

Suspicion de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

## Est-il utile de doser le taux de (1→3)-β-D-Glucan sérique?

Dr méd. Sara I. Gironda Cuéllar<sup>a</sup>, PD Dr méd. Frédéric Lamoth<sup>b</sup>, Dr méd. Alexandra Schneider<sup>a</sup>

Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

<sup>a</sup> Service de médecine interne; <sup>b</sup> Service de maladies infectieuses

## Description du cas

Une patiente de 50 ans est hospitalisée dans un contexte d'état fébrile, dyspnée et toux non productive, évoluant depuis une semaine. Elle souffre d'un carcinome canalaire invasif du sein métastatique (pulmonaire, pleural, osseux, cérébral et hépatique) évoluant depuis 2006. Elle est actuellement sous traitement de chimiothérapie palliative par gemcitabine et dexaméthasone 0,5 mg par jour.

A son admission, elle présente des signes de détresse respiratoire avec une désaturation (fréquence respiratoire 24/min, saturation 77% à l'air ambiant) et des râles fins bi-basaux. Une hypoxémie est constatée à la gazométrie d'admission (FiO<sub>2</sub> 60%, pH 7,48 [norme: 7,35–7,45], paO<sub>2</sub> 75 mm Hg [norme: 73–103], paCO<sub>2</sub> 35 mm Hg [norme: 35–45], bicarbonate 25 mmol/l [norme: 22–26], lactates 1,28 mmol/l [norme: 0,63–2,44]). Le bilan sanguin montre un syndrome inflammatoire avec une protéine C réactive à 186 mg/l (norme: <10) et une leucocytose à 9,7 G/l (norme: 4–10) dont 7,76 G/l de neutrophiles (norme: 1,8–7,5), 0,97 G/l de lymphocytes (norme: 1,5–4), 0,68 G/l de monocytes (norme: 0,2–0,8) et 0,19 G/l éosinophiles (norme: 0,05–0,3). Un scanner thoracique ne montre pas d'embolie pulmonaire mais des infiltrats bilatéraux en verre dépoli associés à des épaississements des septas interlobulaires (fig. 1).

Vous trouverez l'éditorial relatif à cet article à la page 373 de ce numéro.



Sara I. Gironda Cuéllar

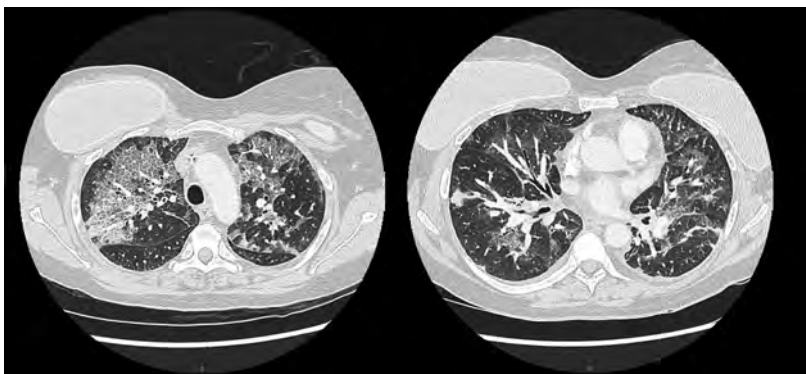


Figure 1: Scanner thoracique (coupes axiales) montrant des infiltrats bilatéraux en verre dépoli.

A ce stade, une pneumopathie à *Pneumocystis (P.) jirovecii* est suspectée. Une antibiothérapie par triméthoprime/sulfaméthoxazole haute dose est débutée et sa corticothérapie est majorée (80 mg de prednisone par jour). La ceftriaxone et la clarithromycine sont également administrées pour couvrir une éventuelle pneumonie communautaire ou à germes atypiques. Le diagnostic différentiel comprend aussi une progression de la maladie oncologique, avec un marqueur tumoral CA 15–3 passant de 1218 kU/l à 4068 kU/l (norme: <30) en deux mois d'intervalle. Une bronchoscopie à but diagnostique est jugée trop risquée dans le contexte clinique sans considérer une éventuelle intubation. Le bilan sanguin est alors complété par un dosage du (1→3)-β-D-Glucan (BDG) sérique à 11 pg/ml (norme: <60, zone grise 60–79, positif ≥80).

Question: Devant ce résultat de (1→3)-β-D-Glucan (BDG), quelle est l'affirmation la plus correcte?

- Ce résultat de BDG n'est pas interprétable et un deuxième prélèvement est nécessaire avant d'affirmer ou d'infirmer une infection à *P. jirovecii*.
- Ce résultat rend une infection à *P. jirovecii* peu probable, nous permettant de stopper le traitement de triméthoprime/sulfaméthoxazole et de prednisone.
- Cette valeur de BDG ne peut être interprétée en l'absence d'une bronchoscopie avec recherche directe de *P. jirovecii* dans un échantillon respiratoire.
- Le dosage de BDG est inutile dans ce cas de figure.

## Réponse

La réponse correcte est b.

## Discussion

*P. jirovecii* est un champignon ascomycète à réservoir humain et pouvant être colonisant dans les voies aériennes. La pneumonie à *P. jirovecii* est une maladie opportuniste touchant des patients immunodéprimés (infection VIH, hémopathies malignes, cancers d'organes solides, corticothérapie au long cours ou autre traitement immunosuppresseur). Les symptômes sont

peu spécifiques, tels qu'une toux non productive, une dyspnée et de la fièvre, et rendent son diagnostic difficile. Le début des symptômes peut être insidieux, particulièrement chez des patients infectés par le VIH, ou abrupt. Au scanner, des infiltrats interstitiels bilatéraux diffus avec verre dépoli, progressant vers des condensations sont un argument en faveur d'une infection à *P. jirovecii*. La présence de facteurs de risque chez l'hôte et une imagerie évocatrice orientent souvent vers le début d'un traitement empirique. Cette pathologie est moins étudiée chez les sujets non-VIH ce qui contribue à la difficulté diagnostic chez ces populations. La certitude d'un diagnostic repose sur des examens microscopiques utilisant des teintures classiques ou des anticorps monoclonaux détectés par immunofluorescence. Ces analyses se font sur des expectorations simples ou induites, des prélèvements du lavage broncho alvéolaire (LBA) obtenus par bronchoscopie, ou des biopsies pulmonaires. Leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité très limitée. Récemment, des analyses moléculaires par PCR ont été développées. Effectuées sur le LBA, elles sont considérées comme très sensibles, mais peu spécifiques. Sur des prélèvements d'expectorations induites ou de frottis nasopharyngés, leur sensibilité est moins bonne. Notez que des prélèvements d'expectoration de bonne qualité ne sont pas toujours réalisables et qu'il peut exister des contre-indications à effectuer une bronchoscopie (état clinique, comorbidités). Par conséquent, il est utile de pouvoir s'appuyer sur des marqueurs sériques pour poser le diagnostic. Un de ces marqueurs est le BDG [1, 2].

Le BDG est le composant majeur de la paroi du kyste du *P. jirovecii* et de la paroi de la plupart des autres espèces fongiques (ex.: *Candida* spp., *Aspergillus* spp.), à l'exception notable des *Mucorales* et de certains basidiomycètes (ex.: *Cryptococcus* spp.). Ce polysaccharide permet de stabiliser la paroi cellulaire et provoque en partie la réponse inflammatoire dans l'hôte infecté. Cette réaction inflammatoire, médié par des interactions complexes entre les lymphocytes T CD4, les macrophages alvéolaires et les neutrophiles, est à l'origine de la destruction alvéolaire diffuse qui va occasionner une altération dans l'échange gazeux et conduire à une défaillance respiratoire. Le *P. jirovecii* existe sous deux formes dans son cycle vital, les formes trophiques et les kystes. Les formes trophiques s'attachent à l'endothélium, provoquant ainsi l'infection, et stimulent la formation des kystes. Dans ce processus, le BDG est libéré dans la circulation sous forme soluble constituant le principe du test de laboratoire. Les kystes prolifèrent, puis libèrent de nouvelles formes trophiques [1, 3].

À l'Institut de Microbiologie du CHUV, nous dosons le BDG avec le test Fungitell® (Associates of Cape Cod, MA, USA) qui est réalisé par série de 20 prélèvements et est facturé 29 CHF par analyse. Ce test permet de détecter des agrégats de BDG libérés dans la circulation par spectrophotométrie. Le prélèvement sanguin s'effectue dans un tube stérile de sérum et peut être conservé, selon le mode d'emploi du fabricant, entre 2 et 8 °C pour être utilisé dans les 2 heures suivant le prélèvement. Pour une utilisation jusqu'à 20 jours, il peut être congelé à -20°C. Le test doit être réalisé dans un environnement propre en évitant le contact avec l'eau, la poussière, les vêtements et la peau en utilisant des gants, ceci avant la date d'expiration des réactifs. L'interprétation du résultat se fait suivant les normes du fournisseur: le test est négatif s'il est inférieur à 60 pg/ml, dans la zone grise entre 60 et 79 pg/ml et positif s'il est supérieur ou égal à 80 pg/ml [3].

La performance du test BDG sérique pour le diagnostic de pneumonie à *P. jirovecii* a été étudiée principalement chez les patients infectés par le VIH. Toutes populations confondues, la sensibilité de ce test est de 90–95% et la spécificité de 80–85% [2]. Selon la méta-analyse de Wei-Jie Li et al., la sensibilité est plus élevée chez les patients infectés par le VIH (92%) que chez les patients immunodéprimés par d'autres raisons (85%) [5]. Ceci pourrait être expliqué par la plus importante charge fongique chez les patients souffrant du VIH, conséquence d'un compte plus bas de lymphocytes T CD4 [1, 2]. En considérant la valeur de 80 pg/ml comme limite inférieure positive, la valeur prédictive positive du test est de 86,7% et la valeur prédictive négative est de 97,1% [3].

Lorsqu'une analyse microbiologique directe sur un prélèvement respiratoire n'est pas possible, un dosage du BDG permet souvent d'écarter une infection à *P. jirovecii* chez un patient VIH positif au vu de sa haute sensibilité dans cette population [5]. Étant donné une sensibilité un peu moins bonne dans les autres populations, il est d'autant plus important de tenir compte de la probabilité pré-test. En effet, l'hypothèse d'une infection à *P. jirovecii* pourra être écartée par un résultat BDG négatif chez les patients ayant une probabilité pré-test faible à modérée [4]. Lors d'une probabilité pré-test élevée, ce même résultat négatif devra être pondéré par les autres éléments que sont la présentation clinique et l'imagerie à disposition. Ceci est vrai en particulier dans les phases initiales de la maladie avec une moindre concentration des formes kystiques, principale source de BDG, pouvant être à l'origine de faux négatifs. [2].

Vu le caractère fongique non-spécifique de ce marqueur, un résultat positif doit motiver des examens complémentaires, afin d'identifier le pathogène responsable

## Correspondance:

Dr méd.

Sara I. Girona Cuellar  
Département universitaire  
de médecine et santé  
communautaires  
Centre hospitalier  
universitaire vaudois  
CH-1011 Lausanne  
sara.girona-cuellar[at]  
chuv.ch

et/ou exclure un faux positif dus à des contaminations pré ou per analytiques. Bien que des études aient observé un taux de BDG plus élevé pour les infections à *P. jirovecii* comparées aux autres infections fongiques, notamment l'aspergillose, le manque de données ne permet pas de fixer un seuil afin de séparer ces deux catégories [3, 5].

Les faux positifs sont favorisés par l'utilisation de membranes de cellulose pour l'hémodialyse, l'application de certains gazes ou éponges chirurgicales contenant du glucane, l'administration des produits sanguins fractionnés (albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines ou plasma frais), la présence de bactériémies à bactéries gram-négatives et gram-positives (principalement *Escherichia coli*, *Pseudomonas* ou *Streptococcus*), l'utilisation de certains antimicrobiens (amoxicilline-clavulanique, p. ex.), ainsi que la présence d'une défaillance rénale ou d'une mucite sévère. Des taux élevés de triglycérides ou bilirubine, ainsi qu'un prélèvement hémolysé peuvent affecter la validité du résultat [3, 4].

La cinétique d'évolution des BDG sériques est peu connue, raison pour laquelle son dosage n'est actuellement pas préconisé pour monitorer la réponse thérapeutique.

En ce qui concerne la patiente décrite dans la vignette, l'état clinique et respiratoire n'a pas permis d'effectuer une bronchoscopie pour des prélèvements. Après ré-

ception du résultat négatif pour le BDG, vu la bonne valeur prédictive négative du test, une probabilité pré-test moyenne (immunosuppression modérée, présentation clinique lentement progressive sur une semaine) et la présence d'autres hypothèses diagnostics plus probable (évolution de la maladie oncologique, infection bactérienne), il est décidé de stopper le traitement de triméthoprime/sulfaméthoxazole et de prednisone. Les hémocultures et la culture d'expectoration sont stériles. Le panel des virus respiratoires par PCR est négatif, ainsi que les antigènes urinaires pour *Legionella pneumophila* et *Streptococcus pneumoniae*. Malgré des mesures de soutien, l'évolution respiratoire est défavorable et la patiente décède 8 jours après son admission. L'autopsie révèle des lésions métastatiques pulmonaires de son carcinome mammaire, une lymphangite carcinomateuse pulmonaire bilatérale sévère et des foyers de bronchopneumonie d'âge variable au lobe supérieur droit, ce qui rend l'hypothèse d'une progression de la maladie oncologique avec composante de surinfection bactérienne la plus probable.

**Remerciement**

Les auteurs remercient le service de radiologie du CHUV qui a réalisé les images scanographiques de la figure 1.

**Disclosure statement**

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

**Références**

- 1 Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 2004;350:2487–98.
- 2 White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. Expert Review of Anti-infective Therapy 2017;15(5):435–47.
- 3 Tran T, Beal SG. Application of the 1,3-b-D-Glucan (Fungitell) Assay in the diagnosis of invasive fungal infections. Arch Pathol Lab Med 2016;140(2):181–5.
- 4 Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, et al. Accuracy of b-D-Glucan for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2013;19(1):39–49.
- 5 Li WJ, Guo YL, Liu TJ, et al. Diagnosis of pneumocystis pneumonia using serum (1–3)-b-D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. J Thorac Dis 2015;7(12):2214–25.

**Messages principaux**

- Le (1→3)-β-D-Glucan (BDG) constitue à l'heure actuelle une aide valide au diagnostic de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, surtout lorsqu'une bronchoscopie n'est pas réalisable.
- Un résultat négatif a, en général, une bonne valeur prédictive négative. Cependant, en cas de probabilité pré-test élevée et notamment dans la population non atteinte du VIH, il ne permet pas d'exclure une infection à ce pathogène, surtout au stade initial de l'infection, et doit être pondéré par les autres éléments diagnostiques à disposition.