

MISE AU POINT / UPDATE

Pneumocystose en réanimation chez le patient VIH et non-VIH

Pneumocystis pneumonia in critically ill patients

Alexis Maillard^{1*} • Asma Mabrouki¹ • Virginie Lemiale¹

Reçu le 13 juillet 2022 ; accepté le 25 mai 2023.

© SRLF 2023.

Résumé

La pneumocystose est une infection pulmonaire fréquente du patient immunodéprimé. En raison du nombre croissant de patients porteur d'une immunodépression non liée au VIH, la pneumocystose est maintenant plus fréquemment diagnostiquée chez des patients non infectés par le VIH en France. Le diagnostic doit donc être largement évoqué particulièrement en l'absence de prophylaxie chez des patients ayant un déficit lymphocytaire T. La difficulté diagnostique tient à l'impossibilité de cultiver ce champignon mais surtout à la faible charge fongique en dehors de l'infection par le VIH. Outre l'imagerie qui est souvent très évocatrice, le diagnostic repose le plus souvent sur un faisceau d'arguments microbiologiques utilisant notamment la PCR quantitative sur prélèvements respiratoires et le β -D-glucane sérique. L'interprétation des résultats de ces examens repose sur la probabilité diagnostique évaluée *a priori*. Le traitement antifongique de première ligne est l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole pendant 14 à 21 jours et doit être suivie d'une prophylaxie. En raison de l'immunodépression les risques de co-infections sont importants et doivent être recherchés à l'admission. La mortalité de la pneumocystose reste élevée chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH. Cette mise au point vise à aider le clinicien dans sa démarche diagnostique.

Mots-clés : pneumonie, immunodépression, *Pneumocystis jirovecii*

Abstract

Pneumocystis jirovecii pneumonia is one of the common pulmonary infections in immunocompromised patients. Due to an increasing number of patients with drug-induced immunosuppression or underlying disease such as solid organ transplantation or hematological malignancy, Pneumocystis pneumonia is more frequently diagnosed in non-HIV patients. The diagnosis should therefore be widely discussed, particularly in the lack of prophylaxis in patients with T-cell deficiency. The diagnosis remains difficult. In addition to CT-scan patterns, often very suggestive, the diagnosis is currently based on the results of serum β -D glucan or quantitative PJP PCR in respiratory samples. The results are discussed regarding the diagnostic probability, which must be assessed a priori.

Anti-fungal treatment includes, in the absence of contraindication, trimethoprim associated with sulfamethoxazole for 14 to 21 days. This treatment must be followed by prophylaxis. Due to immunosuppression, the risk of co-infection is high and should be assessed on admission. The mortality of HIV patients with pneumocystis has decreased drastically in the past years but remains high in non-HIV immunocompromised patients. This manuscript should help the clinician during the diagnostic approach.

Keywords: pneumonia, immunosuppression, *Pneumocystis jirovecii*

*Virginie Lemiale

AP-HP, Hôpital Saint-Louis

Service de réanimation médicale, Paris, France

✉ virginie.lemiale@aphp.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



Introduction

La pneumonie liée à *Pneumocystis jirovecii* (PJP) ou pneumocystose pulmonaire ne survient que chez le patient immunodéprimé. Cette infection opportuniste grave a largement émergé avec l'épidémie du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), dont elle constituait la première cause de mortalité avant l'introduction des thérapies antirétrovirales combinées en 1996 [1]. La PJP reste aujourd'hui en France la première infection opportuniste chez les patients infectés par le VIH. Par ailleurs, du fait de l'augmentation des patients vivants avec une immunodépression dans des pays à niveau de soins élevés – notamment patient vivant avec un cancer, un traitement immunosuppresseur ou une transplantation d'organe –, l'incidence de la PJP a fortement augmenté chez les patients non infectés par le VIH pour qui les complications respiratoires et la mortalité liées à cette infection, sont plus importantes [2–5]. Une étude épidémiologique récente portant sur l'ensemble des hospitalisations en Allemagne montrait une augmentation continue de l'incidence des PJP (+ 17 % entre 2014 et 2019) liée, en grande partie, à une augmentation de l'incidence chez les patients avec un cancer solide [2]. Le nombre de décès liés à la PJP augmentait parallèlement (+ 19,2 %) sur la même période. Dans cette étude les patients infectés par le VIH ne représentaient que 17 % des cas de pneumocystose. En France dans une vaste étude multicentrique incluant 2 106 patients avec une pneumocystose diagnostiquée entre 2012 et 2018, 81 % des cas survenaient chez des patients non infectés par le VIH. La mortalité de ces patients était supérieure à celle des patients VIH positif (21,9 % versus 5,4 % à un mois) [5]. Ainsi, actuellement la plupart des patients admis en réanimation en France pour une pneumocystose ne sont pas infectés par le VIH [3]. Il faut néanmoins garder à l'esprit que cette évolution épidémiologique est liée autant à la meilleure prise en charge de l'infection par le VIH qu'à l'émergence de nouvelles populations d'immunodéprimés et n'est pas transposable aux pays où l'incidence du VIH est la plus forte (notamment Afrique subsaharienne).

Si les facteurs de risque de PJP sont bien connus chez les patients infectés par le VIH et la prophylaxie bien codifiée [6], les facteurs de risque ont été moins étudiés en dehors du VIH et les recommandations de prophylaxie moins consensuelles. Ainsi, toute détresse respiratoire aiguë évoluant chez un sujet immunodéprimé doit faire évoquer la pneumocystose.

Le diagnostic de cette infection reste difficile en l'absence de culture possible du champignon, d'autant plus chez les patients non infectés par le VIH, chez qui la charge fongique est souvent plus faible [7]. Ce qui rend plus difficile la détection du PJP mais également

la différenciation entre une infection et une simple colonisation respiratoire.

Cette mise au point doit permettre au lecteur d'évoquer largement le diagnostic et de discuter les techniques diagnostiques et le traitement d'une pneumocystose en réanimation.

Quel type d'immunosuppression ?

Interaction champignon et cellules de l'immunité.

Le cycle de vie de *Pneumocystis* spp. est très mal connu car ce champignon n'a jamais pu être cultivé *in vitro*, et les études disponibles se basent donc sur des études *in vivo* humaines ou animales [8]. Chez l'homme, *Pneumocystis* spp se multiplie quasiment exclusivement au niveau des alvéoles pulmonaires et existe sous plusieurs formes au cours du cycle biologique : une forme kystique (qui génère des spores), une forme trophozoïte, adhérant à la paroi alvéolaire et particulièrement fréquente lors des PJP et une forme intermédiaire entre les formes trophozoïte et kystique, le sporocyte. Le champignon se fixe à l'épithélium alvéolaire (pneumocytes de type I ou II) mais n'entraîne pas, en lui-même, de lésion alvéolaire importante [9].

Chez le sujet immunocompétent, le premier contact avec *Pneumocystis* spp a généralement lieu dans l'enfance [10]. Le microorganisme peut être détecté transitoirement par PCR dans le liquide alvéolaire de sujet immunocompétent sans infection symptomatique [11]. Les premières cellules immunitaires en contact avec *Pneumocystis* spp. sont les macrophages alvéolaires. Le champignon est reconnu par les récepteurs à la surface des macrophages, notamment via le 1,3 β -glucane, composant majeur de la paroi fongique, reconnu par le récepteur Dectine-1. Les macrophages activés phagocytent les champignons et sécrètent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (notamment IL-8, TNF-alpha ou interféron-gamma) qui vont activer les cellules présentatrices d'antigènes et favoriser le recrutement lymphocytaire [12]. Chez les sujets immunocompétents, il se développe une réponse lymphocytaire qui met principalement en jeu les lymphocytes T-CD4, en coopération très étroite avec les lymphocytes B au sein de structures lymphoïdes tertiaires bronchiques induites par l'infection. Cette coopération entraîne une réponse macrophagique M2 qui permet une élimination rapide du *Pneumocystis* spp. sans entraîner de dommage tissulaire [13].

Chez les patients immunodéprimés, la réponse immunitaire, inadaptée, est souvent peu efficace et c'est la réaction inflammatoire excessive induite (et non le champignon en lui-même) qui est responsable des signes cliniques et de la détresse respiratoire. Par exemple,

les souris souffrant d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS), sans lymphocytes T ni B fonctionnels, développent des infections avec une forte charge fongique mais sans symptôme respiratoire. Si l'on réinjecte des lymphocytes T fonctionnels à ces souris, on induit alors une réaction inflammatoire majeure responsable du décès de l'animal avec un afflux important de macrophages, PNN et lymphocytes CD8 + au site de l'infection [9].

Immunodépression T : le patient VIH

L'infection VIH entraîne une altération du nombre et de la fonction des lymphocytes T CD4 +, mais également des macrophages, et reste une des maladies les plus pourvoyeuses de PJP. La pneumocystose a été historiquement la première infection retrouvée dans cette population et a mis en lumière le rôle crucial des lymphocytes T CD4 + dans le contrôle de l'infection [14]. Le risque est d'autant plus élevé que le nombre de lymphocytes T CD4 + est bas et en faible proportion. Ce risque augmente exponentiellement en dessous de 200 lymphocytes T CD4 +/mm³ en l'absence de traitement anti-rétroviral [15]. En effet, les anti-rétroviraux ont aussi un rôle majeur dans cette prévention : leur prise diminue de façon importante le risque de PJP, même pour les patients en dessous de 200 CD4/mm³ [17, 18]. Une prophylaxie est donc systématique pour les patients infectés par le VIH avec un taux de CD4 < 200/mm³ et 15 % des lymphocytes Totaux [16]. Cette prophylaxie peut être arrêtée en cas de charge virale indétectable confirmée à 3 mois et CD4 entre 100 et 200/mm³. Si elle est bien prise, la prophylaxie permet de réduire drastiquement l'incidence de PJP chez ces patients.

Quels autres déficits, quels médicaments sont les plus fréquemment associés au risque de PJP ?

Plusieurs catégories de déficit immunitaires associées à un risque élevé de pneumocystose, sont résumées dans la **Tableau 1**. Les plus fréquents en réanimation adulte sont les patients transplantés d'organe solide, les pathologies hématologiques malignes (notamment lymphoïdes dont la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes de Hodgkin, les lymphomes B mais surtout les hémopathies lymphoïdes T), les patients allogreffés de moelle osseuse, les tumeurs solides (particulièrement cancer du poumon et glioblastome) surtout en cas de prise de corticothérapie et les pathologies auto-immunes ou auto-inflammatoires, notamment les vascularites à ANCA (particulièrement la granulomatose avec poly-angéite) ou la périartérite noueuse [3, 19, 20]. Pour certaines pathologies les recommandations internationales préconisent une prophylaxie qui est habituellement poursuivie en réanimation : les transplantations d'organe,

particulièrement la transplantation rénale (au moins la première année post-transplantation mais souvent bien plus longtemps en fonction des épisodes de rejet), la granulomatose avec poly-angéite, l'allogreffe de moelle osseuse (particulièrement en cas de maladie du greffon contre l'hôte), les maladies lymphoprolifératives sous traitement. L'absence de prophylaxie chez ces patients doit faire évoquer le diagnostic devant une pneumonie interstitielle.

Il faut noter qu'en dehors de l'infection par le VIH, la corrélation entre le taux de lymphocytes T CD4 + et le risque de pneumocystose pulmonaire est beaucoup moins bien établie, même si la plupart des cas chez les patients transplantés surviennent pour des taux de lymphocytes T CD4 + < 300/mm³.

Plusieurs traitements sont susceptibles d'entraîner un risque de PJP et justifient le plus souvent une prophylaxie. La corticothérapie en est un des principaux. En effet, une dose importante (supérieure à 20 mg/j d'équivalent prednisone) et prolongée (plus de 3 semaines) est un facteur de risque majeur de PJP. En ce sens, une corticothérapie prolongée doit systématiquement faire discuter une prophylaxie anti-*Pneumocystis* avec un référent spécialiste.

D'autres traitements médicamenteux sont associés à un risque de PJP. On peut citer (par ordre décroissant de risque) : les chimiothérapies induisant une immunodépression T prolongée (notamment fludarabine, bendamustine), les anti-TNF α , les inhibiteurs de Bruton-Tyrosine-Kinase (comme l'ibrutinib), cyclophosphamide, le méthotrexate à forte dose, ou l'Idelalisib (inhibiteur de PI3k) [21]. En l'absence de prophylaxie, ces traitements doivent faire évoquer la PJP devant un patient ayant une pneumonie interstitielle.

Quelles différences cliniques entre patients VIH et non VIH ?

La présentation clinique d'une infection à *Pneumocystis* est avant tout une présentation respiratoire. Les signes le plus fréquemment retrouvés sont la toux (> 50 % des cas), la dyspnée (> 70 % des cas) et la fièvre (> 80 % des cas) [3]. Cependant cette triade est absente ou incomplète dans plus de la moitié des cas, quel que soit le statut VIH.

L'examen clinique respiratoire reste classiquement pauvre sans foyer de crépitation ni épanchement pleural. Il n'existe aucun signe extra-respiratoire en dehors d'autres pathologies associées. C'est principalement le contexte d'immunodépression et l'absence de signe clinique en faveur d'une pneumonie bactérienne chez un patient fébrile qui doit orienter le diagnostic [22].

Des différences cliniques existent entre les patients infectés par le VIH et les patients porteurs d'une autre

immunodépression : il s'agit principalement du délai entre les premiers signes respiratoires et le diagnostic qui est plus long chez les patients infectés par le VIH (de l'ordre de 21-30 jours *versus* 5-7 jours chez les patients VIH négatif), de la toux plus fréquente chez les patients infectés par le VIH alors que l'hypoxémie est plus marquée chez les patients VIH négatif [3, 22–25]. Une évolution plus rapide et une hypoxémie plus profonde chez le patient non VIH entraînent un risque plus élevé d'hospitalisation en réanimation [3].

Ces différences cliniques sont le reflet d'une physiopathologie différente de l'infection à *Pneumocystis spp* en fonction du statut VIH. En effet, chez les patients infectés par le VIH, la réaction inflammatoire reste faible avec un infiltrat de polynucléaires neutrophiles pauvre retrouvé sur le LBA [7]. Les signes cliniques apparaissent tardivement malgré une forte réplication fongique dans les alvéoles. Chez les patients non infectés par le VIH,

la durée des symptômes est plus courte et le tableau fréquemment plus sévère malgré une charge fongique moins importante mais associée à une réaction inflammatoire plus marquée [7]. Au sein des patients non VIH, il existe cependant des présentations différentes selon le type d'immunosuppression. Par exemple, dans une étude rétrospective récente, la présentation clinique des patients porteurs d'une leucémie lymphoïde chronique semblait plus proche de celle des patients infectés par le VIH que des patients transplantés d'organe solide [26].

Méthodes diagnostiques

Probabilité diagnostique

Le diagnostic de pneumocystose repose des signes clinico-radiologiques évocateurs. La première étape con-

Tableau 1 - Principales pathologies sous-jacentes et traitements associés à la pneumocystose (hors VIH)

<p>Pathologies hématologiques Leucémie lymphoïde chronique Leucémie aiguë lymphoïde Lymphome non Hodgkinien Lymphome de Hodgkin Myélome en cours de traitement Myélodysplasie</p>	<p>Transplantation d'organe Transplantation rénale Transplantation cardiaque ou pulmonaire Transplantation hépatique</p>
<p>Cancer solide Tumeur cérébrale sous corticothérapie Autres tumeur (poumon et sein) sous corticothérapie</p>	<p>Vascularites et maladie auto-immune Granulomatose avec polyangéite Périartérite noueuse Lupus érythémateux disséminé Dermatomyosites Poly-arthrite rhumatoïde Rectocolite hémorragique</p>
<p>Allogreffe de moelle osseuse</p>	<p>Traitement immunosupresseur Stéroïdes Anti-TNFα Anti-IL6 Anti-calcineurines Cyclophosphamide Ibrutinib Idelalisib Cytarabine, Vincristine, Fludarabine, Bendamustine, temozolomide, methotrexate, bleomycine, asparaginase</p>

En gras dans chaque sous-groupe, les causes pour lesquelles la prévalence est plus élevée.

siste à évaluer la probabilité clinique de pneumocystose soit par des éléments cliniques (Tableau 2) soit à l'aide d'un score (Tableau 3).

Chez les patients infectés par le VIH, les signes cliniques et radiologiques sont souvent évocateurs et la charge fongique est suffisamment importante pour permettre d'identifier les kystes à l'examen direct d'un prélèvement respiratoire. Actuellement, la pneumocystose reste la principale infection opportuniste des patients infectés par le VIH en France et en est le mode de révélation dans près de la moitié cas [27]. La sérologie VIH doit donc être réalisée en urgence (test de diagnostic rapide ou sérologie en urgence) chez un patient n'ayant pas d'immunodépression connue et se présentant avec des signes clinico-radiologiques évocateurs de pneumocystose [28].

Chez les patients non infectés par le VIH, le diagnostic est moins souvent évoqué [2, 5]. Un score diagnostique a récemment été construit et évalué dans une cohorte de patients d'hématologie dont la prévalence de pneumocystose était de 10 % (Tableau 3) [29]. L'objectif de ce score est de permettre d'évoquer le diagnostic chez des patients d'hématologie et d'établir une probabilité pré-test afin de guider la stratégie diagnostique pour

éliminer ou confirmer la suspicion. Un des principaux facteurs associés au diagnostic de pneumocystose est l'absence de prise effective de la prophylaxie (qu'elle soit ou non prescrite), qui doit être systématiquement recherchée. Par exemple dans une vaste étude française récente (> 80 % de patients séronégatifs pour le VIH), seuls 5,7 % des patients diagnostiqués avec pneumocystose recevaient une prophylaxie par cotrimoxazole [5].

Radiologique

La radiographie peut être très évocatrice mais l'examen le plus utile en cas de suspicion est le scanner thoracique. L'aspect radiologique le plus évocateur est la présence d'hyperdensités diffuses en verre dépoli, bilatérales et symétriques, prédominantes en péri-hilaire avec respect de l'espace sous-pleural. Présent chez plus de 90 % des patients, cet aspect n'est pas spécifique et peut aussi faire évoquer une infection virale [30, 31]. D'autres lésions scannographiques à type de nodules ou de consolidations, des kystes ou un aspect de crazy-paving sont plus rares mais peuvent y être associées, y compris sans co-infection retrouvée [30, 32]. La Figure 1 décrit les aspects scannographiques les plus typiques retrouvés.

Tableau 2 - Éléments d'orientation diagnostic devant une suspicion de pneumocystose chez un patient immunodéprimé.

	Probabilité clinique forte	Probabilité clinique modérée	Probabilité clinique faible
Patient VIH +	Pas de prophylaxie et CD4 + < 200/mm ³ Découverte de VIH Dyspnée depuis 15-20 < j Fièvre Radio de thorax : pneumonie interstitielle Scanner : verre dépoli bilatéral	VIH non contrôlé Dyspnée < 1 semaine Scanner thoracique : verre dépoli peu abondant ou associé à d'autres signes scannographiques	Prophylaxie par Bactrim prise par le patient Absence de fièvre TDM thorax : pas de verre dépoli
Patient VIH -	Pas de prophylaxie chez un patient sous immunosuppresseur ou corticothérapie au long cours Hémopathie lymphoïde Fièvre et signes respiratoires 5-7 j Toux sèche Hypoxémie profonde Fièvre modérée Radio de thorax et TDM : verre dépoli bilatéral	Prophylaxie autre que Bactrim Signes cliniques > 7 j Expectorations sales Choc septique TDM atteinte unilatérale, consolidation associée, atteinte pleurale	Prophylaxie par Bactrim prise par le patient Signe > 7-10 j Pas de fièvre Pas d'hypoxémie Signe extra-respiratoire TDM : atteinte focale, épanchement pleural

Microbiologique

Choix de l'examen à réaliser

Le diagnostic formel de PJP, repose sur l'identification microbiologique du champignon. Les prélèvements sur lesquels peuvent être réalisés la recherche de PJP sont les crachats induits [33], le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et le lavage buccal [34]. Le champignon se réplique dans les alvéoles et il existe un gradient de charge fongique entre le LBA, les crachats induits et le lavage buccal. Le choix de l'examen dépend du contexte clinique et de l'immunodépression sous-jacente.

En effet, la charge fongique chez un patient infecté par le VIH est généralement plus élevée que chez les patients avec une autre cause d'immunosuppression [7]. Ainsi chez les patients non infectés par le VIH, compte tenu de la charge fongique faible, la réalisation précoce d'un LBA sera privilégiée en cas de forte suspicion de pneumocystose. Une étude de 2010 chez 219 patients d'onco-hématologie hospitalisés pour une insuffisance respiratoire aiguë a montré que le LBA n'apportait pas en règle générale, de gain diagnostique, en dehors des patients pour lesquels une PJP était suspectée [35]. Le LBA permettait alors de raccourcir significativement le délai diagnostique d'environ 48h. À l'inverse, chez le patient infecté par le VIH chez qui la charge fongique est plus élevée, un crachat induit réalisé en première intention permettra souvent de confirmer le diagnostic. Ce crachat doit être réalisé après un aérosol de sérum salé hypertonique (3 %) à l'aide d'un kinésithérapeute (Figure 1).

Ainsi, la stratégie diagnostique ne sera pas identique pour prouver une pneumocystose chez un patient ayant une probabilité clinique élevée, ou pour l'éliminer chez un patient ayant une probabilité clinique faible (Figure 1).

Microbiologie

Le *Pneumocystis spp.* ne peut, à l'heure actuelle, être cultivé. Le diagnostic de certitude repose donc uniquement sur la mise en évidence du champignon (le plus souvent des kystes) à l'examen direct des prélèvements. Les colorations usuelles (Giemsa, bleu de toluidine, Gomori-grocott) ont été supplantées par l'immunofluorescence utilisant des anticorps anti-trophozoïtes ou anti-kystes, plus sensibles [1]. La spécificité diagnostique est très élevée mais la sensibilité, dépendante de la technique et de l'opérateur, reste faible. Ces techniques étant difficiles à réaliser, le diagnostic microbiologique repose de plus en plus des techniques de biologie moléculaire par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Néanmoins l'examen direct reste l'examen de référence.

Si la PCR quantitative (qPCR) s'est beaucoup développée ces dernières années et constitue aujourd'hui un outil de choix pour le diagnostic microbiologique,

Tableau 3 - Score pneumocystis (issu de [29])

Variable	
Âge	
< 50 ans	0
50-70 ans	- 1,5
>70 ans	- 2,5
Maladie lympho-proliférative	+ 2
Absence de prophylaxie	1
Délai depuis les 1 ^{er} symptômes respiratoires	
< 3 jours	0
3-5 jours	+ 3
> 5 jours	+ 3
État de choc septique	- 1,5
Pas de syndrome alvéolaire sur la radiographie de thorax	+ 2,5
Épanchement pleural	- 2
Un score > 3 est associé à une pneumocystose avec une sensibilité de 86,7 % (95 % CI, 66,7–100) et une spécificité de 67,7 % (95 % CI, 61,9–74,0). AUC de la cohorte de validation 0,83 (95 % CI, 0,73–0,93).	

son interprétation reste délicate [36]. En particulier, la distinction entre colonisation et infection reste difficile [37]. Elle dépend de la technique utilisée, du type de prélèvement et de la probabilité pré-test du diagnostic et du gold standard utilisé dans les études. Les différents kits de PCR utilisés sont difficilement comparables en termes de résultats bruts, et il ne semble pas y avoir de différence entre des PCR quantitatives locales ou commerciales [36]. En pratique, le résultat quantitatif (exprimé en *Cycle threshold*) est interprété selon deux seuils : une valeur négative excluant le diagnostic à 95 %, une valeur positive en faveur du diagnostic et une zone grise (entre les deux) où le tableau clinico-radiologique prend toute son importance. L'interprétation du résultat de la qPCR doit donc toujours se faire à l'aune de la probabilité pré-test.

L'interprétation du résultat doit aussi prendre en compte le type de prélèvement : La charge fongique étant plus importante dans le lavage bronchiolo-alvéolaire, les résultats de qPCR sur les crachats induits sont plus fréquemment négatifs. De ce fait, un crachat induit montrant une qPCR au-dessus du seuil de détec-

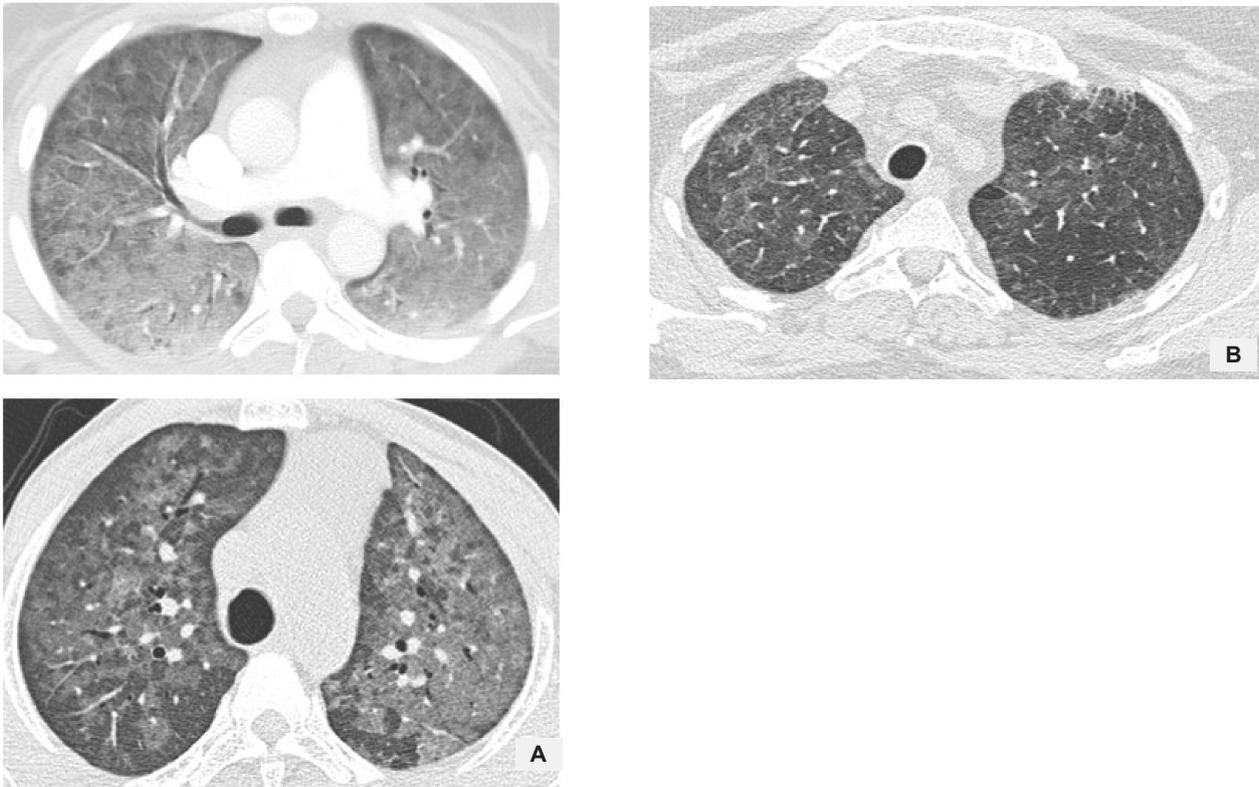


Figure 1 - Aspects les plus typiques de pneumocystose au scanner thoracique

A - Verre dépoli diffus avec respect de l'espace sous pleural

B - Crazy paving associant des plages de verre dépoli et un épaississement des septas

tion doit être pris en compte pour le diagnostic même avec une valeur basse. De la même façon, la charge fongique chez les patients infectés par le VIH étant plus importante que chez les patients avec une autre cause d'immunodépression, les résultats de la qPCR n'auront pas la même valeur chez un patient infecté ou non par le VIH [38]. Un résultat de qPCR négatif sur un crachat induit d'un patient infecté par le VIH aura par exemple une grande valeur prédictive négative.

Enfin, l'interprétation du résultat dépend de la technique de qPCR et du gène ciblé. Une discussion entre le clinicien et le laboratoire doit permettre de déterminer les seuils qui distinguent au mieux les colonisations et les infections [39].

Utilisation du β -D-glucane sanguin

Le β -D-glucane est un polysaccharide, composant principal de la paroi des principaux filamenteux et des levures. Il n'est donc pas spécifique de *Pneumocystis*.

Cependant la valeur prédictive négative du test en cas de suspicion de PJP en fait un outil majeur pour éliminer le diagnostic chez des patients à risque [40]. Plusieurs méta-analyses intégrant principalement des patients infectés par le VIH [41, 42], ont montré d'excellentes performances du β -D-glucane pour le diagnostic de pneumocystose dans cette population. Une méta-analyse plus récente a inclus 23 études publiées entre 1996 et 2019 utilisant les critères diagnostiques actuels de PJP (un résultat d'immunofluorescence ou une qPCR élevée associée des signes radio-cliniques compatibles) [43]. Cette étude retrouvait une meilleure sensibilité du β -D-glucane chez les patients infectés par le VIH par rapport aux patients VIH négatif (94 % [IC95 % 91 - 96] versus 86 % [IC95 % 78 - 91]) avec une spécificité similaire (environ 83 %). En conséquence, un test négatif aura une valeur prédictive négative importante surtout chez un patient dont la probabilité diagnostique pré-test est faible. En revanche la valeur prédictive négative est insuf-

fisante pour éliminer une PJP en cas de forte probabilité clinique, notamment chez les patients non infectés par le VIH. C'est donc un outil utile à une démarche non invasive chez des patients n'ayant pas tous les critères cliniques ou radiologiques de pneumocystose [43]. Mais sa spécificité reste limitée et il ne peut à lui seul faire le diagnostic de pneumocystose. Il faut aussi connaître quelques situations où le β -D-glucane peut être faussement positif : perfusion récente d'immunoglobuline ou d'albumine, hémodialyse avec des filtres contenant de la cellulose, certaines bactériémies notamment à bacille gram négatif, contact avec les compresses ou éponges chirurgicales. Par ailleurs, le β -D-glucane étant un marqueur pan-fongique aspécifique, il sera également élevé en cas d'autres infections fongiques invasives telles que les candidémies ou aspergilloses invasives.

L'un des points importants de la stratégie diagnostique, est qu'il est souvent difficile de faire la différence entre colonisation et infection chez les patients non infectés par le VIH. La colonisation par PJP est définie comme la détection par PCR du champignon sans symptôme respiratoire. Sa fréquence est élevée en cas d'immunosuppression [44]. Si la présence de kystes de PJP sur un prélèvement respiratoire, associée à un tableau

respiratoire compatible chez un sujet immunodéprimé signe le diagnostic de pneumocystose, la positivité de la qPCR doit être interprétée en fonction :

- De la pathologie responsable de l'immunodépression
- Du contexte clinique et radiologique
- De la quantification du PJP par la qPCR
- De la positivité du β -D-glucane, qui garde une bonne valeur prédictive négative.

Ces points sont résumés dans la **Figure 2**, adaptée des recommandations de l'ECIL.

Enfin, il faut garder à l'esprit que le traitement antibiotique n'affecte pas les performances diagnostiques de l'examen directe (avec coloration ou immunofluorescence) ni de la qPCR pendant les 3 premiers jours [45]. Ainsi toute suspicion diagnostique forte doit faire débiter un traitement curatif avant la réalisation du LBA et ce d'autant plus que le patient présente une atteinte respiratoire sévère.

Traitement

Antifongique

Le traitement de référence de la pneumocystose quel que soit le statut VIH, reste le triméthoprime (15–20 mg/

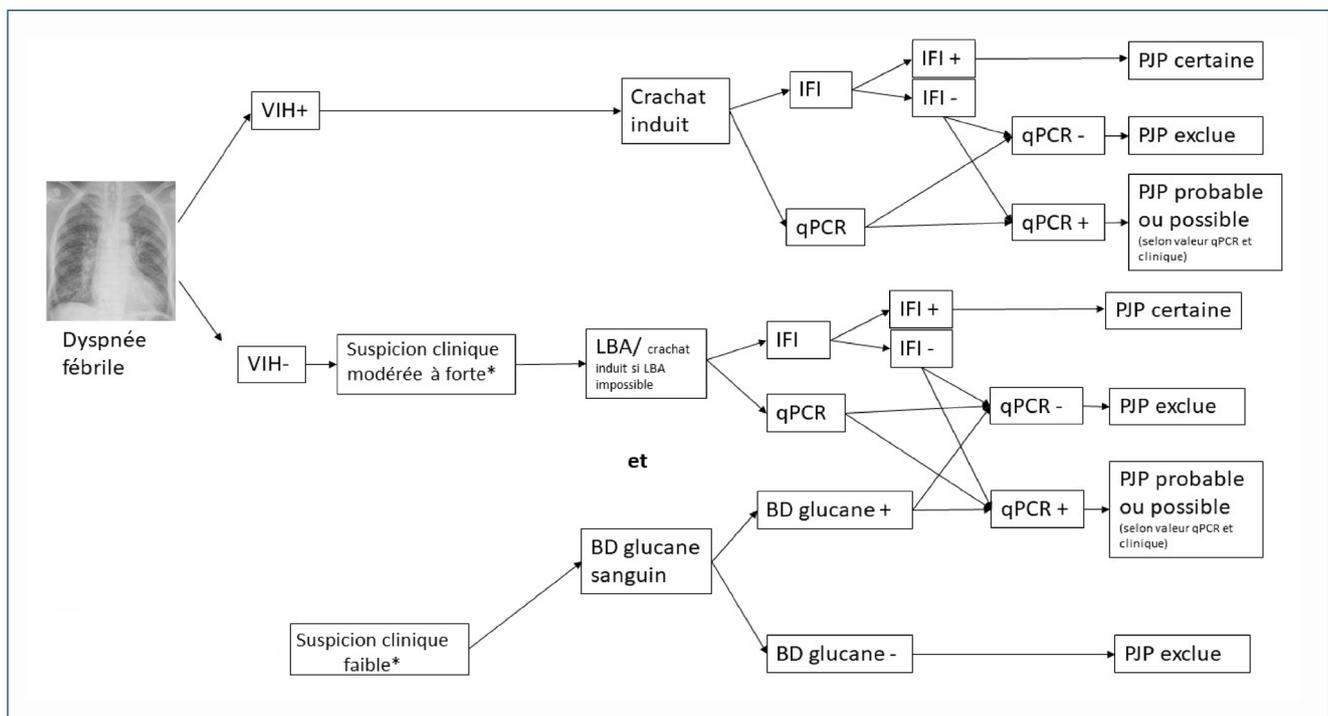


Figure 2 - Proposition d'algorithme diagnostique d'une pneumocystose chez un patient immunodéprimé

*Cf. **Tableau 2**.

IFI: immunofluorescence indirecte ; qPCR : PCR *Pneumocystis* quantitative ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; PJP : pneumonie à *Pneumocystis* *tirovecii*

Tableau 4 - Principaux traitements de la pneumocystose (adaptés de l'*European Conference on Infections in Leukaemia*)

Première ligne	TMP/SMX : 15–20 mg/kg (TMP) 75–100 mg/kg (SMX) par jour en 3 ou 4 administrations pour ≥ 14 jours Voie d'administration : IV ou PO
Traitement alternatif (contre-indication au TMP/SMX)	Pentamidine 4 mg/kg/jour en 1 administration Voie d'administration : IV ou PO À préférer en cas de PJP sévère
	Atovaquone 750 mg \times 2/jour Voie d'administration : PO À prendre avec un corps gras
	Primaquine 30 mg/day + Clindamycine 600 mg \times 3/jour Voie d'administration : IV ou PO pour la clindamycine, PO pour la primaquine À limiter aux formes non sévères de pneumocystose. Attention : éliminer un déficit en G6PD avant l'administration de primaquine
Traitement de seconde ligne (sauvetage)	TMP/SMX (15–20 mg/kg de TMP) + Caspofungine (50-70 mg/j) Voie d'administration : IV ou PO pour le TMP/SMX ; IV pour la Caspofungine
	Caspofungine (50-70 mg/j) seule

kg/jour) associé au sulfaméthoxazole (75–100 mg/kg/jour) IV pendant 14 à 21 jours en fonction de la sévérité initiale et de l'évolution clinique, suivi d'une prophylaxie par le même traitement pendant toute la durée de l'immunodépression [6, 46] (Tableau 4).

Le traitement doit être débuté sans délai en cas de forte probabilité diagnostique, sans attendre la confirmation microbiologique, et ce d'autant plus que l'atteinte respiratoire est sévère.

Les principaux effets secondaires du triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) sont les réactions allergiques (dont les toxidermies et néphrites immunoallergiques), la pancytopenie, une augmentation modérée et réversible de la créatinine et l'hyperkaliémie [47]. L'atteinte cutanée apparaît dans les 7-10 premiers jours et doit être surveillée car elle peut évoluer vers un syndrome de Lyell. Une toxidermie sévère contre-indique définitivement ce traitement. La pancytopenie peut être un problème majeur chez les patients sous traitement immunosuppresseur (notamment après transplantation d'organe solide ou allogreffe de moelle). Les alternatives existantes sont : la Primaquine (30 mg PO) + Clindamycine (600 mg \times 3/j

PO ou IV), la Pentamidine (4 mg/kg/j IV) dont le risque de complications associées est élevé (hypoglycémie sévère, allongement du QT, néphrotoxicité) ou l'Atovaquone (750 mg \times 2/j PO). Malgré sa toxicité, la Pentamidine sera préférée dans les formes sévères et il est recommandé de réserver l'Atovaquone ou la Primaquine + Clindamycine à des formes plus légères. En traitement de seconde ligne on pourra proposer une bithérapie par TMP/SMX (15–20 mg/kg/jour de TMP) associé à la Caspofungine (70 – 50 mg/jour) voire la Caspofungine seule [46].

L'efficacité du traitement par triméthoprime (15–20 mg/kg/jour) associé au Sulfaméthoxazole (75–100 mg/kg/jour) est quasi-constante. Il existe quelques cas décrits d'échecs cliniques [1], qui restent très rares et doivent faire évoquer un autre diagnostic. Il faut garder en tête qu'une dégradation clinique initiale transitoire est fréquente durant les 3 à 5 premiers jours et qu'il ne faut juger l'efficacité du traitement qu'après une semaine de traitement bien conduit. À ce moment, si un échec est suspecté, la recherche d'une co-infection est indispensable. Dans un travail français rétrospectif récemment publié ayant inclus 328 patients avec une pneumocystose (22,6 % de

patients infectés par le VIH), plus de 50 % des patients avaient un autre pathogène (viral, bactérien ou fongique) détectable dans le LBA au diagnostic. En particulier 23 % avaient une bactérie à un taux significatif et 24 % des patients avaient un CMV détectable [48]. Si malgré tout un échec du TMP/SMX est fortement suspecté, on pourra discuter des alternatives de seconde ligne (décrites plus haut) mais reposant sur un niveau de preuve très faible [49].

Traitement de la pathologie sous-jacente

Chez les patients infectés par le VIH, les traitements antirétroviraux, s'ils n'ont jamais été commencés, seront généralement mis en place de manière retardée (entre 5 et 14 jours après le début du traitement de la PJP). Ce début retardé permet de prendre le temps de rechercher d'autres infections ou des contre-indications à certaines molécules et d'éviter les aggravations paradoxales liées à la reconstitution immunitaire (Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire). Il convient néanmoins de ne pas retarder le début du traitement au-delà de 14 jours si possible. Une étude randomisée ancienne incluant 282 patients avec une infection opportuniste dont 63 % de PJP a montré un bénéfice au début précoce (< 14 jours) *versus* tardif (\geq 14 jours) du traitement antirétroviral, sur la mortalité ou la survenue d'un nouvel événement classant SIDA [50]. Néanmoins nous manquons d'études récentes et précises pour décider à ce jour, du début des antirétroviraux. Si le patient est déjà sous traitement, celui-ci est généralement poursuivi en tenant compte des interactions médicamenteuses et de la galénique administrable et absorbables chez des patients parfois intubés ou sous nutrition entérale.

Chez les patients non infectés par le VIH, il n'existe pas de recommandation concernant l'arrêt ou la poursuite du traitement immunosuppresseur. Le bénéfice-risque de l'arrêt d'un traitement doit être discuté avec le spécialiste en charge du patient.

Corticostéroïdes adjuvants

Pour les sujets infectés par le VIH, deux études de 1990 ont montré une diminution drastique de la morbi-mortalité lors de l'adjonction de corticostéroïdes au traitement antifongique chez les patients les plus sévères [51]. Une méta-analyse comprenant 6 études et réalisée en 2015 a confirmé ces résultats chez les patients infectés par le VIH [52]. La corticothérapie est donc indiquée en cas de PJP chez des patients infectés par le VIH si la PaO₂ au diagnostic est < 70 mmHg en air ambiant [53]. Elle doit être débutée au plus tard dans les 72h de l'introduction du traitement de la pneumocystose.

Chez les patients non infectés VIH, les résultats sont plus contradictoires. Les études réalisées sont toutes rétrospectives, les effectifs sont faibles, les définitions de la

sévérité de la pneumocystose sont variables (Tableau 5). De plus, le délai et les conditions d'administration des corticoïdes ne sont pas uniformes et ces études sont donc difficilement comparables. Néanmoins, les études les plus récentes, utilisant des méthodes d'ajustement par scores de propension, ne montraient pas de bénéfice de la corticothérapie en termes d'amélioration de l'état respiratoire, de diminution du risque d'intubation, de durée de séjour ou de mortalité. Une étude prospective chez les patients immunodéprimés non VIH est actuellement en cours au sein du Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie [54]. Cette étude, incluant tout patient immunodéprimé (maladie maligne solide ou hématologique, greffe d'organe ou traitement immunosuppresseur) avec un diagnostic de pneumocystose certain associé à une hypoxémie nécessitant plus de 3L/min d'oxygène au diagnostic, randomise les patients en 2 groupes (corticothérapie de 21 jours ou placebo en IV).

Surveillance

L'efficacité du traitement antifongique est évaluée par l'amélioration des signes cliniques qui doit apparaître dans les 8 jours du traitement [6, 46]. La réalisation de nouveaux tests microbiologiques n'est pas clairement décrite dans la littérature. La surveillance du β -D-glucane n'est pas recommandée [40] : le résultat peut rester positif longtemps même en cas de bonne réponse clinique [55].

Prise en charge de la défaillance respiratoire

Chez le patient immunodéprimé, la prise en charge symptomatique de l'insuffisance respiratoire aiguë reste controversée. Fondées sur des résultats d'études datant des années 2000, les recommandations préconisent l'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) dans l'insuffisance respiratoire aiguë des patients immunodéprimés [56]. Cependant, depuis 2015, plusieurs études ont réévalué la stratégie de prise en charge en incluant l'oxygène haut débit humidifié (OHD) comme nouveau mode d'oxygénation [57]. Il en ressort que si ces systèmes (VNI ou OHD) permettent de diminuer le risque d'intubation par rapport à l'oxygénation conventionnelles, ils ne permettent pas de diminuer la mortalité chez ces patients. Par ailleurs, l'intubation trop tardive, quelle que soit la stratégie d'oxygénation utilisée, est associée à une mortalité plus élevée [58]. La stratégie de prise en charge de la détresse respiratoire doit donc aussi prendre en compte les défaillances d'organes associées, l'étiologie de l'insuffisance respiratoire, la durée prévisible des besoins en oxygène.

En ce sens, les infections opportunistes comme la pneumocystose sont associées à un risque très élevé d'intubation [59]. La surveillance rapprochée en soins intensifs d'une insuffisance respiratoire aiguë liée à une

Tableau 5 - Études sur la corticothérapie adjuvante au cours de la pneumocystose chez les patients non VIH.

Étude (auteur année, journal)	Nb de patients	Durée d'inclusion (années)	Type de patients	Groupe stéroïde Nb de patients [mortalité]		Groupe sans stéroïdes Nb de patients (mortalité)
				> 1 mg/kg/j	< 1 mg/Kg/j	
Pareja (Chest 1998)	30	6	H, TS, trOS, TTIS	16 [44 %]	14 [36 %]	0
Delclaux (CID 1999)	31	12	H, TS, TTIS	23 [39 %]		8 [50 %]
Roblot (J infection 2003)	60	5	H	33 [45 %]		27 [18 %]
Bollé (Chest 2007)	56	7	H, TS, TTIS	21 [9,5 %]		38 (25,7 %)
Moon (AAC 2012)	88		H, TS, trOS, IR, TTIS	59 [30 %]		29 [34 %]
Lemiale (Resp Care 2013)	139	8	H, TS, trOS, IR, TTIS	28 [20 %]	51 [30 %]	24 [25 %]
Wieruszewski (Chest 2018)	323	10	H, TS, trOS, IR, TTIS	OR = 2,08 (0,89 to 4,87) NS PS OR = 2,56 (0,96 to 6,81)		
Assal (Plos One 2020)	133	11	H, TS	OR = 2,04 [1,02–4,09] p = 0,04 PS OR = 1,45 [0,7–3,04] p = 0,32		

H : hémopathie maligne ; TS : tumeur solide ; trOS : transplantation d'organe solide ; IR : comorbidité respiratoire ; TTIS : traitement immunosuppresseur

pneumocystose reste donc primordiale afin de ne pas retarder l'intubation.

Il existe un risque de pneumothorax, particulièrement lors de la ventilation mécanique. Ce risque était surtout élevé dans les années 2000, tant lié à la pneumonie qu'aux techniques de ventilation plus agressives qu'actuellement [60 61]. L'utilisation de l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) reste rare dans ce contexte. Si la question de l'indication se pose, elle soit être discutée avec les centres de référence en fonction de la pathologie sous-jacente, du délai par rapport au début du traitement et de l'existence d'une composante fibrosante [62].

Pronostic

Co-infections

Que ce soit ou non au cours de l'infection à VIH, la prévalence de co-infections bactériennes et/ou virales

est élevée au moment du diagnostic de PJP et ces co-infections doivent donc être recherchées. Notamment, chez le patient non infecté par le VIH, la co-infection respiratoire au cytomégalovirus (CMV) est retrouvée dans 30-40 % des cas [63]. Une co-infection CMV a récemment été rapportée comme un facteur indépendant de mortalité, notamment chez les sujets non infectés par le VIH [48].

Mortalité

La mortalité de la pneumocystose (cumulée en réanimation et hors réanimation) chez le patient infecté par le VIH est maintenant très inférieure à celle du patient non infecté par le VIH (27 % vs 4 % dans l'étude de Roux et col.) [3]. Les facteurs associés à la mortalité sont l'âge, le recours à la ventilation mécanique invasive, le délai diagnostic, l'existence de co-infections [3, 48].

Conclusion

Le diagnostic de pneumocystose en réanimation doit être évoqué lors d'une détresse respiratoire aiguë, chez les patients infectés par le VIH ou souffrant d'une autre cause d'immunosuppression. La confirmation microbiologique, indispensable, repose sur différents examens dont la valeur prédictive dépend de la probabilité clinique. Néanmoins, le traitement antibiotique est débuté dès la suspicion clinique en raison de la gravité de la maladie. La présentation clinique et l'évolution sont différentes entre les patients infectés ou non par le VIH. Les co-infections doivent être recherchées notamment lorsqu'une corticothérapie adjuvante est discutée.

Conflits d'intérêts

Virginie Lemiale déclare un financement pour un PHRCI sur une étude concernant la pneumocystose.

Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec le sujet traité.

Affiliations

¹Service de réanimation médicale

Hôpital Saint-Louis

1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France

Références

1. Thomas CF, Limper AH (2004) Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* 350(24):2487-98. DOI : 10.1056/nejmra032588
2. Kolbrink B, Scheikholeslami-Sabzewari J, et al. (2022) Evolving epidemiology of pneumocystis pneumonia: Findings from a longitudinal population-based study and a retrospective multi-center study in Germany. *The Lancet Regional Health - Europe.* 18:100400. DOI : 10.1016/j.lanpe.2022.100400
3. Roux A, Canet E, Valade S, et al. (2014) Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis.* 20:1490-7. DOI : 10.3201/eid2009.131668
4. Bienvenu AL, Traore K, Plekhanova I, et al. (2016) Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *International Journal of Infectious Diseases.* 46:11-7. DOI : 10.1016/j.ijid.2016.03.018
5. Bretagne S, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, et al. (2022) Active Surveillance Program to Increase Awareness on Invasive Fungal Diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018). *mBio.* 13:e0092022. DOI : 10.1128/mbio.00920-22
6. EACS (2021) European AIDS Clinical Society.
7. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ (1989) Pneumocystis carinii pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis.* 140(5):1204-9. DOI : 10.1164/ajrccm/140.5.1204
8. Krajicek BJ, Limper AH, Thomas CF (2008) Advances in the biology, pathogenesis and identification of Pneumocystis pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 14:228-34. DOI : 10.1097/mcp.0b013e3282f94abc
9. Wright TW, Gigliotti F, Finkelstein JN, et al (1999) Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of Pneumocystis carinii pneumonia. *J Clin Invest.* 104:1307-17. DOI : 10.1172/jci6688
10. Respalda N, Medrano FJ, Medrano AC, et al. (2004) High seroprevalence of Pneumocystis infection in Spanish children. *Clin Microbiol Infect.* 10(11):1029-31. DOI : 10.1111/j.1469-0691.2004.00974.x
11. Medrano FJ, Montes-Cano M, Conde M, et al. (2005) Pneumocystis jirovecii in General Population. *Emerg Infect Dis.* 11(2):245-50. DOI : 10.3201/eid1102.040487
12. Charpentier E, Ménard S, Marques C, et al (2021) Immune Response in Pneumocystis Infections According to the Host Immune System Status. *JoF.* 312021;7(8):625. DOI : 10.3390/jof7080625
13. Eddens T, Elsegeiny W, Garcia-Hernandez M de la L, et al. (2017) Pneumocystis-Driven Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue Formation Requires Th2 and Th17 Immunity. *Cell Rep.* 2017;18(13):3078-90. DOI : 10.1016/j.celrep.2017.03.016
14. Pneumocystis Pneumonia --- Los Angeles [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm
15. Phair J, Muñoz A, Detels R, et al (1990). The risk of Pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med.* 322:161-5. DOI : 10.1056/nejm199001183220304
16. CNS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. 2019.
17. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB (2011) Discontinuation of Pneumocystis jirovecii Pneumonia Prophylaxis with CD4 Count <200 Cells/ μ L and Virologic Suppression: A Systematic Review. Gregson A, éditeur. *PLoS ONE.* 6(12):e28570. DOI : 10.1371/journal.pone.0028570
18. Atkinson A, Zwahlen M, Barger D, et al (2021) Withholding Primary Pneumocystis Pneumonia Prophylaxis in Virologically Suppressed Patients With Human Immunodeficiency Virus: An Emulation of a Pragmatic Trial in COHERE. *Clin Infect Dis.* 73(2):195-202. DOI : 10.1093/cid/ciaa615
19. Magne D, Angoulvant A, Botterel F, et al. (2011) Pneumocystosis: a network survey in the Paris area 2003-2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 30(5):673-5. DOI : 10.1007/s10096-010-1139-0
20. Lagrou K, Chen S, Masur H, et al. (2021) Pneumocystis jirovecii Disease: Basis for the Revised EORTC/MSGERC Invasive Fungal Disease Definitions in Individuals Without Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 72(Suppl 2):S114-20. DOI : 10.1093/cid/ciaa1805
21. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. (2018) ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect.* 24 Suppl 2:S53-70. DOI : 10.1016/j.cmi.2018.02.009
22. Bollée G, Sarfati C, Thiéry G, et al. (2007) Clinical picture of Pneumocystis jirovecii pneumonia in cancer patients. *Chest.* 132(4):1305-10. DOI : 10.1378/chest.07-0223
23. Monnet X, Vidal-Petiot E, Osman D, et al. (2008) Critical care management and outcome of severe Pneumocystis pneumonia

- in patients with and without HIV infection. *Crit Care*. 12(1):R28. DOI : 10.1186/cc6806
24. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. (1984) Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med*. 100(5):663-71. DOI : 10.7326/0003-4819-100-5-663
25. Kato H, Samukawa S, Takahashi H, Nakajima H. (2019) Diagnosis and treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected or non-HIV-infected patients-difficulties in diagnosis and adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Chemother*. 25(11):920-4. DOI : 10.1016/j.jiac.2019.06.007
26. Burghi G, Biard L, Roux A, et al. (Characteristics and outcome according to underlying disease in non-AIDS patients with acute respiratory failure due to Pneumocystis pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 40(6):1191-1198. DOI : 10.1007/s10096-020-04118-w
27. Denis B, Guiguet M, de Castro N, et al. (2014) Critical importance of long-term adherence to care in HIV infected patients in the cART ERA: new insights from Pneumocystis jirovecii pneumonia cases over 2004-2011 in the FHDH-ANRS CO4 cohort. *PLoS One*. 2014;9(4):e94183. DOI : 10.1371/journal.pone.0094183
28. Barbier F, Bailly S, Schwebel C, et al. (2018) Correction to: Infection-related ventilator-associated complications in ICU patients colonised with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Intensive Care Med*. 44(7):1200-2. DOI : 10.1007/s00134-018-5277-7
29. Azoulay E, Roux A, Vincent F, et al. (2018) A Multivariable Prediction Model for Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Hematology Patients with Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 198(12):1519-26. DOI : 10.1164/rccm.201712-2452oc
30. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, et al. (2019) Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2019;29(11):6089-99. DOI : 10.1007/s00330-019-06235-3
31. Cereser L, Dallorto A, Candoni A, et al. (2019) Pneumocystis jirovecii pneumonia at chest High-resolution Computed Tomography (HRCT) in non-HIV immunocompromised patients: Spectrum of findings and mimickers. *Eur J Radiol*. 116:116-27. DOI : 10.1016/j.ejrad.2019.04.025
32. Schnell D, Mayaux J, Lambert J, et al. (2013) Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients. *Eur Respir J*. 42(2):435-43. DOI : 10.1183/09031936.00122512
33. Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al (2002) Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J*. 20(4):982-9. DOI : 10.1183/09031936.02.01372002
34. Fischer S, Gill VJ, Kovacs J, et al. (2001) The use of oral washes to diagnose Pneumocystis carinii pneumonia: a blinded prospective study using a polymerase chain reaction-based detection system. *J Infect Dis*. 184(11):1485-8. DOI : 10.1086/324520
35. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, et al. (2010) Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 182(8):1038-46. DOI : 10.1164/rccm.201001-0018oc
36. Gits-Muselli M, White PL, Mengoli C, et al. (2020) The Fungal PCR Initiative's evaluation of in-house and commercial Pneumocystis jirovecii qPCR assays: Toward a standard for a diagnostics assay. *Medical Mycology*. 58(6):779-88. DOI : 10.1093/mmy/myz115
37. Alanio A, Desoubeaux G, Sarfati C, et al. (2011) Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active Pneumocystis jirovecii pneumonia and colonization in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 17(10):1531-7. DOI : 10.1111/j.1469-0691.2010.03400.x
38. Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, et al. (2014) Diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. *J Clin Microbiol*. 52(9):3370-6. DOI : 10.1128/jcm.01480-14
39. Maillet M, Maubon D, Brion JP, et al. (2014) Pneumocystis jirovecii (Pj) quantitative PCR to differentiate Pj pneumonia from Pj colonization in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 33(3):331-6. DOI : 10.1007/s10096-013-1960-3
40. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K, et al. (2016) ECIL guidelines for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 71(9):2386-96. DOI : 10.1093/jac/dkw156
41. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. (2012) Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for pneumocystis jirovecii pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 50(1):7-15. DOI : 10.1128/jcm.05267-11
42. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, et al (2013) Accuracy of β -D-glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 19(1):39-49. DOI : 10.1111/j.1469-0691.2011.03760.x
43. Del Corpo O, Butler-Laporte G, Sheppard DC, et al (2020). Diagnostic accuracy of serum (1-3)- β -D-glucan for Pneumocystis jirovecii pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 26(9):1137-43. DOI : 10.1016/j.cmi.2020.05.024
44. Morris A, Norris KA (2012) Colonization by Pneumocystis jirovecii and Its Role in Disease. *Clin Microbiol Rev*. 25(2):297-317. DOI : 10.1128/cmr.00013-12
45. Choi JS, Lee SH, Leem AY, et al. (2018) Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) PCR-negative conversion predicts prognosis of HIV-negative patients with PCP and acute respiratory failure. *PLoS One*. 13(10):e0206231. DOI : 10.1371/journal.pone.0206231
46. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al (2016) ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 71(9):2397-404. DOI : 10.1093/jac/dkw157
47. Masters PA, O'Bryan TA, et al (2003). Trimethoprim-Sulfamethoxazole Revisited. *Arch Intern Med*. 163(4):402. DOI : 10.1001/archinte.163.4.402
48. Lécuyer R, Issa N, Tessoulin B, et al. (2022) Epidemiology and Clinical Impact of Respiratory Coinfections at Diagnosis of Pneumocystis jirovecii Pneumonia. *J Infect Dis*. 2022;225(5):868-80. DOI : 10.1093/infdis/jiab460
49. McDonald EG, Butler-Laporte G, Del Corpo O, et al (2021) On the Treatment of Pneumocystis jirovecii Pneumonia: Current Practice Based on Outdated Evidence. *Open Forum Infect Dis*. 8(12):ofab545. DOI : 10.1093/ofid/ofab545
50. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. (2009) Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 4(5):e5575. DOI : 10.1371/journal.pone.0005575

51. Carmona EM, Limper AH (2011) Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Ther Adv Respir Dis*. 5(1):41-59. DOI : 10.1177/1753465810380102
52. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al (2015). Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. (4):CD006150. DOI : 10.1002/14651858.cd006150.pub2
53. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
54. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020) Intérêt de la corticothérapie Dans la *Pneumocystose Grave* du Patient immunodéprimé Non VIH. Essai Prospectif Multicentrique Randomisé Contrôlé : PIC [Internet]. clinicaltrials.gov; [cité 3 nov 2022]. Report No.: NCT02944045. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02944045>
55. Matsumura Y, Ito Y, Yamamoto M, et al. (2014) *Pneumocystis* polymerase chain reaction and blood (1→3)-β-D-glucan assays to predict survival with suspected *Pneumocystis jirovecii pneumonia*. *J Infect Chemother*. 20(2):109-14. DOI : 10.1016/j.jiac.2013.09.004
56. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 50(2). DOI : 10.1183/13993003.02426-2016
57. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. (2018) Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 320(20):2099-107. DOI : 10.1001/jama.2018.14282
58. Dumas G, Lemiale V, Rathi N, et al. (2021) Survival in Immunocompromised Patients Ultimately Requiring Invasive Mechanical Ventilation: A Pooled Individual Patient Data Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 204(2):187-196. DOI : 10.1164/rccm.202009-3575oc
59. De Jong A, Calvet L, Lemiale V, et al. (2018) The challenge of avoiding intubation in immunocompromised patients with acute respiratory failure. *Expert Rev Respir Med*. 12(10):867-80. DOI : 10.1080/17476348.2018.1511430
60. Boonsarngsuk V, Sirilak S, Kiatboonsri S (2009) Acute respiratory failure due to *Pneumocystis pneumonia*: outcome and prognostic factors. *International Journal of Infectious Diseases*. 13(1):59-66. DOI : 10.1016/j.ijid.2008.03.027
61. Chow C, Templeton PA, White CS (1993) Lung cysts associated with *Pneumocystis carinii pneumonia*: radiographic characteristics, natural history, and complications. *AJR Am J Roentgenol*. 161(3):527-31. DOI : 10.2214/ajr.161.3.8352098
62. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 378(21):1965-75. DOI : 10.1056/nejmoa1800385
63. Song JU, Suh GY, Park HY, et al (2012) Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med*. 38(9):1505-13. DOI : 10.1007/s00134-012-2594-0