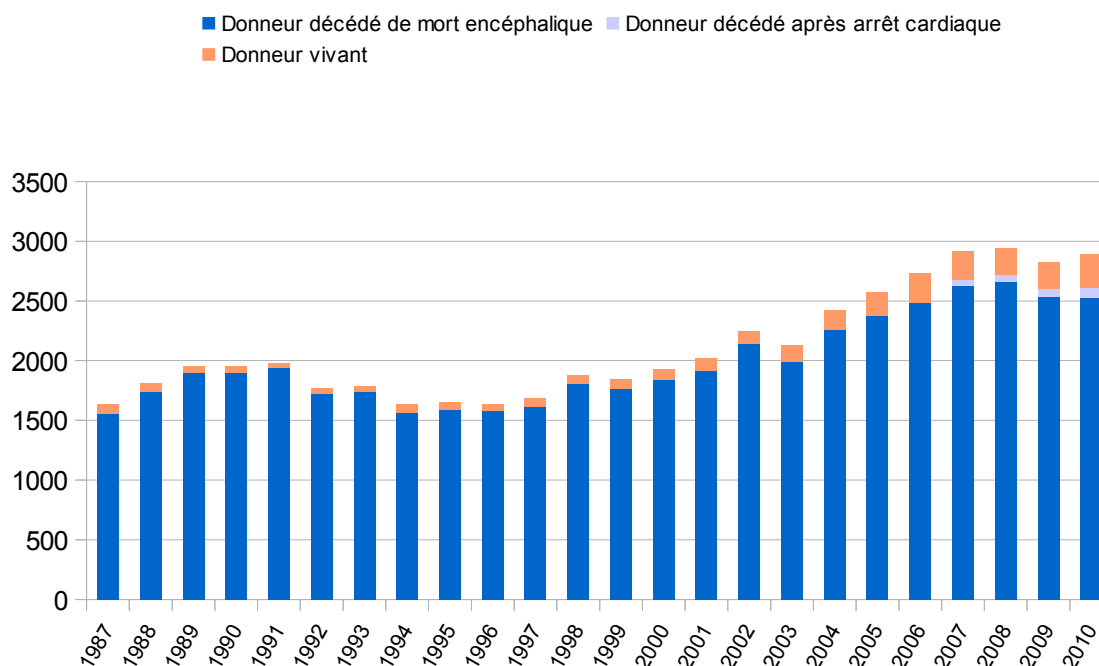


Figure 1: Evolution du nombre de greffes rénales en France de 1987 à 2010

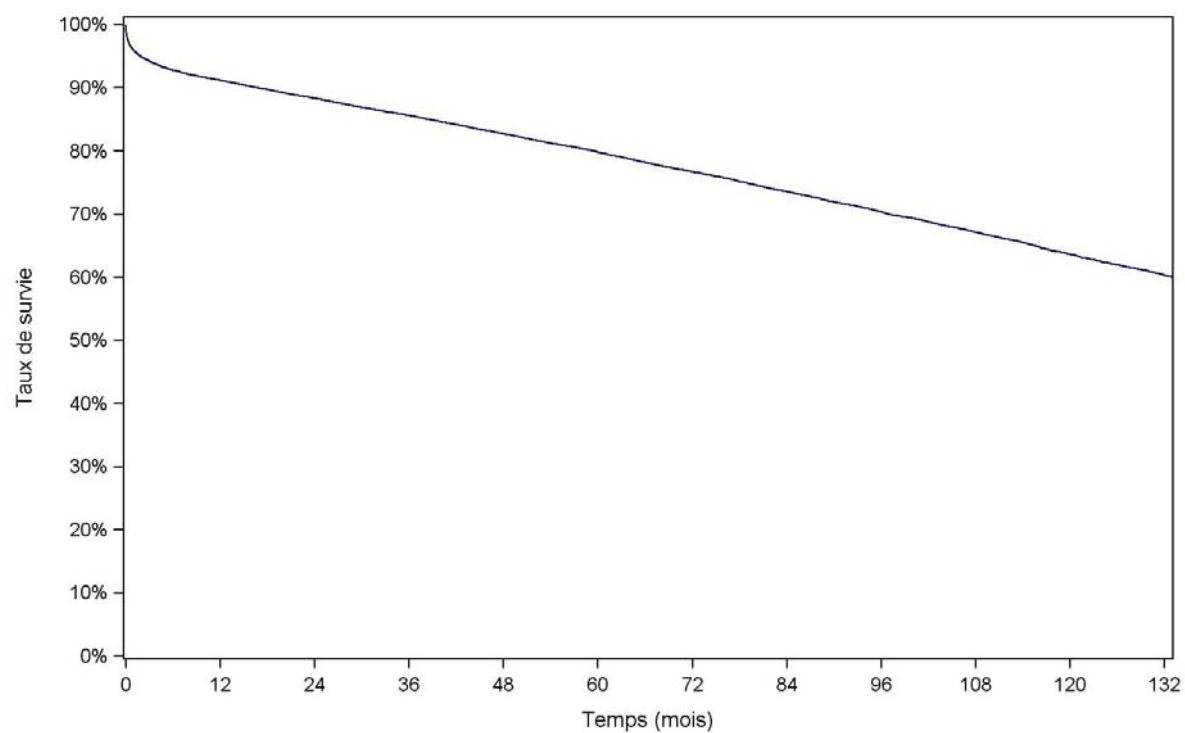


Figure 2: Survie globale des greffons en transplantation rénale

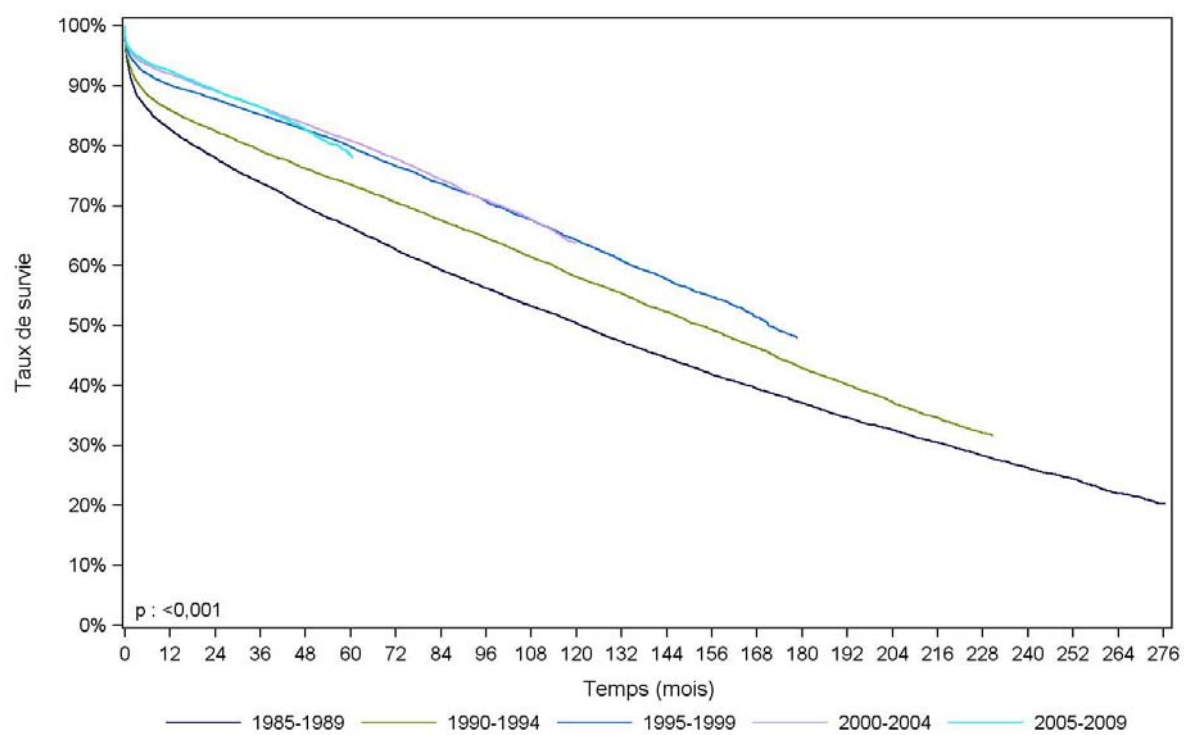


Figure 3: Survie des greffons selon la période de greffe en transplantation rénale

Sur le plan local, depuis 2001, le nombre de greffe varie de 80 à 100 par an selon les années (cf figure n°4). La proportion de greffes donneurs vivants a nettement augmenté depuis 2004 et représentait en 2009 vingt deux pour cents des transplantations.

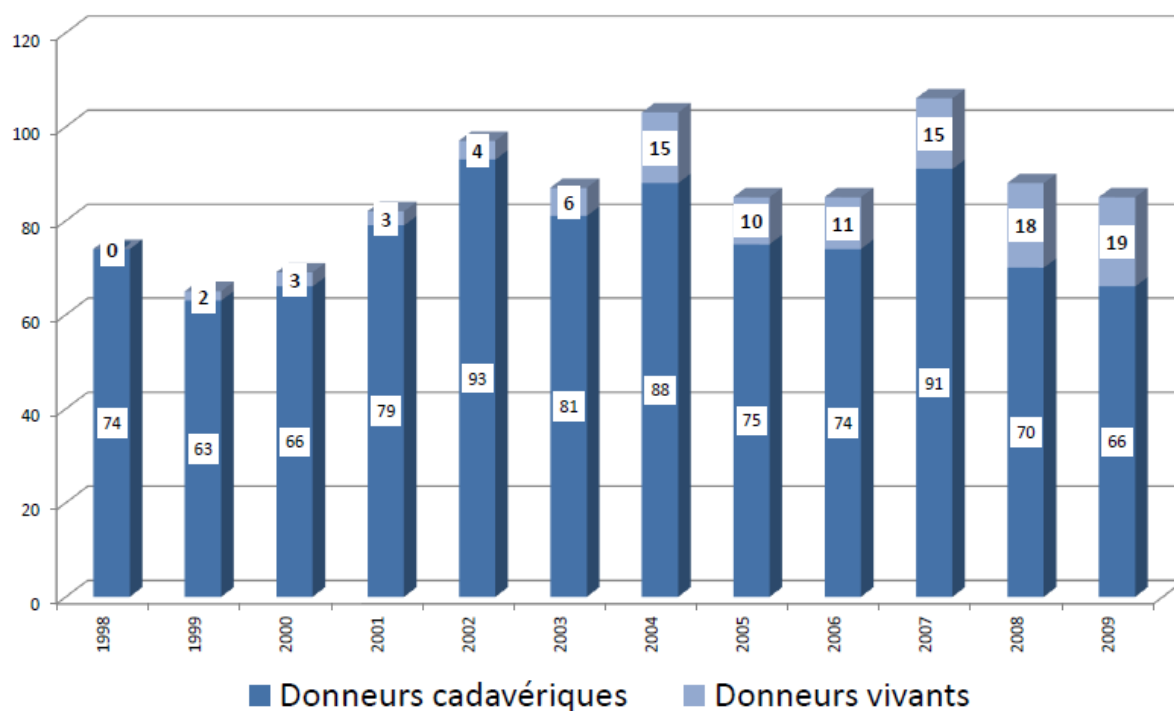


Figure 4: Evolution du nombre de greffes rénales à Nancy entre 1998 et 2009

2 Bases de l'immunosuppression

2.1 Bases moléculaires de l'activation lymphocytaire

Elle nécessite plusieurs signaux (cf figure n°5).

- Le premier, appelé Signal 1, est la reconnaissance par le récepteur spécifique du clone lymphocytaire (TCR), du complexe HLA + peptide porté par la cellule présentatrice d'antigène (souvent la cellule dendritique).
- Le signal 2 est un signal de co-stimulation qui est indispensable à la mise en place complète du programme d'activation lymphocytaire. En l'absence de ce signal, le signal 1 aboutit à un état d'anergie lymphocytaire.
- Le signal 3 passe par l'IL2 (interleukine 2) qui est un facteur de croissance du lymphocyte T et qui est nécessaire pour la progression en phase S du cycle cellulaire.

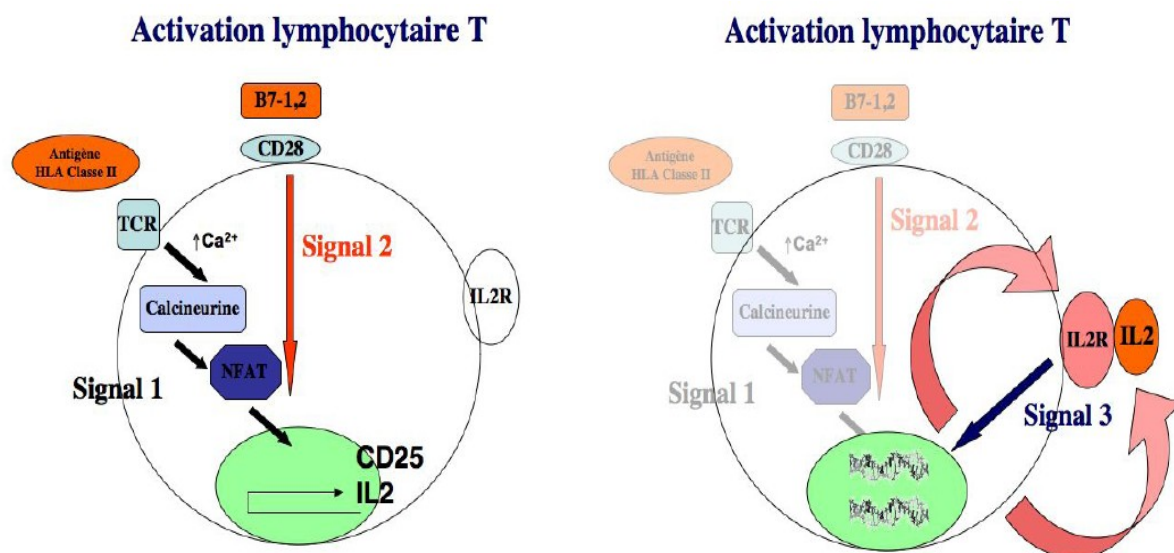


Figure 5: Signaux de l'activation lymphocytaire

2.2. L'Immunosuppression dans le service

En dehors des études de phase 2 et 3, les schémas d'immunosuppression utilisés dans notre service font appel aux molécules suivantes :

2.2.1 Le traitement d'induction

- anticorps polyclonaux, anti-lymphocytes humains aussi appelé sérum anti lymphocytaire (SAL)(Thymoglobulines®.) La lymphopénie induite est profonde et durable avec un effet rémanent qui peut durer plusieurs mois après la fin de leur administration.
- anticorps anti recepteurs de l'IL2. Ils bloquent la transduction des signaux intracellulaires induits par la fixation de l'IL2 sur son recepteur de haute affinité sur le lymphocyte T activé. Ils n'induisent pas de lymphopénie. Il s'agit du basiliximab (SIMULECT®).

2.2.2 Le traitement d'entretien

- les anticalcineurines inhibent l'activation des facteurs de transcription de nombreux gènes de cytokines sécrétées par les lymphocytes T ainsi que l'expression de protéines membranaires, nécessaires à l'activation lymphocytaire. : ciclosporine (NEORAL®), tacrolimus (ADVAGRAF®, PROGRAF®),
- les antimétabolites inhibent la synthèse de novo des purines et donc la prolifération des lymphocytes T et B : le mycophénolate mofétil (MMF) (CELLCEPT®), mycophenolate sodique (MYFORTIC®) et l'azathioprine (IMUREL®),
- les inibiteurs de la mTor inhibent une voie de signalisation intracellulaire qui est déclenchée par la fixation de facteurs de croissance des cellules T à leurs recepteurs

respectifs. Ils bloquent ainsi le passage de la phase G1 à la phase S du cycle et donc la prolifération cellulaire : sirolimus (RAPAMUNE®), évérolimus (CERTICAN®),

– les corticoïdes (per os : la prednisone CORTANCYL®) sont immunosuppresseurs par de multiples mécanismes qui entrent en synergie afin de bloquer le développement de la réponse immune. Le complexe corticoïdes-récepteurs est capable d'inhiber des facteurs de transcription et donc de diminuer la synthèse de cytokines, de médiateurs lipidiques et de chimiokines. A fortes doses les corticoïdes intra veineux, le méthyl prednisone (SOLUMEDROL®), entraîne une apoptose des lymphocytes T, préférentiellement les lymphocytes CD4.

2.2.3 Les schémas d'immunosuppression du service

Dans notre centre de transplantation, les schémas utilisés dépendent de l'existence d'une greffe antérieure, de l'âge, de l'immunisation du patient et des facteurs de risque de diabète (cf tableau n°1).

	Induction	Anticalcineurine	Antimétabolites	Corticoïdes
première greffe moins de 60 ans non immunisé (moins de 50% d'Ac)	SAL 1,25mg/kg/j pendant 4 à 5 jours avec taux de néoral opitmaux	Néoral 6mg/kg/j en 2 prises	MMF 2g/j en 2 prises	Solumédrol 500mg IV au bloc puis 125mg à J1 puis 20mg puis décroissance progressive jusqu'à 5 mg/j
première greffe entre 60 et 70 ans facteurs de risque de diabète				
première greffe entre 60 et 70 ans non immunisé (moins de 50% d'Ac) sans facteurs de risque de diabète	Anti IL2 20mg à J0 avant le bloc et à J4	Prograf 0,10 mg/kg/j en 2 prises	MMF 1g/ j en 2 prises	idem
première greffe plus de 70 ans ou bi-greffe non immunisé avec ou sans facteurs de risque de diabète	Anti IL2 20 mg à J0 et à J4	Prograf 0,10 mg/kg/j en 2 prises	MMF 1g/j en 2 prises	Solumédrol 500 mg IV au bloc puis 125mg à J1 puis stop
deuxième ou troisième greffe ou patient hyper immunisé	SAL 1,25mg/kg/j pendant 4 à 5 jours avec taux de prograf opitmaux	Prograf 0,15mg/kg/j en 2 prises	Myfortic 1440 mg/J en 2 prises	Solumédrol 500mg au bloc puis 125 mg à J1 puis 20mg puis décroissance progressive jusqu'à 5mg/j

Tableau 1: Schémas d'Immunosuppression utilisés dans le service

2.2.4. Le protocole de traitement des rejets

Le traitement du rejet cellulaire consiste en une cure de corticoïdes à fortes doses en intra-veineux (SOLUMEDROL®) sur 5 jours. Le traitement du rejet humoral C4d+ comprend une corticothérapie, des échanges plasmatiques, des immunoglobulines intra-veineuses et des anticorps monoclonaux anti CD20 (qui ciblent les lymphocytes B et pré B matures), le rituximab (MABTHERA®).

2.3 Le suivi des patients en post greffe

Après la transplantation, les patients sont suivis de façon rapprochée en consultation. Ils sont vus :

- deux fois par semaine le premier mois
- une fois par semaine le deuxième mois
- une fois tous les 10 jours le troisième mois
- une fois tous les 15 jours du quatrième au sixième mois
- une fois par mois du sixième au douzième mois

Ils bénéficient pour chaque visite d'un prélèvement biologique complet. La PCR EBV est réalisée également à chaque visite. Le protocole vis à vis du CMV est le suivant :

- chez les patients D-/R- : pas de prophylaxie et pas de surveillance ,
- chez les patients D+/R- : prophylaxie par Rovalcyte pendant 3 à 6 mois puis surveillance par PCR une fois par mois du quatrième au douzième mois,
- chez les patients D+/R+ et D-/R+ : PCR CMV une fois sur deux.

Plusieurs examens sont systématiques dans les suites de la transplantation. En post greffe, ils bénéficient d'une consultation urologique, d'une scintigraphie osseuse, d'une densitométrie osseuse, de radiographies de squelette puis d'une consultation rhumatologique. Les consultations dentaire et dermatologique sont aussi organisées de façon systématique en post transplantation puis tous les ans, au même titre que la consultation gynécologique et la mammographie pour les femmes. Une échographie du greffon est organisée à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 1 an. Les receveurs doivent avoir une échographie cardiaque et une consultation cardiologique tous les ans. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une IRM sont réalisés de façon bi-annuelle.

2.4 Description du service

Le service de néphrologie est réparti sur trois niveaux dans un des bâtiments principaux du CHU de Brabois à Vandoeuvre-Les-Nancy : le 4ème étage, le 5ème étage et le 11ème étage. Le service qui gère la transplantation est situé au 11ème étage. Pour la consultation des greffés, les patients suivent un parcours précis : secrétariat, salle d'attente, salle de prélèvement biologique, salle à manger s'ils le désirent et bureau de consultation médicale. Toutes ces salles sont situées au 4ème étage sauf les bureaux de consultations des médecins qui sont répartis sur le 4ème et le 11ème étage. Les patients sont amenés à se rencontrer dans la salle d'attente, dans la salle de prélèvements, dans la salle à manger ou dans les couloirs. Par ailleurs le service d'hémodialyse chronique est également situé au 4ème étage et les patients greffés croisent également les patients dialysés dans la salle à manger. Les infirmières qui s'occupent de la transplantation ou de la consultation constituent 2 équipes distinctes avec des sites d'affectation différents. Toutefois, les infirmières de consultation qui assurent également le programme d'éducation thérapeutique se déplacent sur les 2 niveaux et sont amenées à voir dans la même journée des patients en consultation au 4ème étage et des patients hospitalisés en secteur au 11ème étage, souvent des transplantés récents.

3- Infection chez le transplanté

3.1 Généralités

Sous une immunosuppression standard, environ 80% des patients présentent au moins un épisode d'infection durant la première année suivant la greffe, toutes infections confondues [2]. D'importants progrès sont rapportés grâce à l'évaluation clinique, biologique et radiologique des donneurs et des receveurs [3][4].

Le risque infectieux est conditionné par plusieurs facteurs : le degré d'immunosuppression, la nature et le nombre des procédures invasives auxquelles les patients sont soumis, l'épidémiologie du service et celle de l'environnement du patient, la stratégie prophylactique du service, la malnutrition et les co-infections immunomodulatrices [4][3]. Le degré d'immunosuppression est difficile à appréhender et il n'existe pas d'indicateur objectif pour un individu donné.

Les patients immunodéprimés sont exposés au risque de pneumopathies à des pathogènes usuels mais marqué par une plus grande gravité, une plus grande difficulté diagnostique et des germes plus fréquemment résistants lorsqu'ils sont contractés en milieu hospitalier.

Les données du registre espagnol rapportent une mortalité de cause infectieuse (toutes infections et toutes transplantations confondues) de 5,5% dans les 6 premiers mois et de 8,5% au delà [5].

3.2. Calendrier des infections

Fichman a proposé dès 1998 un découpage en trois parties représenté sur la figure n°6 [3][6]. Au cours du premier mois, les infections nosocomiales prédominent. Sont également observées les infections provenant du donneur et les infections latentes ou méconnues chez le receveur. Il s'agit de virémie et de candidémie. Plus de 90% des infections survenant le premier mois sont les mêmes infections nosocomiales que l'on peut rencontrer chez les patients non immunodéprimés : infections bactériennes ou fongiques du site opératoire, infections pulmonaires, urinaires ou de l'accès vasculaire.

Entre le deuxième et le sixième mois, on observe des réactivations d'infections latentes et

les premières infections opportunistes. Ce risque infectieux a considérablement diminué depuis la mise en place de prophylaxie [7].

Après le sixième mois, on peut distinguer 3 catégories de patients. La première qui concerne 80% des transplantés et regroupe les patients avec une bonne fonction du greffon. L'immunosuppression est alors souvent allégée et les patients sont exposés au risque infectieux communautaire. La deuxième regroupe approximativement 10% des patients qui développent une infection chronique, souvent virale (CMV, HCV, HBV, EBV). Enfin, chez 5 à 10% des patients, des épisodes de rejets aigus récurrents induisent une immunosuppression renforcée et exposent les patients aux infections opportunistes [6]. Donc le risque d'infections, bien que rare, existe encore au-delà de 6 mois de transplantation [5].

3.3 Infection tardive

Les données du registre espagnol [5] montrent que 6% des patients présentent une infection tardive, définie par un délai supérieur à 6 mois post greffe (131 patients sur 2702 transplantés du cœur, poumon, foie, et rein). L'incidence globale des infections tardives était de 0,3 / 1000 jours post greffe en transplantation rénale allant jusqu'à 1,4 / 1000 jours post greffe en transplantation pulmonaire. La gravité est identique quelle que soit le délai après la transplantation puisque le taux de mortalité rapporté à l'infection était identique, avant ou après 6 mois de greffe. Ils dégagent de cette étude plusieurs facteurs de risque tels que : un traitement de rejet aigu, une dysfonction chronique du greffon, une réactivation du CMV, une infection bactérienne antérieure, une réintervention chirurgicale, un antécédent d'infection avant les 6 premiers mois. En transplantation rénale, les infections opportunistes sont plus fréquentes chez les patients sous tacrolimus. Il montre que les infections pulmonaires sont plus fréquentes dans la période tardive.

L'étude de Gordon en 1999 montre que sur une population de 1299 patients transplantés d'organe solides (dont 534 transplantés réaux, entre 1987 et 1996 aux États-Unis), 25 cas de PCP ont été relevés, dont 36% après la première année de transplantation. L'incidence de la PCP la première année reste cependant 8 fois supérieure à celle des années suivantes [8].

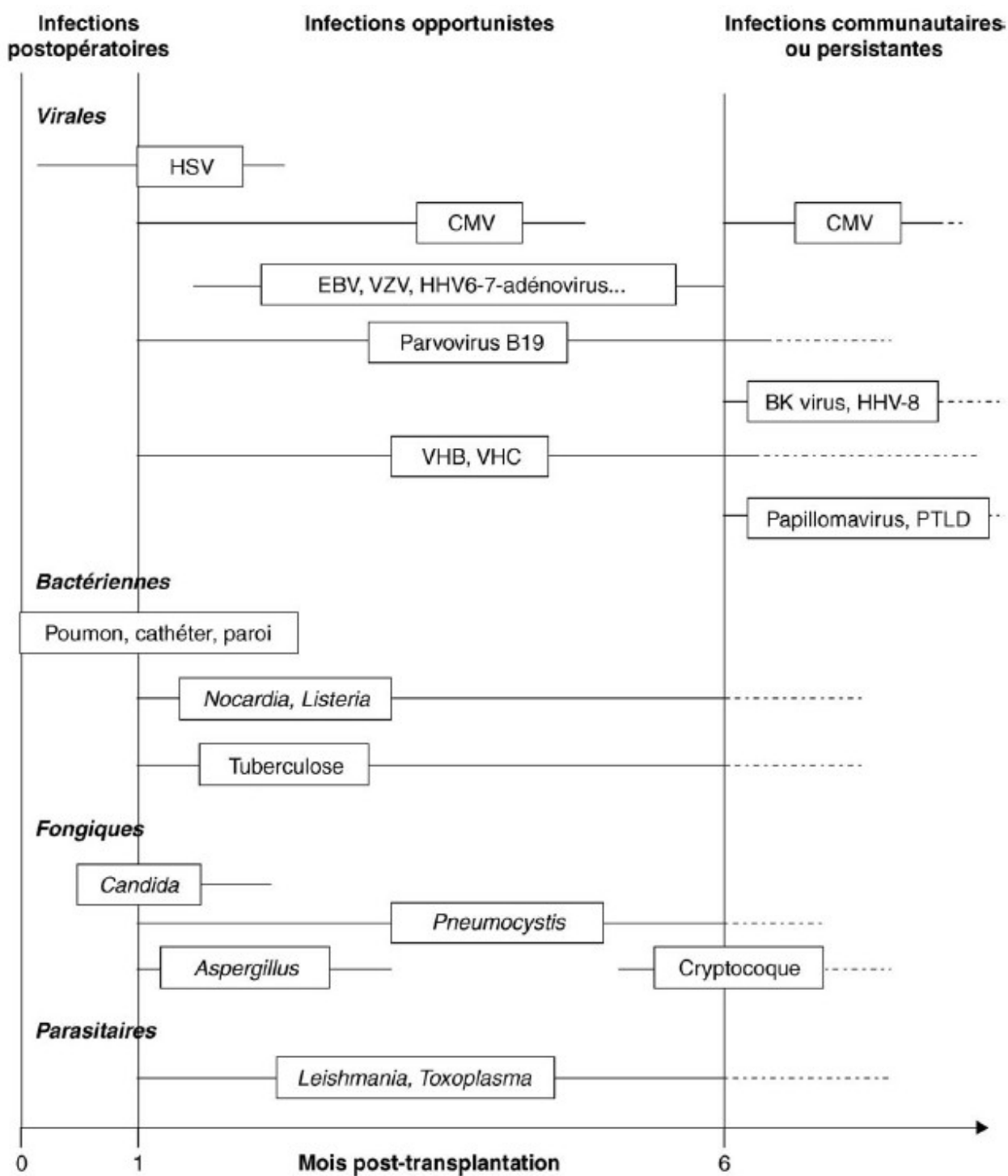


Figure 6: Chronologie des infections après transplantation rénale

4 Cas particulier de la pneumocystose

4.1 Le pathogène

4.1.1 Classification

C'est en 1909 que le *pneumocystis* a été décrit pour la première fois, par Carlos Chagas au Brésil puis Carini, qui croyaient décrire un nouveau stade du cycle de *trypanosoma cruzi* dans les poumons de cobayes pour le premier [9] et de rat pour le second. Il fut donc d'abord rattaché au genre *trypanosoma*. C'est en 1912 que les époux Delanoë ont décrit ce nouvel agent dans les poumons de rats non infectés par la trypanosomiase et l'ont nommé *pneumocystis carinii* [10].

Jusqu'en 1988, le *pneumocystis* était classé parmi les protozoaires. En effet, l'absence apparente d'ergostérol dans sa membrane pourrait expliquer sa résistance à l'amphotéricine B, anti fongique majeur, et constituait un argument contre sa nature fongique. De plus, *pneumocystis carinii* est capable de synthétiser de novo des folates à partir de l'acide para-aminobenzoïque, ce qui est inhabituel chez les champignons et explique sa sensibilité aux médicaments intervenant sur cette chaîne métabolique, tel que le sulfaméthoxazole-triiméthroprime (TMP-SMX).

Depuis, l'étude du génome a permis de confirmer son appartenance aux champignons par des aspects morphologiques ou biochimiques (paroi trilamellaire des kystes contenant des β 1-3 glycanes avec une grande affinité pour les colorations argentiques, etc.). Les données de la biologie moléculaire suggèrent un lien étroit avec une levure ascopporée, *Saccharomyces cerevisiae*.

Il s'agit d'un champignon atypique qui ne pousse pas sur milieux usuels.

4.1.2. Spécificité d'hôte

Longtemps *pneumocystis. carinii* décrit par Delanoë a été considéré comme un seul et même organisme quelque soit le mammifère infecté, et ce devant un aspect morphologique identique en microscopie optique. Cependant, les découvertes de ces 20 dernières années montrent un grand nombre de différences tant aux niveaux génétique, caryotypique,

antigénique, ultra structural que physiologique chez les *pneumocystis* de différentes espèces de mammifères, mettant en évidence une forte hétérogénéité corrélée avec l'espèce hôte [11][12][13]. En même temps, des expériences d'infections croisées ont confirmé l'existence d'une forte spécificité d'hôte dans les souspopulations de *pneumocystis* adaptées à chaque mammifère [14][15][16].

Ainsi, le genre *pneumocystis* regroupe des populations génétiquement isolées qui ont subi un long processus d'adaptation à chaque espèce de mammifère. En conséquence, on peut dire que les organismes du genre *Pneumocystis*. sont des espèces dont cinq sont décrites aujourd'hui : *P. jirovecii* chez l'homme, *P. carinii* et *P. wakefieldiae* chez le rat (*Rattus norvegicus*), *P. murina* chez la souris (*Mus musculus*) et *P. oryctolagi* chez le lapin (*Oryctolagus cuniculus*). Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que les êtres humains ne peuvent pas contracter une infection par *pneumocystis* à partir d'une source animale, la pneumocystose n'est donc pas une zoonose mais une anthroponose.

C'est ainsi que le terme de *pneumocystis. jirovecii*, en hommage à Otto Jiroveci qui fut le premier à décrire la PCP humaine en 1952, se réfère exclusivement aux types de *pneumocystis* capables d'infecter l'espèce humaine.

4.1.3 Morphologie et cycle

On ne connaît pas à l'heure actuelle toutes les étapes du cycle parasitaire de *pneumocystis. jirovecii*. La forme infectante demeure encore inconnue. Les formes connues de *pneumocystis* sont retrouvées dans l'alvéole pulmonaire des mammifères et plus rarement dans d'autres organes comme la rate, le foie, le coeur, les ganglions lymphatiques ou la moëlle osseuse. La paroi kystique est composée de lipides à 50 %. Dans les alvéoles pulmonaires, le microorganisme est extracellulaire et l'environnement alvéolaire est riche en phospholipides. Après pénétration dans les alvéoles pulmonaires puis adhérence, le pneumocystis s'y multiplie. Les pneumocytes de type I se nécrosent avec des lésions de l'épithélium alvéolaire et augmentation de la perméabilité capillaire aboutissant à un oedème, un épaissement des cloisons alvéolaires et un afflux de macrophages et d'éosinophiles. On distingue en fonction du cycle plusieurs formes [17], les trophozoïtes, les prékystes et les kystes matures (cf figure n°7).

- Les trophozoïtes ou formes végétatives (trophic form) sont très variables en forme et en taille (2 à 12 μm). Ils sont mononucléés et amiboïdes et sont munis d'élongations, les filopodes, visibles en microscopie électronique qui leur permettent de s'arrimer très étroitement aux cellules épithéliales de type I où ils se multiplient activement, à proximité d'un vaisseau capillaire. C'est à partir des grands trophozoïtes que se forment les prékystes.
- Les prékystes (sporocytes) ont une forme ovoïde et mesurent 3 à 8 μm , d'abord mononucléés, ils deviennent multinucléés avec 3 stades (précoces, intermédiaires et tardifs) en fonction du nombre de noyaux (1 à 8) et de la structure de la paroi. Sa surface est pauvre en expansions tubulaires et son activité métabolique est plus faible que celle du trophozoïte.
- Les kystes matures, éléments probables infectants, mesurent 6 à 8 μm de diamètre et libèrent *in situ* 8 corps intra kystiques qui se transforment rapidement en trophozoïtes. Les kystes vides ont une forme en ballon dégonflé caractéristique.

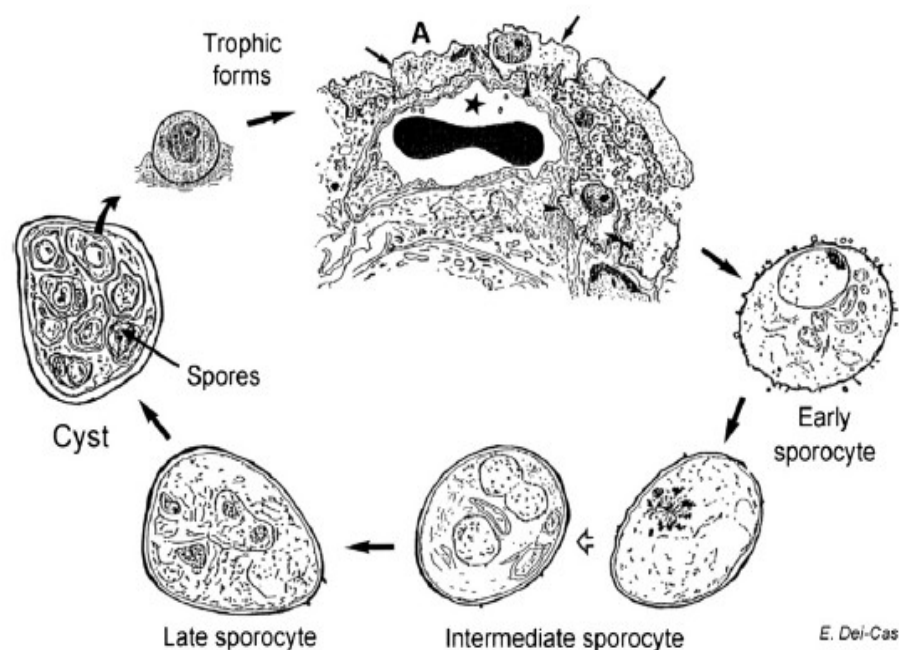


Figure 7: Différentes formes de *Pneumocystis* en fonction du cycle

Il existe 2 théories concernant les cycles du pneumocystis (cf figure n°8) [17] :

- le cycle sexué

La conjugaison de 2 trophozoïtes haploïdes aboutit à un trophozoïte diploïde. Sa maturation aboutit au pré-kyste dont le noyau se divise deux fois par méiose, aboutissant à quatre noyaux haploïdes. Une mitose finale est à l'origine de huit noyaux haploïdes des corps intra kystiques. En se détachant du pneumocyte, le kyste mûr se rompt et libère dans l'alvéole huit trophozoïtes haploïdes. La durée totale du cycle est estimée entre 4 et 6 heures.

- le cycle asexué

La multiplication du *Pneumocystis* peut résulter d'un cycle asexué par fission binaire du trophozoïte haploïde ou diploïde, ou par endodyogénie, phénomène de divisions multiples où les trophozoïtes (cellules mères) produisent des cellules filles dans un kyste à paroi fine. Ce cycle a été observé sur la base d'images statiques et n'a jamais été observé in vitro ou in vivo.

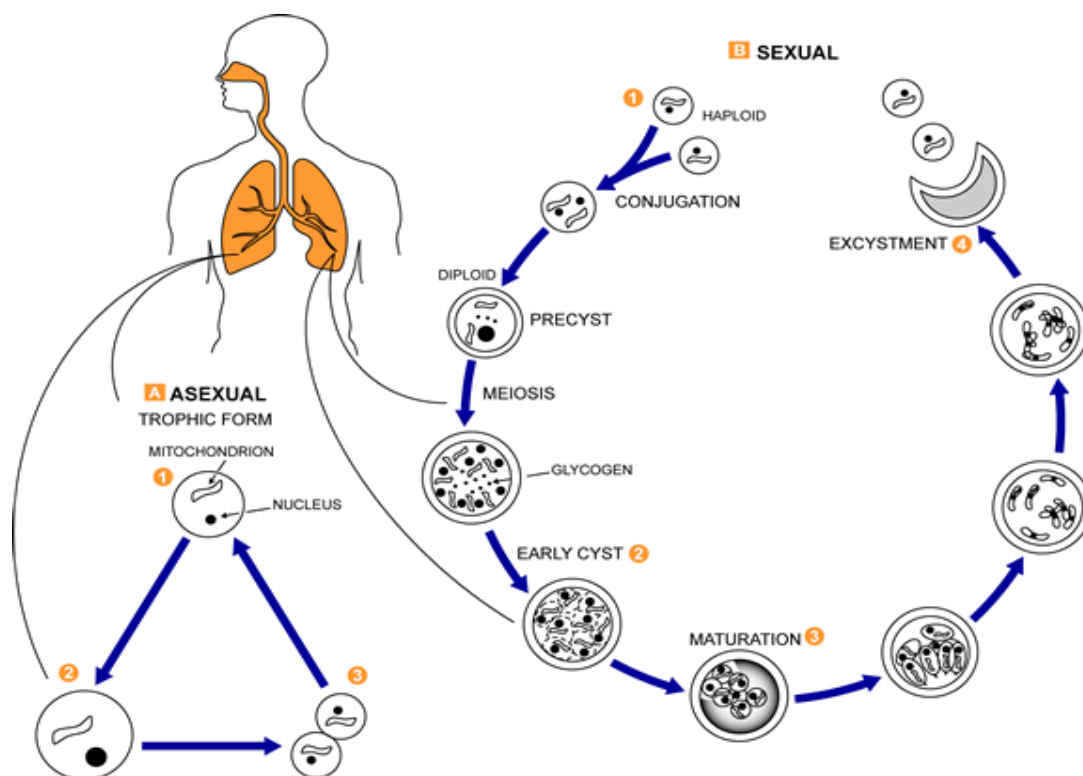


Figure 8: Cycle sexué et asexué du *Pneumocystis*

4.1.4 Incubation

Il n'y a pas de données biologiques et épidémiologiques précises sur la durée d'incubation du *Pneumocystis Jirovecii*. La durée d'incubation chez les patients pas encore symptomatiques et le pouvoir infectieux du pathogène sont donc basés sur les données expérimentales humaines disponibles.

La description de cas groupés de PCP suggère une période d'incubation des infections de novo de 3 à 12 semaines. On peut donc estimer qu'une infection a pu se produire entre 3 et 12 semaines avant le diagnostic du laboratoire.

4.2. Épidémiologie

4.2.1 Historique

Ce n'est que trente ans après sa découverte, que Van der Meer et Brug en 1942 puis Vanek et Jirovec en 1952 décrivent les premiers cas de pneumocystose humaine [18][19]. Les premières épidémies sont rapportées chez les enfants prématurés ou malnutris vivants en collectivité, en Europe de l'Est, à la fin de la Seconde Guerre mondiale.

Au début des années 80, avec l'apparition de l'épidémie de SIDA, la pneumocystose apparaît au premier plan des infections opportunistes, touchant à cette période de 60 à 80% des patients VIH+ en Europe et aux Etats Unis. Depuis 1996, l'incidence de la pneumocystose diminue chez ces patients, liée à leur meilleure prise en charge et aux progrès de la trithérapie. A l'opposé de cette diminution spectaculaire, un nombre sans cesse croissant de pneumonies à *Pneumocystis* est rapporté chez des patients immunodéprimés par d'autres facteurs [20][21].

4.2.2 La pneumocystose chez l'immunodéprimé non VIH

Les sujets à risque sont les patients atteints d'hémopathies malignes, recevant des chimiothérapies pour des cancers, ayant reçu une transplantation de moelle, sous traitement par corticostéroïdes et/ou autre traitement immunosuppresseur et les transplantations d'organes solides.

Sepkowitz rapporte en 2002 que la pneumocystose survient chez 22 à 45% des atteints de leucémie aigue lymphoblastique (LAL) et de lymphome non Hodgkinien (LNH) sans prophylaxie, selon les chimiothérapies utilisées. Dans les autres pathologies, l'incidence est de plus de 25% pour les SCID (déficit immunitaire combiné sévère), 25% pour les rhabdomyosarcomes, 1,3% pour les cancers solides traités par corticoïdes, moins de 6% pour les maladies de système en général et plus de 6% pour les maladies de Wegener, à priori corrélée à la dose cumulée de cyclophosphamide reçue [20]. Dans une étude de la Mayo Clinic en 1996, sur 116 cas de PCP survenue chez des patients non VIH, 30% avaient une maladie hématologique, 25% étaient transplantés, 22,4% étaient traités pour une maladie inflammatoire chronique, 13% pour un cancer solide et 9,5% pour d'autres pathologies [22].

Dans une étude française de 2008, 56 cas ont été analysés, survenus entre 2004 et 2007 chez des patients non VIH dans la région Grand-ouest. Parmi ces cas, 43% étaient atteints d'hémopathies, 25% de tumeur solide, 27% de maladie inflammatoire et 4,7% transplantés. Presque tous les patients (99%) ont reçu une corticothérapie dans l'année précédant la PCP et 66% l'avaient au long cours [23].

Les premiers cas de PCP en transplantation rénale décrits dans la littérature datent des années 60. En 1965, Hamburger expose la première expérience française de transplantation rénale [24]. Sur les 45 greffés, 3 patients décèdent d'infection pulmonaire non bactérienne et l'autopsie isolera du pneumocystis pour l'un d'eux. En 1964, aux Etats-Unis, Rifkind décrit une pneumonie inhabituelle chez 6 des 42 greffés rénaux recevant azathioprine et prednisone. Le délai de survenue de la maladie était de 82 jours. Un patient sur 6 est décédé et son autopsie révélera la présence de pneumocystis [25]. Deux ans plus tard, il rapporte ses travaux sur 111 greffés. A trois ans de recul, il constate 55 décès dont 10 secondaires à une pneumocystose, soit une incidence de 9 % [26].

Par la suite, les taux d'incidence sont différents selon les études (toutes en l'absence de prophylaxie) et la période. Selon Hardy, elle augmente de 3,4% à 9 % à partir de 81 [27]. Branten constate aussi une augmentation de 1,1% à 11,5% entre 1991 et 1992 [28] et Lufft de 0,6% à 9% après 1993 [29]. Fishman rapporte en 1998, en l'absence de prophylaxie, une incidence chez les transplantés de 5 à 15% selon les organes [7] (incidence de 10% dans les 6 premiers mois selon Radisic [30]). Le taux d'attaque est d'environ 4% en transplantation rénale et cardiaque et 11% en greffe de foie [8]. Le risque est plus élevé chez les patients transplantés du cœur ou des poumons avec une incidence allant jusqu'à 43% [20][8][31].

Le tableau n°2 ci dessous relate les différents taux d'attaque selon l'organe greffé.

Organe transplanté	Taux d'attaque (%)
Cœur-poumon/ poumon	6,5 – 43
Cœur	2 – 41
Rein	0,6 – 14
Foie	3 – 11
Greffe de moëlle allogénique	5 – 16

Tableau 2: Taux d'attaque de la PCP selon l'organe transplanté en l'absence de prophylaxie

Rodriguez et al., Clin Microbiology Reviews, 2004

Le « réseau pneumocystose francilien » réactivé en 2002 à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, a comptabilisé 805 cas entre 2003 et 2007, 487 chez les patients VIH (61%) et 264 chez les non VIH (33%) dont 37 greffés rénaux [32]. Le nombre total de cas est stable depuis 5 ans mais la proportion de patients immunodéprimés non atteints du VIH augmente. Seulement 7% des patients non VIH bénéficiait d'une prophylaxie.

Dans les séries plus récentes, plusieurs épidémies sont décrites en transplantation rénale, en l'absence de prophylaxie. A Lyon, 45 cas ont été rapportés entre 1994 et 1996, dont 35 chez des patients atteints du VIH et 10 greffés rénaux [33]. La constatation est identique à l'étranger avec 142 cas aux Etats Unis sur la période 2000-2004 (sur 32757 transplantés rénaux) [34], 17 cas sur 240 transplantés entre 1994 et 2000 dans un centre de transplantation rénale d'Argentine, 22 cas entre 2005 et 2006 dans un centre de Hollande [35], 60 cas dans 6 centres allemands entre 2004 et 2008 [34] et enfin 20 cas entre 2006 et 2008 dans un centre de Suisse [36]. En Angleterre, une enquête nationale sur 36 centres de transplantation rénale, révèle que 44,4% d'entre eux ont diagnostiqué des cas de PNC depuis 2008. L'augmentation de l'incidence s'illustre par un nombre croissant de cas dans ces 36 centres de 28 entre 1998 et 2007, à 79 entre 2008 et 2010 [37].

4.3. Physiopathologie

Chaque type de déficit immunitaire conditionne les infections auxquelles le patient sera particulièrement exposé. Les patients transplantés rénaux présentent majoritairement un déficit en immunité à médiation cellulaire via les lymphocytes T en particulier la sous population T auxiliaire, caractérisée par le marqueur de surface CD4, et à moindre degré sur l'immunité humorale. En effet, chez la souris, l'administration de lymphocytes T confère une protection contre la PCP alors que l'injection d'anticorps monoclonaux spécifiques ne confère qu'une protection partielle [31].

Le risque infectieux est dans ce cas surtout constitué par les infections virales, fongiques [38], parasitaires et bactériennes à germes intra cellulaires.

D'autre part les corticoïdes diminuent le nombre et la fonction des monocytes et des macrophages [39].

Les champignons sont considérés comme le type même des agents opportunistes puisqu'ils ne sont jamais responsables d'infections viscérales chez le sujet immuno compétent. Le poumon possède un système de défenses mécaniques locales mais rapidement dépassé chez les patients immunodéprimés. Le déficit des autres systèmes de défense, (immunitaire humorale et surtout cellulaire) permet le développement rapide des infections.

4.4 Clinique

Le tableau ci après rapporte les signes cliniques de la pneumocystose. Il est basé sur une étude épidémiologique des années 80 au début de l'épidémie chez les patients VIH aux Etats-Unis. La triade fièvre, toux et dyspnée était assez caractéristique (cf tableau n°3).

Signes ou symptômes de PNC	Incidence
Fièvre	81-87%
Dyspnée	66-68%
Toux	71-81%
Douleur thoracique	23-24%
Anomalies à l'auscultation pulmonaire	30-34%
Anomalies radiologiques	92-96%
Hypoxie	78-91%

Tableau 3: Signes et symptômes de la pneumocystose

Martin et al. American Journal of Transplantation 2009

Cependant, la présentation clinique et para clinique de la pneumocystose du patient immunodéprimé non VIH diffère notablement de celle du patient VIH [40][20] (voir tableau n°4). Le début est plus volontiers brutal et les signes cliniques typiques tels que la triade toux, fièvre et dyspnée restent peu spécifiques.

Présentation	VIH+	VIH-
Durée des prodromes	28 jours	<7jours
Mode de début	Progressif	Brutal
Clinique	Non spécifique (toux sèche, dyspnée, fièvre)	Non spécifique (toux sèche, dyspnée, fièvre)
PaO2 moyenne à l'AA	69mmHg	50mmHg
Recours à la Ventilation mécanique	+	+++ (60-70% des cas)
Charge en <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Importante	Faible
Mortalité	Environ 10% (si pas de Ventilation mécanique)	Environ 30 à 60%
Sensibilité diagnostique du LBA	Excellente (si pas de VM)	Faible

Tableau 4: Comparaison de la présentation clinique de la pneumocystose chez les patients VIH et chez les patients non VIH

Adler et al. Rev Med Suisse 2008

L'auscultation pulmonaire est souvent normale au début. A l'inverse, lorsque le diagnostic est tardif, les patients présentent un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë.

Les gaz du sang montrent une hypoxie mais peuvent être normaux au début.

Les formes extra pulmonaires sont rares depuis l'usage moins fréquent des aérosols de pentamidine.

4.5. Examens radiologiques

La radiologie pulmonaire typique objective un infiltrat interstitiel diffus bilatéral à prédominance hilare. Ces images peuvent être associées à des éléments kystiques, à un pneumothorax ou à un pneumomédiastin. Elle peut être normale au début mais lorsque le diagnostic est tardif, elle est quasi opaque en « verre dépoli » ou « poumons blancs » (cf figure n°9). Le scanner thoracique est l'examen de choix (cf figure n°10).

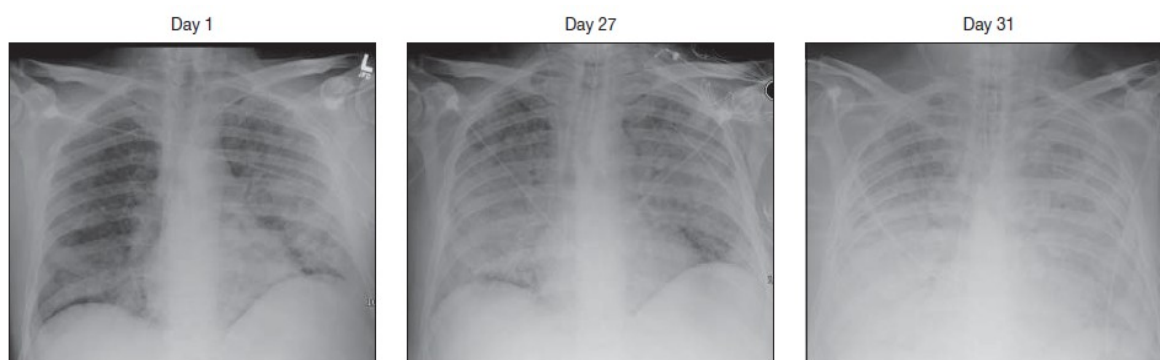


Figure 9: Radiographies de l'évolution péjorative d'une pneumocystose

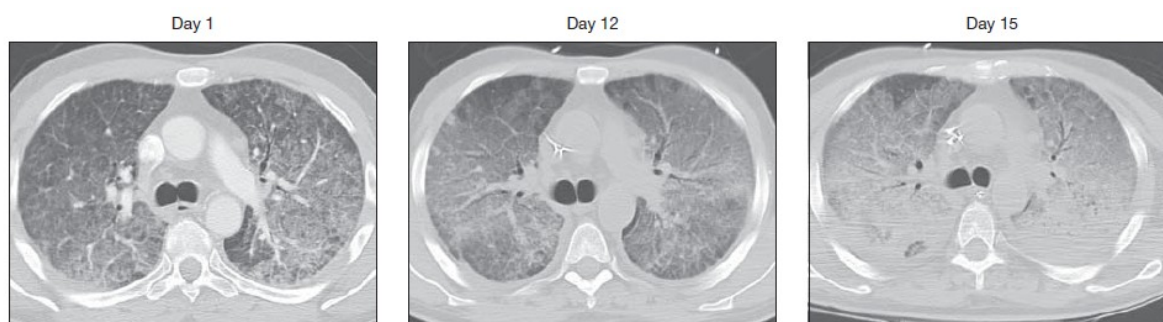


Figure 10: Images scannographiques chez le même patient

Kovacs et al., JAMA, 2009

4.6. Diagnostic parasitologique

L'impossibilité de culture du *Pneumocystis Jirovecii* (PCJ) est le principal obstacle à sa détection et à son étude [21]. Étant donné le manque de spécificité du tableau clinico-radiologique, le diagnostic de PNC nécessite la réalisation de prélèvements microbiologiques adaptés afin de mettre en évidence PCJ. De plus, les patients non infectés par le VIH semblent présenter une charge fungique plus faible que les patients VIH+ [41], rendant le diagnostic parasitologique et anatomo-pathologique difficile. Les patients qui sont sous prophylaxie posent aussi un problème diagnostique puisque la quantité de pathogène dans le poumon est plus faible [42].

4.6.1. L'expectoration induite et le lavage broncho-alvéolaire

L'expectoration induite après nébulisation pendant 20 minutes de sérum salé hypertonique et accélération du flux bronchique par kinésithérapie respiratoire, est une technique dont l'utilité a été prouvée [43]. La sensibilité de l'examen direct est de l'ordre de 50 % chez les patients non VIH [44], alors qu'elle est de 90% chez les patients VIH. Il faut savoir répéter cet examen pour en améliorer la sensibilité.

La fibroscopie bronchique avec lavage broncho alvéolaire est une technique plus efficace avec une sensibilité comprise entre 50 et 70 % chez les non VIH (80 et 100 % chez les patients VIH) [45]. Le liquide de LBA est adressé dans plusieurs laboratoires, ce qui permet le diagnostic d'infections concomitantes, notamment bactérienne et virale (CMV). Le principal inconvénient de la fibroscopie et du LBA est le risque d'aggravation de l'état respiratoire nécessitant parfois une ventilation mécanique invasive avec dans ce cas une mortalité élevée [44]. Il n'existe pas, à ce jour, de démonstration d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité à le réaliser [44]. Cet examen semble indiqué si l'expectoration induite n'est pas faisable ou si elle ne permet pas de mettre en évidence PCJ.

La biopsie pulmonaire chirurgicale n'est plus indiquée depuis l'utilisation de la PCR.

4.6.2. L'examen direct et l'immunofluorescence

L'examen direct est basé sur l'utilisation de colorations spécifiques et l'immunofluorescence. Différentes méthodes comme *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 [41]. D'autres colorations comme le Wright-Giemsa (cf figure n°11), Diff-Quik ou Gram-Weigert permettent de mettre en évidence les corps intra kystiques (spores), les kystes et les trophozoïtes, mais également d'autres organismes, ce qui peut compliquer leur interprétation.

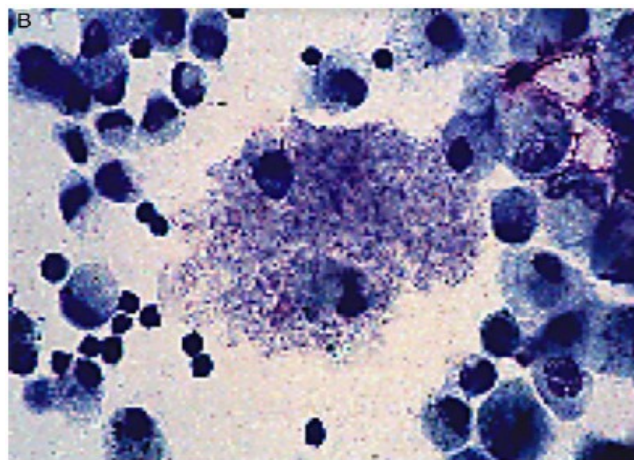


Figure 11: Amas de *P. jirovecii* dans un LBA en examen direct, coloration de giemsa

Le développement de l'immunofluorescence indirecte par anticorps monoclonal, méthode rapide et sensible pour la détection de PCJ dans les prélèvements respiratoires non invasifs a permis une avancée importante (cf figure n°12) [46].

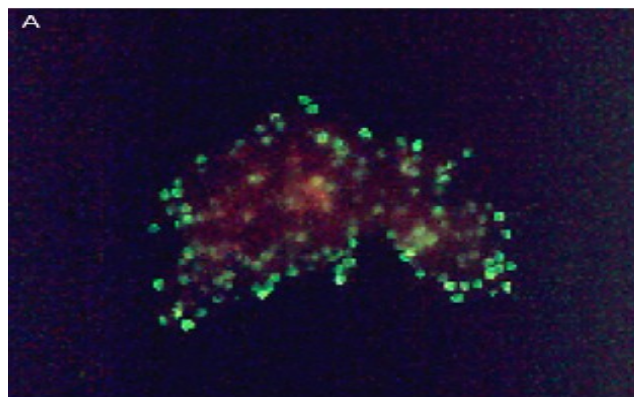


Figure 12: Kystes de *Pneumocystis jirovecii* dans un liquide de LBA (immunofluorescence)

4.6.3. La «révolution» : la PCR

La PCR représente un progrès supplémentaire dans le diagnostic de PCP chez le patient non infecté par le VIH. En 1990, Wakefield et al. développent une technique d'amplification d'ADN spécifique de pneumocystis, utilisant comme amorce une séquence d'ARNr du gène 5S mitochondrial de PCJ [47]. Une amplification d'ADN par PCR et des colorations argentiques ont été réalisées sur les crachats induits et le lavage broncho alvéolaire de 20 cas de pneumocystose chez des patients VIH+. La coloration était positive dans 70% des LBA et 35% des crachats alors que la PCR était positive dans 95% des LBA et 90% des crachats [47]. L'étude de Leigh suggère que la PCR semble être beaucoup plus sensible que l'immunofluorescence mais qu'elle peut être rapidement négativée après l'instauration du traitement [48]. Depuis, plusieurs études ont montré l'efficacité de cette technique. Chez les sujets VIH, la sensibilité (80-100 % dans le LBA et 70-85 % l'expectoration induite) et la spécificité (80-100 % sur le LBA et 90-95 % dans l'expectoration induite) sont excellentes [42]. L'interprétation d'une PCR Pneumocystis positive chez un patient non VIH semble plus délicate. L'étude de Sing et al. explore les valeurs intrinsèques de ce test dans différents groupes de patients immunodéprimés [45]. 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. Dans une autre étude, chez 30 patients non infectés par le VIH, la PCR était le seul examen positif chez 8 patients [42].

Ainsi, la PCR apparaît comme une avancée significative pour le diagnostic de PCP en particulier chez les sujets non VIH. Cependant, son excès de sensibilité pourrait à tort faire considérer comme PCP un patient uniquement colonisé ou un faux positif. Dans une évaluation réalisée par l'équipe d'Azoulay sur 448 patients non infectés par le VIH, l'intérêt de la PCR pneumocystis apparaît surtout quand celle-ci est négative [49]. 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 cas de positivité, une évaluation complémentaire doit intégrer à la fois les facteurs de risque de PCP et le niveau de suspicion clinique de PCP basé sur le tableau radiologique et le caractère quantitatif du résultat (une grande quantité de pneumocystis allant dans le sens de l'infection plutôt que de la colonisation).

Au CHU, le laboratoire de parasitologie et de mycologie a montré que la PCR était plus

sensible. Dans l'année, elle a permis de détecter 30 cas de PCP non documentés par les techniques microscopiques alors que l'immunofluorescence n'a mis en évidence que 9 cas. L'arrêt du traitement anti pneumocystis probabiliste est dorénavant basé sur la négativité de la PCR.

4.7. Mortalité

Gordon décrit une mortalité de 18% dans les 30 jours après un épisode infectieux sur une série de 28 cas en transplantation d'organe entre 1987 et 1996. La mortalité de la PCP varie selon le terrain, elle est évaluée jusqu'à 50% avec un risque supérieur chez les patients atteints de cancers solides. D'autres auteurs rapportent de meilleurs résultats tels que Arend avec un taux de survie de 65% tout organe confondu et 92% chez 13 transplantés rénaux [50].

Radisic rapporte dans une étude de 2003 une mortalité de 35,2% (6 décès sur 17 cas dont 5 directement liés à l'infection) avec un taux de mortalité inférieur chez les patients sous Bactrim® au moment de l'infection (25%) que les patients n'ayant plus de prophylaxie (60%) [30].

La mortalité est supérieure chez les patients qui ne sont pas infectés par le VIH, estimée entre 30 et 60%, alors qu'elle est de 10 à 20% chez les patients VIH [51].

TRAVAIL PERSONNEL

1 - Patients et méthodes

Devant l'absence de cas de pneumocystose dans notre centre de transplantation depuis plusieurs années, les patients ne bénéficiaient pas de traitement prophylactique.

Nous avons cependant constaté une recrudescence sur le mode épidémique chez les patients transplantés rénaux avec 13 cas de PCP entre juin 2009 et octobre 2010.

L'examen direct sur le LBA est réalisé dans le laboratoire de mycologie au CHU Brabois à Nancy et les PCR sont réalisées dans le laboratoire de parasitologie de l'Hopital Militaire Legouest à Metz.

1.1. Recueil des données

Pour chaque patient, ont été recueillis le sexe, la néphropathie initiale, les antécédents, le degré d'immunisation, la date de greffe, l'existence de greffe antérieures, l'âge du patient à la greffe, le type de donneur (cadavérique ou vivant), la date d'infection, l'âge à l'infection, le délai par rapport à la greffe, les symptômes cliniques, les signes radiologiques, la méthode diagnostique, le traitement immunosuppresseur au moment de l'infection, le nombre de lymphocytes totaux au moment de l'infection, l'existence de rejet traité antérieurement, le statut CMV, les infections par le CMV, la nécessité d'un séjour en secteur de réanimation médicale et d'une intubation orotrachéale.

1.2. Etude moléculaire

1.2.1 Typage par séquençage multi-locus (MLST, multi-locus séquence typing)

Cette technique est basée sur l'analyse du polymorphisme de séquence de ces gènes (housekeeping genes). Les loci étudiés sont choisis pour leur faible variation de taille et leur stabilité. L'identification des loci candidats pour la MLST a été grandement facilitée par la disponibilité des séquences complètes de nombreux génomes. En pratique, le nombre de nucléotides définissant un allèle en MLST est déterminé en fonction de contraintes techniques. La principale est d'étudier une séquence nucléotidique pouvant être déterminée en une seule fois par un séquenceur mais apportant suffisamment de discrimination. C'est pourquoi les fragments de « gènes de ménage » séquencés font généralement de 450 à 500 paires de bases. Dans l'analyse MLST, chaque séquence unique pour un locus donné est désignée par un numéro d'allèle déterminé par l'ordre de sa découverte. L'ensemble des allèles présents à chacun des loci typés par MLST pour une souche donnée forme un profil allélique que l'on note « Séquence Type » (ST). Dans cette technique, aucun poids n'est donné au nombre de variations nucléotidiques entre 2 allèles. Le grand nombre d'allèles différents pour un locus, permet avec 6 loci de distinguer, en théorie, plus de 10^9 profils alléliques distincts et il est donc très peu probable que deux souches génétiquement éloignées puissent avoir le même profil de séquence [52]. La plupart des études de typage par MLST en mycologie sont basées sur l'étude de 6 à 7 loci [53], car au-delà l'apport d'information est dérisoire en regard des dépenses et du travail engendrés [54]. Les relations génétiques entre les différentes souches testées sont évaluées par comparaison de leur ST. Bien que la technique de MLST soit très discriminante, l'accumulation des variations nucléotidiques dans les gènes de ménage est un processus relativement peu fréquent et les profils alléliques sont donc suffisamment stables dans le temps pour que cette méthode puisse être utilisée pour de l'épidémiologie à grande échelle. L'avantage majeur de cette technique par rapport aux autres méthodes de typage moléculaire est que les données de séquençage sont très hautement reproductibles et peuvent donc être comparées entre laboratoires.

1.2.2. Etude des souches

Parmi les 13 patients, 10 souches du *Pneumocystis* ont pu être récupérées afin d'en réaliser l'étude moléculaire pour comparaison. Le génotypage des souches disponibles a nécessité la technique de MLST décrite ci-dessous. Le fragment de 4 régions variables connues du génome du pneumocystis (ITS : internal transcribed spacers, 26S, mt26S, β -tubuline) ont été amplifiés et séquencés par Dr Debourgogne au laboratoire de mycologie parasitologie du CHU de Brabois. Ce même séquençage a été réalisé chez 3 patients suivis dans le service de maladies infectieuses du CHU pour un VIH, afin de les comparer à nos patients, comme des « témoins ».

1.3. Etude des rencontres

Le calendrier de chaque patient a été reporté de façon précise en relatant les dates de consultations en néphrologie et en radiologie, les séances d'éducation thérapeutique, les hospitalisations en néphrologie et en réanimation. Ces données ont été reportées dans un graphique afin de mettre en évidence les jours où les patients infectés ont pu se rencontrer.

2 - Résultats

Nous avons comptabilisé 13 cas de PCP entre le 3/06/09 et le 11/10/10 soit sur une durée de 16 mois environ. Une des patientes est rapidement retournée vivre à Tahiti où elle vit habituellement. Elle s'était rendue en France pour bénéficier d'une transplantation rénale avec le rein de sa mère. Elle a présenté la pneumocystose à Tahiti, ar conséquent, nous n'avons pas pu obtenir les données sus citées. Parmi les 12 autres patients nous avons pu analyser les souches de pneumocystis chez 10 patients.

2.1. Description de la population

2.1.1. Epidémiologie

Sur la totalité des 13 patients, le ratio homme/femme est de 2,25 soit plus de la moitié de sexe masculin.

Le reste des résultats ne concernent que les 12 patients pour lesquels nous disposions des informations. Les résultats sont regroupés dans les tableaux n° 7, 8, 9 et 10 figurant en annexe.

Pour dix patients, il s'agissait d'une première greffe. Un patient bénéficiait d'une deuxième greffe et un autre d'une troisième. Les dates de transplantation s'étalent du 10/04/04 au 29/03/10. L'âge moyen au moment de la greffe est de 53 ans [33-67 ans]. Le rein est issu d'un donneur cadavérique pour 8 patients et 4 patients ont bénéficié d'une transplantation donneur vivant (époux et sœur).

2.1.2. Néphropathies initiales

La néphropathie initiale est indéterminée pour 4 patients. Il s'agit d'une néphropathie interstitielle chronique secondaire à une uropathie pour 5 patients. Les 3 derniers patients ont présenté une néphropathie vasculaire sur hypertension, une hyalinose segmentaire et focale et une néphropathie à IgA.

2.1.3. Antécédents

Parmi les antécédents, l'hypertension est présente chez 9 patients, le diabète de type 2 chez 2 patients, l'obésité chez 1 patient. On remarque des antécédents pulmonaires chez 2 patients (asthme avec tabagisme sévère depuis 2002 et BPCO). On note un tabagisme actif au moment de la greffe chez un seul patient, infecté 3 mois après la greffe.

2.1.4. Le délai

L'infection survient en moyenne 22,6 mois après la greffe [2,7-78]. Il était inférieur à 6 mois pour 5 patients, entre 6 et 12 mois pour 2 patients et supérieur à 2 ans pour 5 patients (dont 3 plus de 4 ans après la greffe).

2.1.5. Les manifestations cliniques

Elles sont variées et parfois frustrées allant du syndrome bronchitique à la toux sèche, la dyspnée nocturne ou le syndrome grippal. Ils sont plus évocateurs et graves dans seulement 2 cas avec une détresse respiratoire aiguë fébrile associée à une hypoxie.

2.1.6. Les signes radiologiques

Ils sont dominés par le syndrome interstitiel. Un patient a présenté un aspect de pneumopathie bilatérale et un autre de fibrose au scanner. Par ailleurs sur le plan diagnostique, la radiologie pulmonaire a suffi pour tous les patients sauf un qui a bénéficié d'un scanner.

2.1.7. Le diagnostic

Il a été posé sur le LBA pour 10 patients sur 12. Des données manquent sur la positivité de l'examen direct mais il était positif dans au moins 5 cas. Pour 2 patients, le diagnostic a été posé sur un examen cyto-bactériologique de crachats.

2.1.8. L'immunosuppression

Les schémas de traitement immunosuppresseur comportaient une trithérapie chez tous les patients. Ils étaient tous sous anticalcineurine (5 sous ciclosporine et 7 sous tacrolimus), antiprolifératif (9 sous MMF et 3 sous acide mycophénolique) et corticothérapie. La posologie des corticoïdes au moment de l'infection était de 5mg/j chez tous les patients.

Le taux de lymphocytes totaux était de $455/\text{mm}^3$ en moyenne [$130\text{-}1380/\text{mm}^3$]. Il était inférieur à $500/\text{mm}^3$ pour 9 patients, inférieur à $300/\text{mm}^3$ pour 6 patients dont 3 inférieur à $200/\text{mm}^3$.

2.1.9. Traitement de rejet

Sept patients ont été traités pour un rejet avant l'infection par *Pneumocystis*. Parmi eux, trois ont été traités dans les six mois précédents l'infection. Deux patients ont présenté un rejet humoral nécessitant corticothérapie, échanges plasmatiques et anti corps anti CD20 (2 ans avant pour l'un et 6 mois avant pour l'autre). Quatre autres patients ont présenté des rejets cellulaires traités par du sérum anti lymphocytaire pour 2 patients (4 ans avant pour l'un et 2 mois et demi avant pour l'autre). Un patient n'a pas pu bénéficier de biopsie du greffon et a été traité par une corticothérapie à l'aveugle. Un seul patient a présenté un rejet après la pneumocystose (2 mois après).

2.1.10. L'infection à CMV

Les 2 patients séronégatifs à la fois pour le donneur et le receveur n'ont pas présenté d'infection à CMV. Pour les 10 autres patients, la sérologie était positive soit pour le receveur, soit pour le donneur soit les deux. Parmi ces 10 patients, seulement 3 n'ont pas présenté d'infection à CMV. Pour les 7 autres, l'infection est survenue en même temps que la pneumocystose pour 3 patients, dans les 6 mois avant pour 4 patients et après l'infection pour 2 patients. A noter que 4 patients ont présenté plusieurs infections.

2.1.11. Gravité

Enfin, la pneumocystose a nécessité une hospitalisation en réanimation pour 7 patients dont 2 ont dû être intubés pour ventilation mécanique. A ce jour, aucun patient n'est décédé mais une patiente est retournée en dialyse.

2.2. L'analyse des souches de Pneumocystis

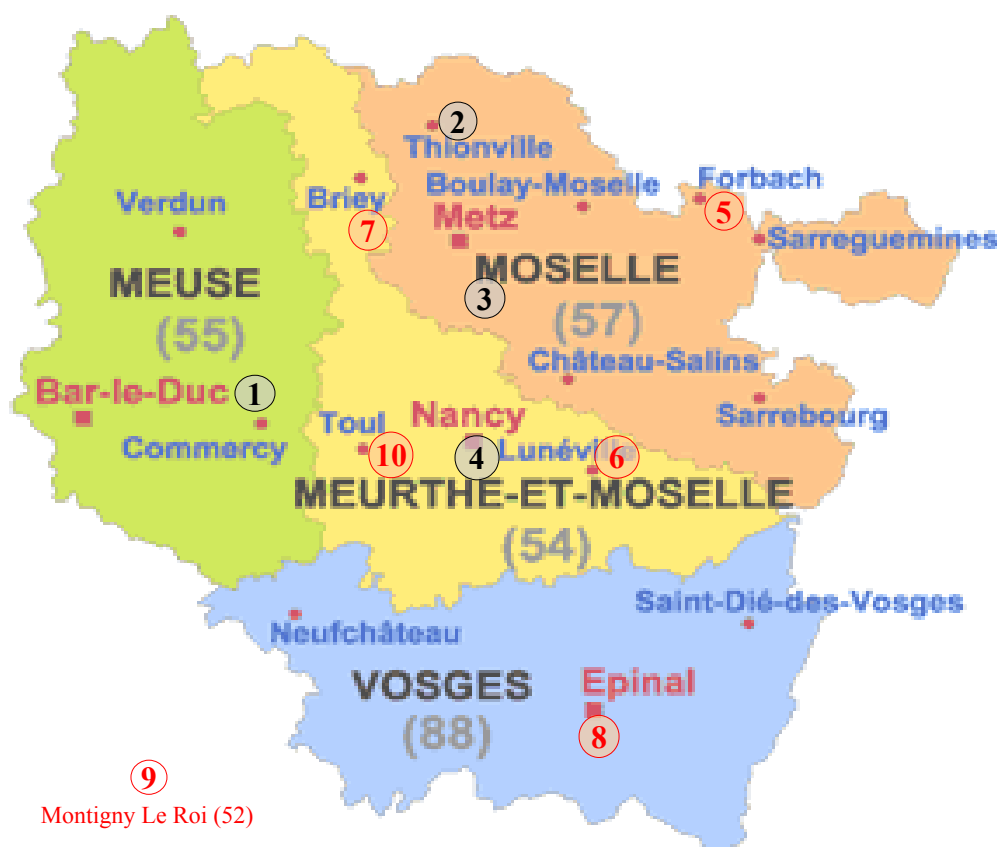
L'analyse en biologie moléculaire a permis de mettre en évidence 2 souches distinctes dans notre groupe de patient.

Le tableau n°5 montre la similarité au niveau des gènes ITS, mt26S, 26S et β tubuline. Deux profils de souches tout à fait identiques se sont dessinés, que nous avons appelé souche 1 et souche 2. La souche 1 est retrouvée chez 6 patients et la souche 2 chez 4 patients.

	N° du patient	ITS	mt26S	26S	β tubuline	MLST
ASS	5	a	a	a	a	1
BOU	2	b	b	b	a	2
CAM	6	a	a	a	a	1
DRU	3	b	b	b	a	2
LAF	10	a	a	a	a	1
LAR	4	b	b	b	a	2
PAR	1	b	b	b	a	2
SAR	8	a	a	a	a	1
TUR	9	a	a	a	a	1
ZAN	7	a	a	a	a	1

Tableau 5: Typage des souches de Pneumocystis

La figure n°13 ci dessous représente les lieux d'habitation des patients. Ceux de la souche 1 sont notés en rouge et ceux de la souche 2 en noir.



Le patient 9 a été transplané à Dijon

Figure 13: Lieux d'habitation des patients en fonction du type de souche

2.3. L'étude des rencontres des patients

2.3.1. Patients de la Souche 2

Nous avons nommé les patients infectés par la souche 2 : patient 1, patient 2, patient 3 et patient 4. Les dates d'infection pour les patients sont les suivantes :

- le patient 1 le 15/01/10,
- le patient 2 le 8/5/10,
- le patient 3 le 4/6/10,
- et le patient 4 le 15/9/10.

La figure n°14 montre les dates de consultations, d'éducation thérapeutique, d'hospitalisations en néphrologie ou en réanimation, de consultation en radiologie et d'infection des patients de la souche 2.

Le tableau ci dessous montre la légende des figures suivantes, n°14 et n°15.

	consultation de néphrologie
	date d'éducation thérapeutique
	hospitalisation néphrologie
	date de l'infection
	consultation en radiologie
	hospitalisation en réanimation
	hospitalisation en soins continus de chirurgie
G	date de la greffe rénale

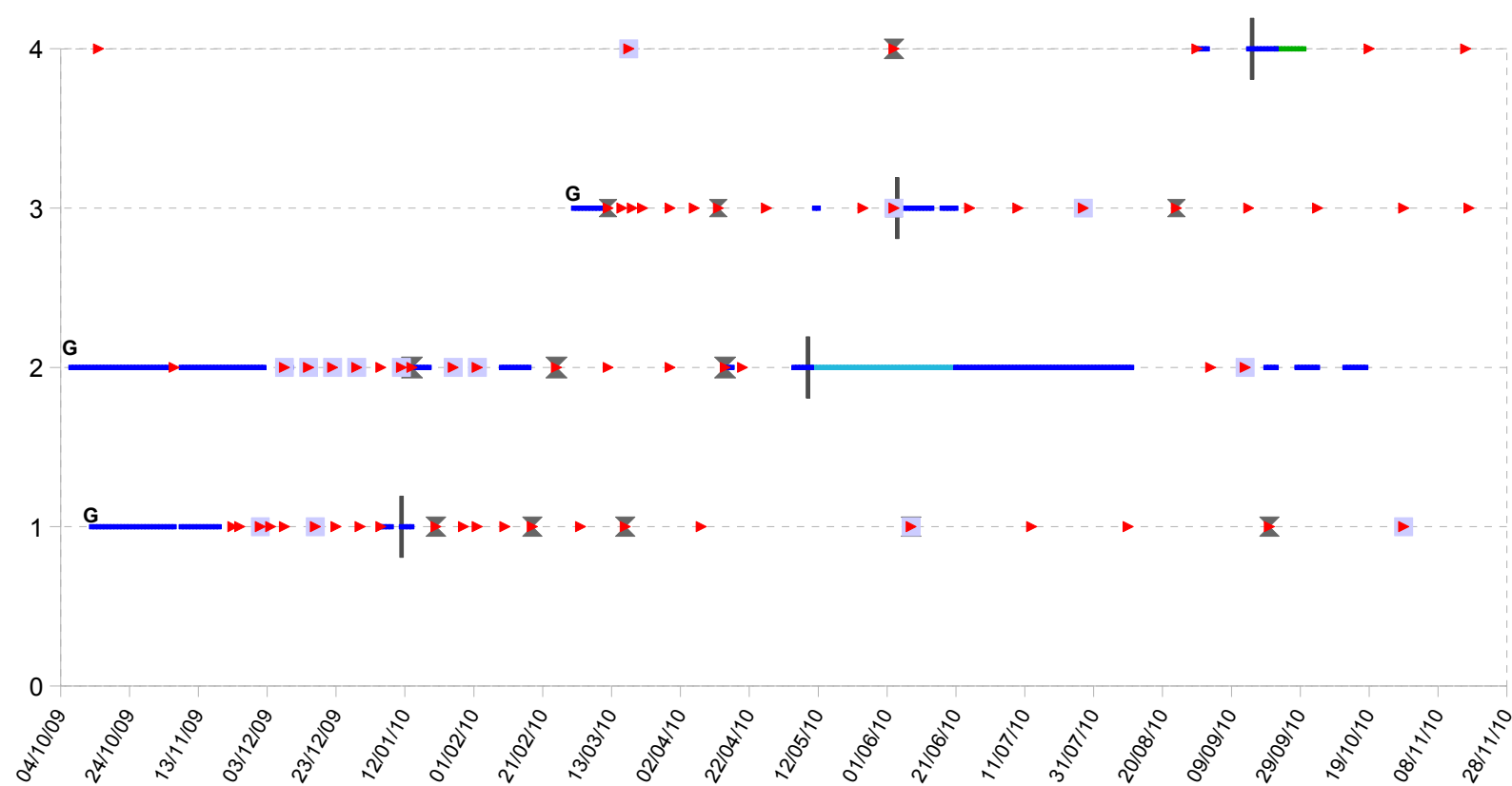


Figure 14: Etude des rencontres des patients de la souche 2

L'analyse des dates montre que

- les patients 1 et 2 ont été greffés à la même époque fin 2009. Ils ont été hospitalisés ensemble du 13/10 au 19/11/09. Dans les suites, le patient 1 a consulté 3 fois pendant que le patient 2 était encore hospitalisé. Ils sont venus ensemble en consultation le 8/12/09. Le patient 1 a déclaré son infection le 7/01/10. Le patient 2 a consulté 2 fois pendant que le patient 1 était hospitalisé pour son infection, entre le 5 et le 14/01/10. A la sortie du patient 1, ils se croisent en consultation deux fois, les 2 et 10/02. Le patient 2 déclare son infection le 8/05/10, trois mois après le dernier contact avec le patient 1. Il existe donc de nombreux contacts directs entre ces 2 patients et donc potentiellement « infectants ».
- Le patient 1 consulte pendant l'hospitalisation de greffe du patient 3 (le 4/03/10) mais le premier était alors traité. Les patients 2 et 3 consultent à 2 reprises le même jour, (12 et 30/03/10). Le patient 2 déclare sa maladie le 8/05/10; il est rapidement transféré en réanimation. Pendant que le patient 2 est en réanimation, le patient 3 est hospitalisé 2 jours en néphrologie (11 et 12/05/10) et vient en consultation 1 fois (25/5/10). Le patient 3 déclare l'infection le 4/06/10 soit quelques jours après les contacts potentiellement « infectants ».
- Le patient 1 consulte avec le patient 4 le 15/10/09, alors que le patient 1 n'a pas encore déclaré son infection. Le 3/06/10, le patient 3 et la patient 4 se croisent en consultation et en radiologie, la veille du jour où le patient 3 déclare son infection. Le patient 4 déclare la sienne le 15/09/10 soit plus de trois mois après le dernier contact direct potentiellement « infectant ».

On retient que :

- Les patients 1 et 2 ont eu un contact direct, avant et après le traitement du patient 1.
- Le patient 2 contaminerait le patient 3 par contact direct alors que le premier est toujours en incubation, il existe aussi des contacts « indirects » (lorsqu'un patient est vu en consultation alors que l'autre est hospitalisé) après l'infection du patient 2.
- Le patient 4 a eu des contacts « directs » avec le patient 1 presque 1 an avant son infection, et avec le patient 3 mois avant.

2.3.2. Patients de la Souche 1

Les patients infectés par la souche 1 sont appelés : patient 5, 6, 7, 8, 9 et 10.

Les dates d'infection pour les patients sont les suivantes :

- Le patient 5 le 23/06/09,
- le patient 6 le 10/08/09,
- le patient 7 le 15/10/09,
- le patient 8 le 4/11/09,
- le patient 9 le 6/10/10,
- et le patient 10 le 11/10/10.

La figure n° 15 illustre les rencontres des patients, en consultation de néphrologie, d'éducation thérapeutique, en hospitalisation de néphrologie ou réanimation, en radiologie, et la date d'infection des patients.



L'analyse des rencontres montre que :

- le patient 5 et 6 se sont croisés en consultation le 4/06/10. Le patient 5 a déclaré son infection le 23/06 et le patient 6, le 10/08/10. C'est le seul contact direct qui a été mis en évidence pour le patient 6.

- Le patient 7 est greffé le 12/06. Le patient 5 sera hospitalisé le 22/06 pour sa pneumocystose pendant l'hospitalisation de greffe du patient 7 et on retrouve 2 jours communs d'hospitalisation : les 22 et 23/06/10. Par la suite, le patient 7 viendra 5 fois en consultation entre le 23/06 et le 13/07/10, pendant que le patient 5 est hospitalisé et traité. Ce même patient 5, après l'infection, consulte 1 fois le 7/08 pendant que le patient 7 est réhospitalisé. Ils seront réhospitalisés en août-septembre tous les 2 avec 1 jour commun dans le service le 01/09/09. Les 2 patients consultent ensemble le 15/09/09. Le patient 7 déclare l'infection 15/10/10. Au final, le patient 7 a rencontré le patient 5 de nombreuses fois, mais après l'infection et le patient 5 était alors traité. Le probable « contact infectant » était le jour de l'hospitalisation du patient 5 pour son infection le 22/06, alors que le patient 7 était tout juste greffé du 12/06/09.

- Le patient 7 est hospitalisé directement en réanimation au moment où il déclare son infection, le 15/10/10. Ce service de réanimation est situé dans un autre hôpital à environ 10 km du service de néphrologie de Brabois (hôpital Central). Douze jours après, le patient 8 est hospitalisé pendant 9 jours en néphrologie pour sa transplantation. Le patient 8 viendra ensuite consulté 12 fois entre le 6/11/09 et le 19/01/10 et le patient 7 est de retour en service de néphrologie à partir du 20/11/09. Le patient 8 n'a jamais eu de contact direct avec le patient 7 mais seulement des contacts indirects (patient 8 en consultation et patient 7 en hospitalisation) au cours desquels le patient 7 était déjà en cours de traitement pour la PCP.

- Nous n'avons mis en évidence que 2 « contacts infectants » pour le patient 9 : lorsque le patient 9 était hospitalisé en néphrologie début juin 2010, le patient 8 est venu en consultation mais il avait été traité en février. Ces deux patients ont consulté ensemble le 24/06. Le patient 9 déclare son infection le 5/10/10.

– Concernant le patient 10, il a vu en consultation le patient 7 les 22/4, 11/5 et 1/06/10 alors que le patient 7 est traité depuis plus de 6 mois (octobre 2009). Ensuite, le patient 10 vient en consultation le 8/10/10, le jour où le patient 9 est transféré des soins continus vers la néphrologie. Le patient 10 déclare son infection 3 jours après, le 11/10/10.

De cette observation , on retient que

- le patient 6 a été en contact physique avec le patient 5,
- les patients 5 et 7 ont été 2 jours en hospitalisation ensemble au moment de l'infection du premier et de la greffe du deuxième,
- les patients 7 et 8 n'ont pas eu de contact direct mais le patient 8 est venu en consultation de greffe récente alors que 7 était transféré de réanimation vers la néphrologie,
- les patients 8 et 9 se sont croisés en consultation mais le patient 8 était traité depuis plusieurs mois,
- le patient 10 consulte le jour où le patient 9 sortait de réanimation pour rejoindre la néphrologie et déclare son infection 3 jours après, ils n'ont donc pas eu de contact direct.

Pour les patients de la souche 2 (patients 1, 2, 3 et 4), et le patient 6, on retrouve un contact direct avec un autre patient infecté. Un autre mode de transmission est probable pour les patients 7, 8, 9, et 10.

DISCUSSION

1.- Etudes des facteurs de risque de PNC

1.1. L'immunosuppression

On a vu que le risque infectieux dépendait majoritairement du degré d'immunosuppression. Il résulte principalement du traitement immunosuppresseur utilisé en préventif. Ce dernier peut être augmenté de façon temporaire en cas de rejet aigu.

Nous constatons que tous les patients de notre étude étaient sous trithérapie. Le tacrolimus était utilisé dans 7 cas et la ciclosporine dans 5 cas. Ils avaient tous un anti métabolite et une corticothérapie à 5 mg/j. La littérature met en évidence à plusieurs reprises un lien fort entre l'immunosuppression et la PCP.

En 1984, Hardy rapportait une augmentation du risque de PCP de 3% chez les patients sous azathioprine à 9% chez les patients sous ciclosporine [27]. Quelques années plus tard, Lufft rapporte aussi une augmentation des PNC chez les patients sous tacrolimus comparativement aux patients sous ciclosporine [29].

Bien que certaines études rapportent un effet protecteur du MMF, dans notre cohorte, tous les patients étaient sous MMF ou mycophénolate sodique au moment de leur PCP. Deux études vont dans ce sens et montrent que l'utilisation du CELLCEPT® est associée au risque de PCP [34][30]. Radisic relate qu'à la combinaison « tacrolimus, MMF et corticothérapie » a été rapporté un risque relatif élevé de PCP, l'association tacrolimus-MMF engendrant un état d'immunosuppression important. Le simple fait de maintenir le MMF au long cours est évoqué comme facteur de risque [30]. Notons que les taux cibles de tacrolimus dans cette étude sont plus hauts que nos habitudes de prescription et que les posologies de MMF sont de 1 à 3 g/j alors que nous dépassons rarement la dose de 2g/j.

1.2. Le traitement de rejet aigu

Dans notre population de 12 patients, 8 ont bénéficié d'un traitement de rejet aigu dont 3 dans les 6 mois précédents l'infection. Parmi ces 3 patients, 2 ont été traités par du SAL et 1 par antiCD20 (Rituximab).

Le traitement de rejet aigu et le nombre d'épisode de rejet est aussi un facteur de risque de pneumocystose décrit dans la littérature. Dans l'étude cas-témoin d'Arend, le risque de PCP est augmenté de 2 fois, 5 fois et environ 10 fois selon que le patient ait été traité pour un, deux ou trois rejets [50]. Radisic retrouve une augmentation identique (avec un risque relatif de PCP de 1,05 et 6,3 en cas de traitement de 2 ou 3 rejets et plus respectivement). Les rejets corticorésistants sont plus fréquents dans le groupe PCP et ces patients reçoivent donc plus d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux que les cas contrôles [30]. Plusieurs cas de PCP dans les suites d'un traitement de rejet humoral par antiCD20 sont rapportés [55][56].

1.3. La corticothérapie

Le rôle de la corticothérapie dans la survenue d'une PCP semble significatif, quelle que soit la maladie sous-jacente ou l'intensité des traitements immunosuppresseurs utilisés. Chez le rat, une dose minimale de corticoïdes est suffisante pour créer une prédisposition à la PCP.

Les données de l'étude de Roblot en 2008 montrent que la dose de prednisone à 40 mg pour une durée supérieure à 1 mois est associée au risque de PCP [23]. Dans l'étude de la Mayo Clinic, 90,5% des patients non VIH atteints de PCP étaient sous corticothérapie avec une dose quotidienne médiane de 30mg et une durée médiane de 12 semaines. Cependant 25% des patients avaient une dose aussi faible que 16 mg/jour et 25% des patients ont présenté une PCP seulement 8 semaines ou moins après le début de la corticothérapie [22].

Fishman propose une prophylaxie pour les patients nécessitant une corticothérapie à la posologie de 20mg/jour pour une durée supérieure à 2-3 semaines [57].

1.4. L'infection à CMV

Le risque infectieux dépend aussi de nombreux facteurs tels que l'état nutritionnel et les co-infections virales, plus particulièrement le CMV. Bien qu'elle reflète un état d'immunosuppression profonde, il semblerait que le CMV soit à lui seul responsable par son

effet immuno-modulateur [50][30]. In vitro, l'infection d'une cellule souche pulmonaire de souris par du CMV murin augmente l'adhésion du *Pneumocystis murin* et sa réplication de 5 à 10 fois [57].

Pour nos 12 patients, 4 ont présenté une infection à CMV dans les 6 mois précédant la greffe et 3 ont développé l'infection à CMV parallèlement à la PCP.

Arend évalue le risque relatif de PCP chez les D-/R- pour le CMV à 3,2 contre 5,7 chez les D+/R-[50]. Il est de 5,0 chez les receveurs infectés par le CMV. L'étude de Radisic rapporte aussi une fréquence importante d'infection à CMV chez les patients qui présentent une pneumocystose. Vingt trois pour cent d'entre eux avaient été traités pour au moins 2 infections à CMV alors que les patients qui n'avaient pas présenté de PCP n'avaient développé au maximum qu'un seul épisode d'infection à CMV [30].

1.5. Les autres facteurs de risque

Plus récemment, une étude allemande montre qu'une fonction rénale altérée est un facteur de risque de PCP. Le registre USRDS rapporte entre 2000 et 2004 cent quarante deux cas de PCP sur 32757 transplantés et relate aussi d'autres facteurs de risque tels que : des critères d'acceptabilité du greffon larges, des greffons issus de donneurs cœur arrêté et un antécédent de cancer [34].

Plusieurs études ont essayé d'étayer des facteurs de risque de pneumocystose au delà de la première année de transplantation. Là encore, la corticothérapie au long cours, le nombre et le traitement des épisodes de rejets aigus, l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire et les infections immuno modulatrices telles que le CMV, ont été rapportés [8][30].

Dans le service, une étude cas-témoin est en cours afin de mettre en évidence des facteurs de risque dans notre population de transplantés.

Facteurs de risque	Commentaires
Traitements Immunosuppresseurs	
Corticoïdes	Les études rétrospectives mettent en évidence ce traitement dans 90% des cas La dose médiane et la durée du traitement dans une série de patients non VIH était de 30mg/j de prednisone sur 12 semaines
Chimiothérapie	L'utilisation de methotrexate, fluorouracil et bléomycine est associé à un risque de PCP Le risque semble être lié à la neutropénie induite Les analogues de la purine, comme la fludarabine et la cladribine, et les antimétabolites (cytarabine) pourraient être des facteurs de risque indépendants de PCP
Traitements déplétants en lymphocytes	Les sérum anti-lymphocytaires sont liés à un risque élevé de PCP dans les 6 premiers mois après la greffe Alemtuzumab, anticorps monoclonal avec une activité anti lymphocytes T, B et cellules NK semble être un facteur de risque
Mycophénolate mofétil	L'effet « protecteur » du MMF observé in vitro ou chez l'animal n'ont pas été observés chez l'humain
Anticalcineurine	Augmentation de l'incidence de la PCP de 3% sous azathioprine à 9% sous anticalcineurine Certains auteurs montrent que le risque est plus important sous tacrolimus que sous ciclosporine
Sirolimus	Il peut être associé à des pneumopathies interstitielles qui peuvent mimer une PCP ou coexister avec une PCP
Autres facteurs	
Maladie à CMV	Il semble être un facteur de risque indépendant Des coinfections CMV et PCP sont observées chez le transplanté
Rejet aigu	La PCP est liée à l'intensification du traitement immunosuppresseur nécessaire pour traiter les rejets Le risque de PCP semble être lié au nombre et aux modalités thérapeutiques des rejets
Réaction greffon versus hôte	Un traitement IS supérieur à 6 mois après la greffe de moëlle pour traiter les GVH est un facteur de risque de PCP
Taux de Lymphocytes T CD4 bas	Chez les patients VIH, le risque de PCP est bien décrit si les CD4 sont inférieurs à 200/mm ³ ou moins de 20% des lymphocytes totaux circulants Le risque de PCP semble lié à une baisse des CD4 chez les patients transplantés, les patients traités pour maladie autoimmune, ou cancer hématologique
Neutropénie	Une neutropénie prolongée est un potentiel facteur de risque de PCP chez les patients transplantés

Tableau 6: Facteurs de risque de Pneumocystose

2 - Etudes des rencontres

Pour commencer, rappelons que plusieurs zones d'ombre persistent quant à l'épidémiologie de cette infection. En effet, le réservoir du *pneumocystis jirovecii*, les sources et mécanismes d'infection, la ou les formes infectantes ainsi que les mécanismes de transmission restent mal connus.

2.1. Le mécanisme d'infection : Infection latente ou infection de novo ?

Longtemps, la théorie de la réactivation d'une infection latente contractée dans l'enfance a été retenue. Elle s'appuyait sur plusieurs arguments :

- la présence d'anti-corps anti pneumocystis chez plus de 90% des enfants en bas âge,
- la fréquence de PCP élevée chez les enfants VIH,
- la survenue de pneumocystose chez les rongeurs mis sous immunosuppression [16],
- la présence de PCJ dans les prélèvements respiratoires de patients non immunodéprimés asymptomatiques,
- les caractéristiques intrinsèques du pathogène compatibles avec un portage chronique [58].

A l'heure actuelle, cette hypothèse est remise en question grâce aux informations de la biologie moléculaire. Désormais, plusieurs auteurs pensent qu'une infection de novo serait plus probable, en voici les arguments :

- une guérison clinique et parasitologique est observée aussi bien dans le modèle animal chez les souris SCID* [59] que chez l'homme [60],

* (les souris homozygotes pour la mutation SCID (severe combined immunodeficiency) ont une lymphopénie profonde T et B),

- des études post mortem chez des patients immunocompétents décédés accidentellement n'ont pas permis de mettre en évidence de *Pneumocystis* [61],
- l'ADN du champignon a été mis en évidence chez l'hôte immunocompétent mais le portage ne serait que transitoire chez des individus avec des tests fonctionnels respiratoires

normaux [62],

- enfin, différents génotypes de *Pneumocystis Jiroveci* ont été retrouvés lors d'épisodes successifs de PCP chez le même patient [63].

2.2. Le mode de transmission : Transmission interhumaine par contact direct?

L'épidémie constatée dans notre service est répartie sur 2 souches seulement pour 10 patients (6 patients et 4 patients dans chaque souche).

Pour tous les patients de la souche 2, et le patient 6, nous avons mis en évidence un contact direct entre les patients, c'est à dire qu'ils se sont rencontrés soit en hospitalisation soit en consultation et se sont probablement transmis le pathogène à ce moment là. Le détail sur les interactions des patients ne peut pas être tracé précisément, mais il est certain qu'ils se sont croisés pendant une courte période (temps d'attente en salle d'attente, temps d'un repas en salle à manger) dans des locaux limités (salle d'attente et salle à manger d'environ 20m²).

Ce constat va en faveur d'une transmission inter-humaine.

L'hypothèse de ce mode de transmission a été évoquée dès la découverte de *Pneumocystis* en 1912 [10]. Plus tard, les premières épidémies chez les enfants malnutris puis l'apparition de « cas groupés » en milieu hospitalier (oncologie, pédiatrie, transplantation rénale, maladies infectieuses) confortent cette idée.

Plus récemment l'étude en biologie moléculaire a permis de confirmer cette hypothèse que ce soit en milieu hospitalier ou extra-hospitalier.

Quatre études sont en faveur d'une transmission interhumaine prouvée par l'analyse des souches de *pneumocystis*. De Boer rapporte que le même type de *pneumocystis* est présent dans 12 cas analysables sur 16 [35]. Dans l'étude de Schmoldt l'analyse du génome chez 14 souches de 16 cas révèle qu'elles sont similaires [64]. Gianella en 2010 retrouve pour 7 souches sur une épidémie de 19 patients une analyse identique du génome et tous ces patients sauf un se sont croisés au moins une fois en consultation de néphrologie [36]. Enfin, Rabodonirina a analysé par PCR-SSCP (polymérase chain reaction-single-strand conformation polymorphism method) le génotype de 45 cas de PCP chez les greffés rénaux

et les patients VIH, le génotype était identique chez 6 patients [33].

D'autre part, il a été rapporté une association entre la présence d'une mutation sur le gène de la dihydroptéroate synthétase du *Pneumocystis* et l'utilisation d'une prophylaxie par cotrimoxazole. Or de telles souches ont été mises en évidence chez des patients VIH + qui n'avaient jamais reçu ce traitement [65].

Il est intéressant de signaler qu'une telle épidémie n'est survenue que dans le service de transplantation rénale au sein de l'hôpital. Les services de transplantation hépatique, cardiaque ou pulmonaire ou les patients d'onco-hématologie n'ont pas été concernés.

Dans d'autres centres de transplantation rénale en France, des épidémies de pneumocystose ont aussi été rapportées : Dijon, Limoges, Brest, Besançon. Ces épidémies semblent être assez spécifiques aux patients transplantés rénaux. Il n'y a dans la littérature aucune explication concernant ce fait. Les patients sont suivis de façon rapprochée et se croisent souvent mais la situation est similaire pour toutes les greffes d'organes.

2.3. Mode de transmission pour les 4 autres patients

Pour les patients 7, 8, 9 et 10, aucun contact direct n'a pu être mis en évidence dans l'étude des rencontres. Ils étaient cependant porteurs de la même souche. Un intermédiaire a donc été nécessaire pour transmettre l'infection.

Plusieurs hypothèses sont possibles :

- les patients infectés mais **traités** sont toujours **porteurs** de pneumocystis,
- il existe un **réservoir**, que pourraient constituer les soignants, qui seraient alors « porteurs sains » de la maladie.
- il existe une **source environnementale** (l'air du service) qui contamine les patients.

2.3.1. Les patients traités sont-ils toujours porteurs ?

Des études chez l'animal ont prouvé la persistance du champignon dans les poumons de

rats infectés [66]. La durée de ce portage semblerait être inversement proportionnelle au temps nécessaire à la restauration des défenses immunitaires.

D'après Schmoldt, la période durant laquelle le pneumocystis est le plus « transmissible » se situe entre le début des symptômes et la première semaine de traitement [64].

2.3.2. Transmission via un hôte immunocompétent ou non

Dumoulin a montré qu'un hôte immunocompétent transitoirement porteur de *Pneumocystis* pouvait être une source d'infection pour les hôtes susceptibles [66]. En effet, un seul jour de contact entre une souris SCID parasitée et une souris immunocompétente suffisait pour transmettre l'infection par voie respiratoire. La souris immunocompétente devient alors capable d'infecter une souris SCID (cf figure n°16). Ces résultats suggèrent que les membres du personnel hospitalier après un contact rapproché avec des patients infectés mais aussi des patients porteurs de *Pneumocystis* sans manifestations cliniques, sont capables de transmettre l'infection à des hôtes susceptibles. Dans le milieu hospitalier, Miller et al. montrent que le même génotype est retrouvé chez les patients et le personnel soignant [67] qui pourrait donc être un des réservoirs de la maladie. Dans cette même étude, les auteurs montrent que chez un membre du personnel soignant, de l'ADN de pneumocystis a été retrouvé au niveau pulmonaire pendant une période de 27 mois.

Une autre étude complétant celle de Dumoulin [68] prouve que, chez les souris, un hôte immunocompétent pouvait transmettre le champignon à un autre hôte immunocompétent (avec un temps de contact nécessaire de 17 jours) qui pouvait à son tour le transmettre à une souris immunodéprimée.

Dumoulin suggère que les enfants immunocompétents pourraient constituer un réservoir [66]. En effet, ils présentent dans 94% des cas une primo-infection dans les 30 premiers mois de vie. Avant qu'ils ne développent l'immunité nécessaire pour l'éradiquer, le *Pneumocystis* pourrait se multiplier dans leurs poumons et être transmis pendant cette période aux hôtes susceptibles de la population.

La comparaison des géotypes ITS des isolats de *Pneumocystis* chez des patients adultes colonisés, des patients atteints de PCP et des enfants développant une primo infection dans une même région géographique est identique et donc compatible avec cette hypothèse [69].

D'autre part, les rats immunocompétents infectés par contact avec des rats porteurs de *Pneumocystis* sont toujours porteurs du champignon 10 semaines après la séparation des 2 groupes de rats [66]. Ce résultat suggère que les sujets immunocompétents peuvent être porteurs d'un petit nombre de *Pneumocystis* pour une période assez longue et ainsi jouer un rôle dans la circulation de ce champignon dans l'écosystème.

La colonisation paraît être plus fréquente chez les sujets immunodéprimés.

Pneumocystis a été retrouvé chez les femmes enceintes, les sujets immunodéprimés ou encore les sujets immunocompétents atteints d'affections respiratoires sous-jacentes comme la BPCO [70][71]. Une colonisation a été prouvée chez des patients porteurs de VIH et chez 10% de patients non VIH atteints de bronchite chronique obstructive [66]. La corticothérapie au long cours et un compte de lymphocytes CD4+ bas ($< 400/\text{mm}^3$), chez des patients non atteints du VIH semblent aussi associés à un taux de colonisation plus important [72].

Le risque de survenue de PCP chez des patients asymptomatiques colonisés reste encore très incertain.

Sur le plan diagnostique, avec les progrès de la biologie moléculaire et la très bonne sensibilité de la PCR, on peut désormais mettre en évidence de très faible quantité de *Pneumocystis*. Cette avancée pose le problème de l'interprétation de la positivité chez des sujets asymptomatiques colonisés. On peut définir les porteurs de *Pneumocystis* par la positivité de la PCR *Pneumocystis* sur un prélèvement respiratoire, associée à un examen microscopique négatif et à l'absence de signes clinico-radiologiques de pneumocystose. Ainsi, une positivité de la PCR peut rendre compte soit d'une véritable infection soit d'une colonisation.

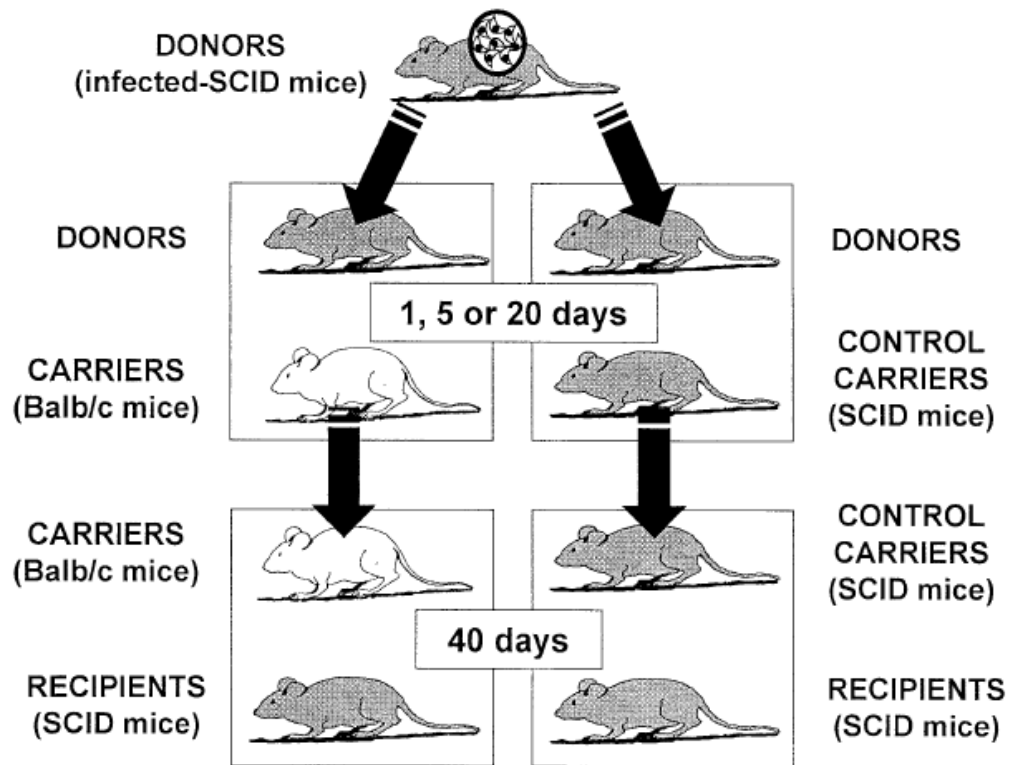


Figure 16: Modèle animal de la transmission aérienne

souris SCID : Severe Combined ImmunoDeficiency (déficit en lymphocyte T et B)
donors : souris SCID inoculée avec du pneumocystis
carriers : souris immunocompétente
control carriers : souris contrôle SCID
recipients : souris SCID sans pneumocystis

Dumoulin et al. Eur J Microbiol Infect 2000

2.3.4. Existe-t-il une source environnementale ?

Notre **dernière hypothèse** repose sur la présence de pneumocystis dans l'air du service qui aurait pu contaminer le patient.

On ne peut en effet exclure formellement la possibilité d'infection de novo à partir de sources environnementales dans lesquelles le champignon pourrait se trouver sous sa forme infectante. En effet, il a déjà été montré que de l'ADN du champignon était présent dans de l'eau et des filtrats d'air en milieu rural [73][74]. Les patients de chaque souche ne vivent pas dans la même zone géographique et cette hypothèse semble peu probable pour nos patients.

Plusieurs études de l'air dans la chambre des patients infectés montrent la présence à la fois d'ADN et d'ARNm de *Pneumocystis*, suggérant que le champignon pourrait y garder sa viabilité [75][76]. Cependant cette dernière étude ne permet pas d'affirmer que la source soit l'air de la chambre du patient ni que le *Pneumocystis* soit capable de s'y développer mais qu'il est exhalé par le patient infecté ce qui confirme par contre que la transmission est respiratoire. Par ailleurs aucun stade parasitaire de *Pneumocystis* n'a pour le moment été identifié dans cet environnement.

2.3.5. En résumé

Il existe une transmission inter humaine probable, les patients infectés transmettent l'infection, soit directement aux patients immunodéprimés, soit via un hôte immunocompétent ou via l'environnement du patient, notamment l'air du service.

Le mode de contamination des 2 cas index (patients 1 et 5) demeure inconnu. Ils peuvent avoir été contaminés

- par le personnel soignant,
- lors des rencontres à l'extérieur notamment chez leur médecin traitant,
- par une source environnementale.

Ces 2 cas index ne vivent pas dans la même région géographique.

On peut craindre une augmentation des porteurs du pneumocystis dans la population générale qui pourrait expliquer la survenue de PCP chez les patients transplantés.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le mode de transmission du *pneumocystis*.

La durée de contact nécessaire entre 2 patients immunodéprimés n'est pas déterminée, une seule rencontre suffit-elle pour contaminer un patient comme cela a été montré chez la souris?

La durée d'incubation n'est pas très bien définie. Ainsi, les patients pourraient s'infecter lors d'une rencontre avec un patient contaminé et ne développer la maladie que dans un deuxième temps, à l'occasion d'une immunosuppression renforcée.

La durée d'un éventuel portage asymptomatique par une hôte immunocompétente n'est pas connue, mais semble être relativement longue.

La forme infectante du *pneumocystis* présente dans l'air et sa viabilité dans cet environnement restent à évaluer.

Par ailleurs ces épidémies ne sont, à ce jour, rapportées qu'en transplantation rénale, pour une raison ignorée.

Ces résultats nous ont incité à modifier nos pratiques cliniques avec la mise en place d'un isolement respiratoire pour les patients atteints de PCP. Il faut éviter la transmission à d'autres patients immunodéprimés et au personnel soignant qui pourrait à son tour le transmettre aux sujets immunodéprimés. La durée de l'isolement est difficile à déterminer. Les patients infectés pourraient être capables de transmettre le *pneumocystis* après la mise en place d'un traitement.

Par ailleurs, l'intérêt du dépistage chez le personnel soignant est très discutable.

En revanche, il pourrait être intéressant de réaliser des prélèvements d'air dans nos salle d'attente, salle à manger et salles de consultation.

3 - Intérêt de la prophylaxie

3.1 Indication

Chez les patients VIH+, la conférence de consensus pose clairement les indications d'une prophylaxie primaire anti- pneumocystose chez les patients dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur ou égal à 200/mm³ ou dont le pourcentage est égal ou inférieur à 15% des lymphocytes totaux, en dehors de toute infection et dans la mesure où le nombre absolu de lymphocytes T4 est inférieur à 350/mm³.

La pneumocystose est grévée d'une morbidité et d'une mortalité plus importantes chez les patients non VIH que chez les patients sidéens (30 à 60% vs 10% pour les patients infectés par le VIH) [77]. Cependant, malgré l'efficacité (90-100%) et la sécurité d'emploi des traitements préventifs reconnues chez les sujets infectés par le VIH, la prophylaxie en transplantation rénale est souvent dépendante des habitudes de chaque centre de transplantation. D'une façon générale, une prophylaxie était prescrite dans les centres où l'incidence de la pneumocystose est supérieure à 3 à 5%.

Dès 1974, Deteix attire l'attention sur la possibilité d'une prophylaxie par Fansidar [78]. L'efficacité du Bactrim a été montré en 1977 par Hugues chez des patients atteints de cancer [79]. En transplantation rénale, Higgins (chez des patients sous ciclosporine, azathioprine et corticothérapie) et Fox en 1989 [80] ou Arend en 1999 montre la même efficacité [81]. Les infections urinaires étaient moins fréquentes sous TMP-SMX [82]. Une méta analyse de 2007 prend en compte 12 études, de 1974 à 1997 [83]. Sur les 5 études qui comparent un traitement par Bactrim® versus pas de traitement ou un traitement non actif sur la PCP, les résultats sont très largement en faveur du TMP-SMX (cf figure n°17). Le nombre de patients à traiter pour éviter une PCP est de 11 en transplantation. Pour les auteurs il est clair qu'une prophylaxie doit être considérée si le risque de PCP chez l'adulte est supérieur à 3,5%. La mortalité liée à la PCP est inférieure chez les patients sous TMP-SMX. Cette analyse rapporte un taux d'infections bactériennes sous Bactrim inférieur au groupe placebo mais supérieur au groupe quinolones. La prophylaxie a permis de diminué l'incidence de la PCP, rapportée à moins de 2% [8].

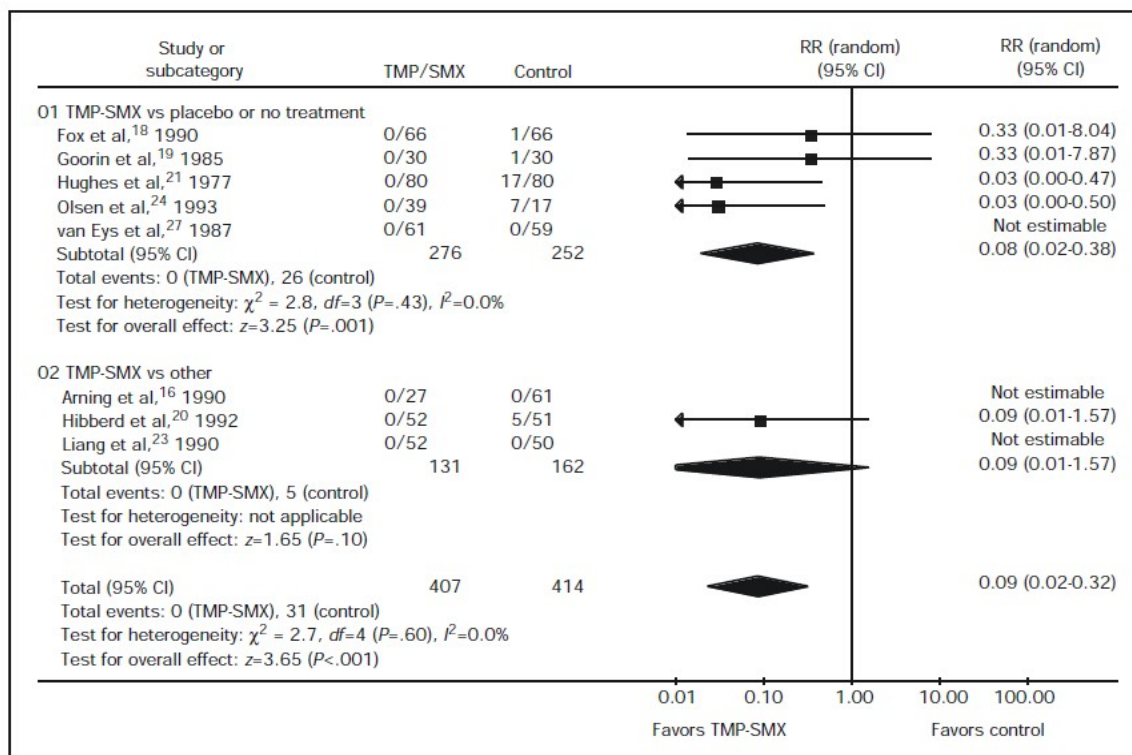


Figure 17: Survenue de PCP chez des patients sous TMP-SMX vs pas de prophylaxie ou traitement non actif sur la PCP

Green, Mayo Clin Proc, 2007

Les recommandations européennes de la prise en charge des patients transplantés rénaux de 2002 proposent une prophylaxie par TMP-SMX 80mg/400mg/ jour ou 160/800mg/2 jours au moins 4 mois après la greffe et pendant 3 à 4 mois au cours d'un traitement de rejet aigu. Le traitement est efficace même à faibles doses : TMP-SMX (80/400mg/jour). Ce traitement est globalement bien toléré avec peu d'effets secondaires, auquel cas des aérosols de Pentamidine sont indiqués [84].

En 2009, les recommandations de l'*American Journal of Transplantation* et *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* sont quasi similaires : prophylaxie par TPM-SMX 80/400mg tous les jours ou 160/800mg trois fois par semaine pendant 3 à 6 mois après la greffe (grade 1B) et pendant au moins 6 semaines pendant et après un traitement de rejet aigu (grade 2C).[85].

La méta-analyse de Green montre que l'efficacité est identique pour des posologies quotidiennes ou tri-hebdomadaires (voir figure n°18).

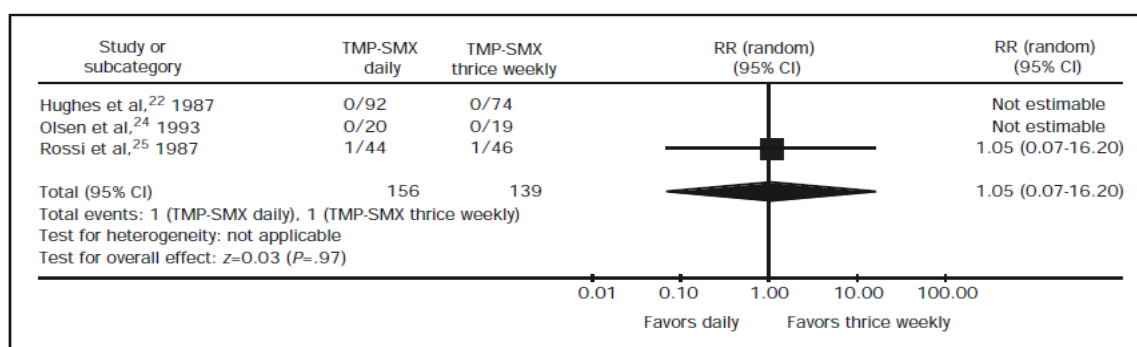


Figure 18: Survnvenue de PCP sous prophylaxie quotidienne ou tri-hebdomadaire

Green, Mayo Clin Proc, 2007

Suite à l'évaluation de ces facteurs de risque et au vue de plusieurs études sur différentes populations à risque, Rodriguez et al. proposent les indications suivantes de prophylaxie :

Indications possibles de la prophylaxie anti - pneumocystose
Transplantation d'organe solide ou greffe de moëlle allogénique avec une incidence locale de la PCP > ou égal à 5% ou antécédent de PCP ou d'autres infections opportunistes ou infection à CMV ou haut risque de maladie à CMV ou durant l'intensification d'un traitement IS, à l'occasion d'un rejet ou d'une maladie greffon versus hôte ou recevant des traitements déplétants en Lymphocytes T
Receveurs de greffe de moëlle autologue atteints de leucémie ou lymphome, sous fludarabine ou 2-chlorodeoxyadenosine
Patients avec une neutropénie prolongée
Patients sous corticothérapie à une posologie supérieure ou égale à 20 mg de prednisone par jour pendant plus de 2-3 semaines

Figure 19: Propositions d'indications de prophylaxie anti pneumocystose

Rodriguez et al., Clinical Microbiology Reviews 2004

Fishman en 2001, pour le patient non VIH préconise une prophylaxie chez:

- les patients qui reçoivent des traitements déplétants en LT, ou sous corticothérapie à plus de 20 mg/ jour pendant plus de 2-3 semaines.
- les transplantés d'organe si le taux d'incidence de la PCP est supérieur à 5-10%, à vie pour les patients transplantés de coeur, foie ou poumons et 6 mois à 1 an pour les transplantés rénaux. Une immunosuppression renforcée (rejet aigu), un antécédent de PCP ou d'infections opportunistes fréquentes, une dysfonction chronique du greffon, un traitement pour une infection à CMV doivent faire discuter une prophylaxie.
- Dans les centres avec un taux d'attaque faible, la prophylaxie peut être réservée à ces patients à risque.

3.2. Prolonger la prophylaxie chez des patients à risque ?

Notre étude montre que l'infection survient en moyenne 22,6 [2,7-78] mois après la greffe. Il était inférieur à 6 mois pour 5 patients (42%), entre 6 et 12 mois pour 2 patients (17%) et supérieur à 2 ans pour 5 patients (41%, dont 3, soit 25%, plus de 4 ans après la greffe). En d'autres termes, la prophylaxie aurait pu prévenir 5 cas de PCP si elle avait été appliquée selon les recommandations, c'est à dire jusqu'à 6 mois après la greffe. Pour les sept autres patients, le délai de survenue de l'infection est supérieur à la durée de la prophylaxie recommandée. D'autres auteurs rapportent un délai tardif de la PCP. Dans l'étude de Gordon, 54% des cas surviennent dans les 6 premiers mois, 36% plus d'un an après et 21% plus de 2 ans après.

Un dépistage de patients à risque pourrait permettre une sélection de patients nécessitant une prophylaxie prolongée et ainsi éviter de les exposer en excès aux effets indésirables du TMP-SMX. L'évaluation de ce risque pourrait reposer sur le dosage des lymphocytes totaux ou des lymphocytes CD4.

L'équipe de Roblot dans une étude de 2008 chez des patients non VIH atteints de pneumocystose (hémopathies dans 43% des cas, tumeur solide dans 25% maladie générale 27% et transplantation d'organe 4,7% des cas) relate que plus de 70% des patients avait une lymphopénie inférieure à 1000/mm³ [23]. L'équipe de Mansharamani montre dans une étude de 2000 qu'une prophylaxie pourrait être indiquée chez les patients ayant moins de 300 lymphocyte CD4 par litre [86]. Dans l'étude de Gordon, le nombre moyen de lymphocytes totaux était de 758/mm³ au moment de la PCP, et celui des CD4 de 281/mm³ [8].

Chez des patients atteints de granulomatose de Wegener, un taux de lymphocytes totaux inférieur à 600/μl après 3 mois de traitement par cyclophosphamide a été identifié comme facteur de risque de PCP [31].

Gianella en 2010 suggère de prolonger la prophylaxie au delà de 6 mois chez des patients définis « à risque » par : une mauvaise compatibilité HLA, un taux élevé d'anticorps anti HLA, une transplantation antérieure, des traitements de rejets antérieurs, de fortes doses d'immunosuppresseurs, des infections concomitantes telles que le CMV, un taux de CD4 bas, un antécédent de PCP ou d'infections opportunistes autres. Ces critères manquent cependant de spécificité et de précision.

En transplantation pulmonaire, de nombreux auteurs suggèrent qu'une prophylaxie est nécessaire plus d'un an, voire indéfiniment [8][31].

Au vue de ces données, après les premiers cas de PCP en 2009, nous avons repris une prophylaxie chez tous les patients transplantés pour un durée de 6 mois à partir de la greffe. Il serait intéressant de définir des patients dits à risque chez lesquels cette durée pourrait être prolongée. Une immunosuppression renforcée doit faire reprendre une prophylaxie.

3.3. Les molécules du traitement prophylactique

Il est tout d'abord important de signaler que la réplication du pneumocystis est lente (7 à 10 jours), autorisant des traitements prophylactiques intermittents.

La molécule de référence reste l'association Thriméthoprim-Sulfaméthoxazole TMP-SMX [87][57], et ce malgré les risques de myélotoxicité. Les 2 cibles sont respectivement la DHFR (dihydrofolate réductase) et la DHPS (dihydroptéroate synthase). La mutation d'un de ces gènes pourrait entraîner une résistance au traitement [31]. La demi-vie des 2 molécules est d'environ 8 à 14h, et son excrétion rénale nécessite une adaptation posologique pour des clairances de la créatinine inférieures à 30ml/mn.

Les effets secondaires du Bactrim® sont plus fréquents chez les patients VIH+ [88]. Il peut être responsable d'intolérance digestive, de rash cutané, d'hépatite, de troubles hématologiques en interférant sur le métabolisme de l'acide folique, d'augmentation de la créatinine par trouble de l'excrétion urinaire. Cette atteinte rénale est majorée lorsqu'il est associé à la ciclosporine mais réversible dans la majorité des cas. L'association avec le méthotrexate, l'azathioprine ou le pyriméthamine potentialise le risque de neutropénie. Des cas d'anémie hémolytique sont rapportées chez les patients atteints de déficit en G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogénase). La toxicité survient souvent au cours du premier mois de traitement. Compte tenu de la sévérité de certaines réactions, un traitement alternatif doit être proposé aux patients présentant une allergie documentée ou une intolérance au TMP-SMX. Chez les patients qui présentent une toxicité hématologique modérée ou une insuffisance rénale modérée il peut être poursuivi avec des précautions, en adaptant notamment le autres traitements myélo-toxiques. D'autre part, cette molécule, par son activité prophylactique anti-*Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* est d'autant plus intéressante même si cette protection est incomplète en cas de prise non quotidienne. De plus, il a été décrit une diminution de l'incidence des infections urinaires les 6 premiers mois de 30 à 60% à moins de 5% sous Bactrim [6] .

Toutes les autres molécules proposées sont à considérer en deuxième ligne.

La Pentamidine [79] en aérosol a été proposée mais n'assure qu'une prophylaxie partielle. En greffe d'organes solides, des échecs ont été décrits, notamment dans les 8 premières semaines de traitement. Le risque de PCP au cours d'un traitement prophylactique par pentamidine (IV ou aérosol) est rapporté de 10 % chez les patients greffés d'organe [57]. Des cas de tuberculose pulmonaire ont été rapportés chez les soignants et les patients VIH, probablement secondaire à une toux déclenchée par les aérosols de Pentamidine qui favoriserait la propagation du germe. Les patients doivent donc être dépistés pour la tuberculose avant d'instaurer ce traitement et son administration nécessite des précautions particulières [31]. Même si les études sont contradictoires, la majorité d'entre elles, que ce soit chez les patients VIH ou chez les patients transplantés retrouvent une supériorité de TPM-SMX par rapport à la pentamidine [31]. Cependant une étude de 1996 montre que des aérosols de pentamidine chez des patients intolérants au TPM-SMX sont efficaces [31].

La Dapsone [57] est un inhibiteur de la DHPS et sa demi-vie est très longue, de 10 à 50 heures, souvent plus de 84h. Contrairement aux patients VIH, les patients transplantés intolérants au TMP-SMX le sont souvent aussi à la dapsone. Les données concernant cette molécule en prophylaxie manquent chez les patients transplantés. Utilisée à la dose de 50 mg/j en prophylaxie primaire elle s'est révélée inefficace dans un certain nombre de cas et son utilisation à des doses de l'ordre de 100 mg/j reste limitée par sa toxicité. Elle est plus utilisée en deuxième intention chez les patients VIH. Les études comparant la dapsone, administrée à 100 mg/j deux à trois fois par semaine, à la pentamidine ont montré une équivalence en prophylaxie. D'autre part son association à la pyriméthamine (qui inhibe le DHFR) s'est révélée inférieure au TMP-SMX chez les patients VIH [31].

L'Atovaquone, molécule utilisée en curatif, semble être aussi intéressante en prophylaxie. Son administration doit s'accompagner d'une alimentation riche en graisse pour une meilleure absorption. Dans une étude de tolérance, prospective randomisée, comparant l'atovaquone (1 500 mg/j) associée à l'ofloxacine (400 mg/j) au Bactrim® en prophylaxie primaire chez des patients greffés de cellules souches périphériques, les auteurs ont démontré une efficacité identique et une meilleure tolérance [89]. En effet, 8 des 20 patients traités par Bactrim® ont été dans l'obligation d'interrompre leur traitement du fait d'une myélotoxicité ou toxicité cutanée, alors que l'on ne notait aucune complication chez les 20 patients traités par atovaquone.

D'autre part aucun cas de PCP n'avait été révélé dans les deux groupes, suggérant que l'atovaquone à 1 500 mg/j pouvait être proposé en alternative au Bactrim® chez les patients ayant présenté une intolérance [57][31]. Par ailleurs l'atovaquone possède aussi une activité anti *Toxoplasma gondii*.

CONCLUSION

Les patients transplantés rénaux sont plus sensibles aux infections opportunistes dont la pneumocystose. Nous avons constaté une épidémie de 13 cas, en l'absence de prophylaxie. Le degré d'immunosuppression semble être un facteur de risque. Les patients paraissent plus exposés s'ils ont eu un traitement de rejet récent ou une infection à CMV. Le délai de l'infection peut être supérieur à la durée habituelle du traitement préventif. L'analyse en biologie moléculaire possible chez 10 patients a montré que seulement 2 souches de pneumocystis sont concernées. L'étude des rencontres montre que 6 patients sur 10 ont eu un contact direct avec un autre patient infecté avant l'infection. Pour ces patients, nos résultats corroborent ceux des études précédentes en faveur d'une transmission aérienne inter-humaine. Pour les 4 autres patients, un hôte intermédiaire, qui pourrait être le personnel soignant, a été nécessaire pour transmettre l'infection. L'air du service n'a pas été analysé mais certains auteurs ont montré aussi la présence du pneumocystis dans l'air sans qu'on sache s'il s'agit d'une forme infectante.

Nous avons repris le traitement préventif dans le service pour une durée de 6 mois et mis en place un isolement respiratoire chez les patients infectés. Cependant, la fréquence de pneumocystose tardive montre que la durée de la prophylaxie reste toujours approximative. Une sélection de patients à risque pourrait permettre de ne la prolonger que chez certains. La surveillance des lymphocytes CD4 semble intéressante avec une valeur seuil de $300/\text{mm}^3$. Le TMP-SMX est la molécule de référence. L'indication d'une prévention secondaire n'a pas été évaluée chez les transplantés rénaux, comme c'est le cas chez les patients atteints du VIH.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. REIN. 2009
2. Kumar MS, Cridge P, Molavi A, et al. Infectious complications in the first 100 days after renal transplantation. *Transplant Proc* 1995, 27: 2705-2706
3. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007, 357(25) : 2601-2614
4. Splendiani G, Cipriani S, Tisone G, et al. Infectious complications in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005, 37: 2497-2499
5. San Juan R, Aguado JM, Lumberras C et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients : data from the RESITRA study group. *Am J Transplant* 2007, 7(4) : 964-971
6. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998, 24 : 338
7. Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42: 995–1004
8. Gordon et al. Should prophylaxis for pneumocystis carinii pneumonia in solid organ transplant recipient ever be discontinued ?. *Clin Infect Dis* 1999, 28:240-246
9. Chagas C. Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Pathol. Exot* 1909, 2:304-307
10. Delanoë P, Delanoë E. Sur des rapports de kystes de *Carinii* du poumon des rats et le *Trypanosoma lewisi*. *C.R.Acad.Sci (Paris)* 1912, 155:658-660
11. Creusy C, Bahun-le Capon J, Fleurisse L, Mullet C, Dridba M, Cailliez JC, et al.. *Pneumocystis carinii* pneumonia in four mammal species: histopathology and ultrastructure. *J Eukaryot Microbiol* 1996, 43:47S-8S
12. Dei-Cas E. *Pneumocystis* infections: the iceberg?. *Med Mycol* 2000, 38:23S-32S
13. Wakefield AE, Stringer JR, Tamburrini E, Dei-Cas E. Genetics, metabolism and host specificity of *Pneumocystis carinii*. *Med Mycol* 1998, 36 : 183S-93S
14. Gigliotti F, Harmsen AG, Haidaris CG, Haidaris PJ. *Pneumocystis carinii* is not universally transmissible between mammalian species. *Infect Immun* 1993, 61:2886-90
15. Aliouat EM, Mazars E, Dei-Cas E et al. *Pneumocystis* cross infection experiments using SCID mice and nude rats as recipient host, showed strong host-species specificity. *J Eukaryot Microbiol* 1994,
16. Dei-Cas E, Brun-Pascaud M, Bille-Hansen V, Allaert A, Aliouat EM. Animal models of pneumocystosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1998, 22:163-8

17. Aliouat-denis C.-M, Chabé M, Demanche C. et al. Pneumocystis species, co-evolution and pathogenic power. *Infection, Genetics and Evolution* 2008, 8 : 708-726
18. Van der Meer G, Brug SL. Infection à pneumocystis chez l'homme et les animaux. *Ann. Soc. Med. Trop.* 1942, 22:302-307
19. Vanek J, Jirovec O, Lukes J. Interstitial plasam cell pneumonia in infants. *Annales Paediatrici* 1953, 180:1-21
20. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1098-107
21. Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of pneumocystis: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA* 2009, 301(24):2578-85
22. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996, 71:5-13
23. Roblot F, Godet C, Kauffmann C et al. Facteurs favorisant de la pneumocystose (PPC) chez les malades immunodéprimés non infectés par le VIH. *Journal de Mycologie Médicale* 2009, 19 : 285-289
24. Hamburger J, Crosmer J, Dormont J. Experience with 45 renal homotransplantation in man. *Lancet* 1965, may 8 : 985-992
25. Rifkind D, Starlz TE, Marchioro TL, Waddell WR, Rowlands DT, Hill RB. Transplantation pneumonia. *Jama* 1964, 189 : 808-812
26. Rifkind D, Tandus D, Faris, Rolla B-Hill. Pneumocystis carinii pneumonia, studies on the diagnosis and the treatment. *Ann intern med* 1966, 65 : 943-56
27. Hardy AM, Wajszczuk CP, Suffredini AF, Hakala TR, Ho M. Pneumocystis carinii pneumonia in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and steroids. *J Infect Dis* 1984, 149: 143–147
28. Branten AJ, Beckers PJ, Tiggeler RG, Hoitsma AJ. Pneumocystis carinii pneumonia in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 1194–1197
29. Lufft V, Kliem V, Behrend M, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Incidence of Pneumocystis carinii pneumonia after renal transplantation: Impact of immunosuppression. *Transplantation* 1996, 62: 421–423
30. Radisic M, Lattes R, Chapman JF, del Carmen Rial M, Guardia O, Seu F, et al.. Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis* 2003, 5:84–93
31. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17:

32. Magne D, Angoulvant A, Botterel F. et al. Réseau pneumocystose francilien : bilan de cinq années de surveillance (2003-2007). *Journal de mycologie médicale* 2009, 19 : 290-293
33. Rabodonirina M, Vanhems P, Couray-Targe S. Molecular Evidence of Interhuman Transmission of *Pneumocystis* Pneumonia among Renal Transplant Recipients Hospitalized with HIV-Infected Patients. *Emerging Infectious Diseases* 2004, 10 : 1766-1773
34. Eitner F, Hauser I.A, Rettkowski O. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PcP) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26 : 2013-2017
35. De Boer M.G.J, Bruijnesteijn van Coppenraet L.E.S, Gaasbeek A. An Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia with 1 Predominant Genotype among Renal Transplant Recipients: Interhuman Transmission or a Common Environmental Source?. *Clinical Infectious Diseases* 2007, 44:1143–9
36. Gianella S, Haeberli L , Joos B. Molecular evidence of interhuman transmission in an outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia among renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010, 12: 1–10
37. Thomas S, Vivancos R, Corless C. Increasing frequency of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in renal transplant recipients in the United Kingdom : Clonal Variability, clusters, and geographic location. *Clin Inf Dis* 2011, 53 (3) : 307-308
38. Shelhamer JH. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1992, 117 : 415-431
39. Schaffner A. Therapeutic concentrations of glucocorticoids suppress the antimicrobial activity of human macrophages without impairing their responsiveness to gamma interferon. *J Clin Invest* 1985, 76: 1755-64
40. Martin S.I, Fishman J.A et al. *Pneumocystis* Pneumonia in Solid Organ Transplant. *American Journal of Transplantation* 2009, 9(suppl4) : S227-S233
41. Roux A, Lemiale V, Kouatchet A et al. *Pneumocystose* pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation* 2010, 19 : 327-338
42. 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
43. Bollee G, Sarfati C, Thiery G, et al.. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. 2007, 1305-10
44. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, et al.. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data.. *Crit Care Med* 2008, 36(1):100-7

45. 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
46. 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.
47. 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
48. Leigh TR, Gazzard BG, Rowbottom A, et al. Quantitative and qualitative comparison of DNA amplification by PCR with immunofluorescence staining for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Pathol* 1993, 46(2):140-4
49. 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
50. Arend et al. Rejection Treatment and Cytomegalovirus Infection as Risk Factors for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Renal Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 1996, 22:920-925
51. Thomas CF Jr, Limper AH.. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004, 350:2487-98
52. Spratt BG. Multilocus sequence typing : molecular typing of bacterial pathogens in an era of rapid DNA sequencing and the internet. *Curr Opin Microbiol* 1999, 2 : 312-6
53. Bougnoux ME, Morand S, D'Enfert C. Usefulness of multilocus sequence typing for characterization of clinical isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 2002, 40 : 1290-7
54. Urwin R, Maiden MC. Multi-locus sequence typing : a tool for global epidemiology. *Trends. Microbiol.* 2003, 11 : 479-87
55. Kumar D, Gourishankar S, Mueller T et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2009, 11 : 167-170
56. Shelton E, Yong M, Cohn S. Late onset *Pneumocystis pneumonia* in patients receiving rituximab for humoral renal transplant rejection. *Nephrology* 2009, 14 : 696-699
57. Fishman J.A. Prevention of infections caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001, 33 : 1937-1405
58. Morris A, Beard CB, Huang L. Infection à *pneumocystis* chez l'homme et les animaux. *Microbes Infect* 2002, 22:301-307
59. Chen W, Gigliotti F, Harmsen AG.. Latency is not an inevitable outcome of infection with *Pneumocystis carinii*. *Infect Immun* 1993, 61:5406-9
60. Roux P, Lavrard I, Poirot JL, Chouaid C, Denis M, Olivier JL, et al.. Usefulness of PCP for

- detection of *Pneumocystis carinii* DNA. *J Clin Microbiol* 1994, 32:2324-6
61. Peters SE, Wakefield AE, Sinclair K, Millard PR, Hopkin JM.. A search for *Pneumocystis carinii* in post-mortem lungs by DNA amplification. *J Pathol* 1992, 166:195-8
 62. Nevez G, Magois E, Duwat H, Gouilleux V, Jounieaux V, Totet A. Apparent absence of *Pneumocystis jirovecii* in healthy subjects. *Clin Infect Dis* 2006, 42:99-101
 63. Keely SP, Baughman RP, Smulian AC, Dohn MN, Stringer JR. Source of *Pneumocystis carinii* in recurrent episodes of pneumonia in AIDS patients. *AIDS* 1996, 10:881-8
 64. Schmoldt S , Schuегger R, Wendler T. Molecular Evidence of Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* Transmission among 16 Patients after Kidney Transplantation. *J of Clin Microbio* 2008, 46 : 966–971
 65. Totet A, Latouche S, Lacube P, Pautard JC, Jounieaux V, Raccurt C, et al.. *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase genotypes in immunocompetent infants and immunosuppressed adults, Amiens, France. *Emerg Infect Dis* 2004, 10:667-73
 66. Dumoulin A, Mazars E, Seguy N. Transmission of *Pneumocystis carinii* Disease from Immunocompetent Contacts of Infected Hosts to Susceptible Hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19 :671–678
 67. 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
 68. Chabé M, Dei-Cas E, Creusy C. Immunocompetent Hosts as a Reservoir of *Pneumocystis* Organisms: Histological and RT-PCR Data Demonstrate Active Replication. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004, 23 : 89-97
 69. Nevez G, Totet A, Jounieaux V, Schmit JL, Dei-Cas E, Raccurt C. *Pneumocystis jirovecii* 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
 70. Armbruster C, Hassl A, Kriwanek S. *Pneumocystis carinii* colonization in the absence of immunosuppression. *Scand J Infect Dis* 1997, 29:591-3
 71. Probst M, Ries H, Schmidt-Wieland T, Serr A. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA in patients with chronic lung diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000, 19:644-5
 72. Nevez G, Raccurt C, Vincent P, et al. Pulmonary colonization with *Pneumocystis carinii* in human immunodeficiency virus negative patients: assessing risk with blood CD4+ T cell counts. *Clin Infect Dis* 1999, 29(5):1331-2
 73. Casanova-Cardiel L, Leibowitz MJ. Presence of *Pneumocystis carinii* DNA in pond water. *J Eukaryot Microbiol* 1997, 44:28S
 74. 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
75. Bartlett MS, Lee CH, Lu JJ, Bauer NL, Bettz JF, McLaughlin GL, et al. Pneumocystis carinii detected in air. J Eukaryot Microbiol 1994, 41:75S
 76. Latouche S, Totet A, Lacube P, Bolognini J, Nevez G, Roux P. Development of an RT-PCR on the heat shock protein 70 gene for viability detection of Pneumocystis carinii f. sp. hominis in patients with pneumocystosis and in air sample. J Eukaryot Microbiol 2001, 176S-7S
 77. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H.. Management and outcome patterns for adult pneumocystis carinii pneumonia, 1985 to 1995 : Comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. Chest 2000, 118:704-11
 78. Deteix P., Mojon M, Garin JP, lanc N, Revillard JP, Traeger J. Pneumopathies à pneumocystis carinii après transplantation rénale. Lyon medical 1974, 232 (13) : 37-47
 79. Hughes W.T, Khun S, Chaudhary S. Succesful prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med 1997, 297 : 1419-1426
 80. Fox et al. A prospective, randomized, double blinded study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation : clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora and the cost-benefit of prophylaxis. Am J Med 1990, 89:255-274
 81. Arend SM, Van't Wout JW. Prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in solid organ transplant recipients. As long as the pros outweigh the cons. Clin Infect Dis 1999, 28:247-9
 82. Higgins RM, Bloom SL, Hopkin JM, Morris PJ. The risks and benefits of low-dose cotrimoxazole prophylaxis for Pneumocystis carini pneumonia in renal transplantation. Transplantation 1989, 47:558-60
 83. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis Pneumonia in Immunocompromised Non-HIV-Infected Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Mayo Clin Proc 2007, 82(9):1052-1059
 84. . European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.1 Late infections. Pneumocystis carinii pneumonia. Nephrol Dial Transplant 2002, 17 Suppl 4:36-9
 85. No authors listed. Pneumocystis jiroveci (formerly Pneumocystis carinii). Am J Transplant 2004, 4 (Suppl 10): 135–141
 86. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H. Peripheral blood CD4+ T-lymphocyte counts during Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. Chest 2000, 118:712-20
 87. Sepkowitz KA, Brown AE, Armstrong D. Pneumocystis carinii pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk. Arch Intern Med 1995, 155:1125-8

88. Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 1992, 327(26):1853-60

89. Colby C, et al. . A prospective randomized trial comparing the toxicity and safety of atovaquone with thrimethoprim/sulfamethoxazole as Pneumocystis cariniipneumonia prophylaxis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1999, 24 : 897-902

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Schémas d'Immunosuppression utilisés dans le service.....	31
Tableau 2: Taux d'attaque de la PCP selon l'organe transplanté en l'absence de prophylaxie.....	43
Tableau 3: Signes et symptômes de la pneumocystose.....	45
Tableau 4: Comparaison de la présentation clinique de la pneumocystose chez les patients VIH et chez les patients non VIH.....	45
Tableau 5: Typage des souches de Pneumocystis.....	57
Tableau 6: Facteurs de risque de Pneumocystose.....	69
Tableau 7: Caractéristiques des patients ayant présenté une pneumocystose - Partie 1.....	96
Tableau 8: Caractéristiques des patients ayant présenté une pneumocystose - Partie 2.....	97
Tableau 9: Caractéristiques des patients ayant présenté une pneumocystose - Partie 3.....	98
Tableau 10: Caractéristiques des patients ayant présenté une pneumocystose - Partie 4.....	99

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Evolution du nombre de greffes rénales en France de 1987 à 2010.....	25
Figure 2: Survie globale des greffons en transplantation rénale.....	26
Figure 3: Survie des greffons selon la période de greffe en transplantation rénale.....	26
Figure 4: Evolution du nombre de greffes rénales à Nancy entre 1998 et 2009.....	27
Figure 5: Signaux de l'activation lymphocytaire.....	28
Figure 6: Chronologie des infections après transplantation rénale.....	36
Figure 7: Différentes formes de Pneumocystis en fonction du cycle.....	39
Figure 8: Cycle sexué et asexué du Pneumocystis.....	40
Figure 9: Radiographies de l'évolution péjorative d'une pneumocystose.....	46
Figure 10: Images scannographiques chez le même patient.....	46
Figure 11: Amas de P. jiroveci dans un LBA en examen direct, coloration de giemsa.....	48
Figure 12: Kystes de Pneumocystis jirovecii dans un liquide de LBA (immunofluorescence).....	48
Figure 13: Lieux d'habitation des patients en fonction du type de souche.....	58
Figure 14: Etude des rencontres des patients de la souche 2.....	60
Figure 15: Etude des rencontres des patients de la souche 1.....	63
Figure 16: Modèle animal de la transmission aérienne.....	75
Figure 17: Survenue de PCP chez des patients sous TMP-SMX vs pas de prophylaxie ou traitement non actif sur la PCP.....	79
Figure 18: Survenue de PCP sous prophylaxie quotidienne ou tri-hebdomadaire.....	80
Figure 19: Propositions d'indications de prophylaxie anti pneumocystose.....	81

ANNEXES

Patient	PAT	Sexe	Néphropathie Initiale	Antécédents	Immunisation	Greffe			Type de donneur
						date	N°	âge	
ASS	5	M	NIC	chirurgie des voies urinaires	0%	09/01/09	1ere	62	DC
BOU	2	F	HSF dépôts IgA	HTA, DII dyslipidémie, UGD goitre	B:50% T:97%	07/10/09	1ere	57	DC
CAM	6	M	indeterminée	HTA, TDR, cardiopathie hypertensive, lithiase vésiculaire, obésité, dyslipidémie, AOMI, TVP, goutte, gammapathie monoclonale, valvulopathie	B:99%	23/03/05	1ere	67	DC
DRU	3	M	indeterminée	HTA, DII, IDM, UGD, dyslipidémie, tabagisme	0%	02/03/10	1ere	66	DV (femme)
LAF	10	M	NIC sur uropathie	chirurgie des voies urinaires	anti HLA100%	29/03/10	2eme	33	DC
LAR	4	M	indeterminée	HTA, insuffisance coronarienne, dyslipidémie, diverticulose, anévrisme de l'aorte abdominale	0%	17/01/06	1ere	58	DC
PAR	1	F	Vasculaire	HTA, obésité, asthme, tabagisme sévère 2002	0%	13/10/09	1ere	55	DV (mari)
SAR	8	M	indeterminée	HTA, dyslipidémie, parathyroïdectomie	0%	27/10/09	1ere	59	DV (epoux)
SCH		M	Néphropathie à IgA	HTA, PR	0%	01/09/07	1ere	45	DC
TUR	9	M	NIC sur reflux	HTA, cardiopathie hypertensive, chirurgie urologique	B:99%	10/04/04	1ere	34	DC
WOL		M	NIC sur uropathie	hepatite C, AVC ischémique, parathyroïdectomie, néphrectomie	B:80% T:50%	31/07/07	3eme	44	DV (sœur)
ZAN	7	F	NIC sur uropathie	HTA, syndrome de Raynaud, zona	0%	12/06/09	1ere	60	DC

Tableau 7: Caractéristiques des patients ayant présenté une pneumocystose - Partie 1

	Infection		Délai en mois	Signes cliniques	Signes radiologiques	Diagnostic	
	Date	Age					
ASS	22/06/09	61,5	5,4	Hypoxie	syndrome alvéolo interstitiel	LBA	ED+
BOU	08/05/10	57,5	7	Dyspnée fébrile	RP: foyer base droite	LBA	?
CAM	10/08/09	71,2	53	Syndrome bronchitique, diarrhée	?	LBA	ED?
DRU	03/06/10	66	3,7	Dyspnée febrile	Aspect en verre dépoli	LBA	ED+
LAF	11/10/10	33,7	6,4	Dyspnée fébrile, hypoxie	Opacités interstitielles bilatérales	LBA	ED?
LAR	15/09/10	61,8	56	AEG, dyspnée chronique, toux nocturne	TDM : fibrose interstitielle bilatérale	LBA	ED+?
PAR	07/01/10	54,5	2,7	Dyspnée nocturne	RP : Aspect de PNC	LBA	ED+
SAR	19/02/10	59	3,7	Toux sèche, fièvre à 39°	RP :Syndrome interstitiel bilatéral	LBA	ED+
SCH	09/12/09	47	27	Syndrome grippal, dyspnée	RP : Pneumopathie bilatérale	LBA	ED- PCR+
TUR	05/10/10	39,7	78	DRA fébrile, hypoxie	RP : Syndrome interstitiel bilatéral	LBA	? (réa)
WOL	30/08/09	45,7	25	Dyspnée, toux sèche sans fièvre	RP : Syndrome interstitiel	expecto Colmar	ED+
ZAN	15/10/09	60	4	DRA	?	ECBC réanimation central	IF +

Tableau 8: Caractéristiques des patients ayant présenté une pneumocystose - Partie 2

	Immunosuppression			Nombre de lymphocytes/ mm ³	Rejet			Délai du traitement du rejet par rapport à la PCP
	Anticalcineurine	MMF	Corticoïde		Date	Type	Traitement	
ASS	Ciclo 100 x 2	1g x 2	5mg	1010	26/08/2009	Cellulaire I I a	bolus CC	2 mois après
BOU	FK 2,5mg x 2	Myfortic 540 x 2	5mg	420	08/11/2009	humoral	corticothérapie, EP, antiCD20	6 mois avant
CAM	FK 3mg x 2	MMF500mg x 2	5mg	150	01/04/2005	I I a	bolus cc et SAL	4 ans avant
DRU	FK 3mg x 2	Myfortic360 x 2	5mg	390	11/05/2010	pas de PBR	bolus CC	1 mois avant
LAF	FK 2,5 x 2	MMF1g x 2	5mg	250	non			
LAR	FK1mg x 2	MMF500mg x 2	5mg	1380	17/02/2006	I b	bolus CC	4 ans avant
PAR	Ciclo 125mg x 2	MMF 1,5g x 1	5mg	400	non			
SAR	Ciclo 75 x 2	MMF1g x 2	5mg	200	non			
SCH	Ciclo 75 x 2	MMF1g x 2	5mg	140	non			
TUR	Ciclo 125 x 2	MMF1g x 2	5mg	760	15/10/2004	I a	bolus CC	6 ans avant
WOL	Advagraf 2mg	Myfortic180 x 2	5mg	240	13/08/2007	humoral	corticothérapie, EP, antiCD20	2 ans avant
ZAN	FK1,5 x 2	MMF500mg x 2	5mg	130	06/08/2009	Cellulaire	SAL	2 mois avant

Tableau 9: Caractéristiques des patients ayant présenté une pneumocystose - Partie 3

	Infection à CMV			Hospitalisation en réa	
	Statut	Infection	Dates		IOT
ASS	D+/R+	oui	17/02/2009 et 26/6/09	non	
BOU	D+/R+	oui	6/11/09, 9/2/10 et 20/4/10	oui	oui
CAM	D+/R-	oui	2/12/05 et 10/08/09	oui	?
DRU	D+/R-	oui	25/01/2011	non	
LAF	D-/R-	non		oui	non
LAR	D+/R-	non		non	
PAR	D-/R+	oui	25/11/2009	non	
SAR	D+/R-	oui	04/03/2010	oui	?
SCH	D-/R-	non		oui	non
TUR	D+/R-	non		oui	non
WOL	D+/R+	non		non	
ZAN	D-/R+	oui	10/7/09, 15/10/09 et 11/01/10	oui	oui

Tableau 10: Caractéristiques des patients ayant présenté une pneumocystose - Partie 4

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'incidence de la pneumocystose (PCP) augmente chez les patients transplantés, à l'inverse des patients porteurs du VIH, survenant par petites épidémies. L'intensification de l'immunosuppression pourrait faire le lit de cette infection dont le mode de survenue fait débat.

Nous rapportons 13 observations de PCP chez des patients transplantés rénaux, réalisées entre juin 2009 et octobre 2010, étudiées sous l'angle clinique, immunologique, microbiologique et épidémiologique.

L'âge moyen est de 53 ans [33-67]. Le délai de survenue par rapport à la greffe s'étend de 2,7 à 78 mois. Tous les patients sont sous anticalcineurines, antimétabolites et corticoïdes. Le nombre de lymphocytes est inférieur à 500/mm³ dans 9 cas. Sept ont été traités pour un rejet aigu antérieurement à l'infection.

Une co-infection par le CMV est retrouvée dans 7 cas.

Les prélèvements microbiologiques réalisés ont permis le diagnostic de PCP sur l'examen direct ou la Polymérase Chain Reaction dans tous les cas. L'étude des souches par Multi-Locus Sequence Typing permet d'identifier deux souches responsables de l'ensemble des cas, en faveur d'une transmission inter-humaine.

L'analyse du parcours des patients établit une rencontre certaine pour 5 d'entre eux. L'existence de porteurs sains (autres patients ou soignants) ou une contamination par l'air ne peuvent être exclus, mais restent difficiles à démontrer.

L'indication et la durée de la prophylaxie, ou le mode de surveillance des patients à risque restent controversés. L'isolement respiratoire des patients traités doit rester la règle.

TITRE EN ANGLAIS

Pneumocystis pneumonia in renal transplant recipients, patients and transmission pattern.

THÈSE

Médecine spécialisée Néphrologie – Année 2011

MOTS CLEFS :

Pneumocystose, transplantation rénale, facteurs de risque, étude moléculaire, transmission inter humaine, prophylaxie.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex