

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1578

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Lauriane BOISSEAU

le 09 SEPTEMBRE 2022

PNEUMOCYTOSE ET DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF
CHEZ LE NOURRISSON

Directrice de thèse : Pr Marlène PASQUET
Co-directrice de thèse : Dr Géraldine LABOURET

JURY

Monsieur le Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL	Président
Madame le Professeur Marlène PASQUET	Assesseur
Madame le Docteur Géraldine LABOURET	Assesseur
Monsieur le Docteur Emmanuel TREINER	Assesseur
Madame le Docteur Marie-Catherine RENOUX	Suppléante



FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire Associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Huques
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRET Bertrand
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel
Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVALD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétiq	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chr. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chr. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SÔL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale
M. MESTHÉ Pierre
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeurs Associés

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme BOURGEOIS Odile
M. BOYER Pierre
M. CHICOULAA Bruno
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. PIPONNIER David
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDI Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétiq ue	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétiq ue	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLJEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétiq ue
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		
M.C.U. Médecine générale			
M. BISMUTH Michel			
M. BRILLAC Thierry			
Mme DUPOUY Julie			
M. ESCOURROU Emile			

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale	
M. BIREBENT Jordan	
Mme BOUSSIER Nathalie	
Mme FREYENS Anne	
Mme LATROUS Leila	
Mme PUECH Manielle	

Serment d'Hippocrate

«Au moment d'être admis(e) 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 leur 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.»

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier l'ensemble de mon jury ainsi que les personnes ayant participé à cette thèse.

Monsieur Martin-Blondel, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury, et ce bien que vous ne me connaissiez pas. Merci d'y apporter votre expérience.

Marlène, Géraldine, vous avoir comme directrices de thèse a permis d'enrichir de façon indéniable ce travail. Avoir vos expériences complémentaires de pneumopédiatre et immunopédiatre était un vrai atout.

Marlène, merci de m'avoir proposé ce sujet sur lequel j'ai beaucoup apprécié travailler. Merci pour ton dynamisme, ton enthousiasme ainsi que ton implication, auprès des internes et des étudiants.

Géraldine, tu étais là à mes débuts d'internat. Merci pour ta bienveillance et ta disponibilité. Même si j'ai finalement choisi une autre voie, la pneumopédiatrie aura toujours une place particulière pour moi.

Monsieur Treiner, merci d'avoir participé à cette thèse en apportant votre expérience d'immunologiste. Merci également d'avoir accepté de prendre place dans ce jury.

Madame Renoux, merci pour votre contribution à la partie pneumologique de ma thèse ainsi que pour votre chaleureux accueil à Montpellier.

Monsieur Jeziorski, merci d'avoir pris de votre temps pour l'analyse des données montpelliéraines ainsi que pour vos conseils.

Madame Munzer, merci pour votre précieuse collaboration. Votre efficacité, votre professionnalisme et votre disponibilité jusque dans les derniers moments m'auront été d'une aide considérable.

Madame Cassaing, je vous remercie pour votre aide à la collecte des données, et ce en dépit de plusieurs sollicitations de ma part suite à quelques changements.

Merci à ceux qui sont là depuis toujours...

Papa, Maman, comment ne pas commencer ces remerciements par vous.

Vous n'avez cessé de me soutenir, depuis toujours, que ce soit dans le travail ou dans ma vie personnelle. Vous n'avez jamais douté de moi, y compris durant mon année supplémentaire, et j'ai toujours ressenti à travers vous que je pouvais réussir.

C'est en très grande partie grâce à vous que je suis ici aujourd'hui, et je suis tellement heureuse de partager ce moment avec vous.

Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour ces voyages qui me font voir le monde et la vie différemment et pour tous ces moments partagés depuis 28 ans. J'ai une chance incroyable de vous avoir auprès de moi. Je vous aime.

Bichon, tu as été un soutien indéfectible pour moi durant ces années et je suis certaine que tu continueras à l'être. Merci pour tes petits mots d'encouragement qui ont parsemé mon mur pendant ma D4 ; aujourd'hui certaines citations résonnent encore dans ma tête. On dit souvent que les grandes sœurs servent de modèle à leurs petites sœurs, et pourtant... Tu es une telle source d'inspiration et d'exemple pour moi. Merci pour ta liberté, tes convictions, ton honnêteté et bien sûr ta joie de vivre et tes blagues ! J'admire ta capacité à avoir un humour débordant comme à savoir trouver les mots justes en toutes circonstances. Merci d'être là tout simplement.

A mes grands parents : Mamie Yvette, Papy Raymond, Mamie Jeanine, Papy René. J'aurais tellement aimé partager ce moment avec vous aujourd'hui.

Et moi, si je devais résumer ma vie aujourd'hui avec vous, je dirais que c'est d'abord des rencontres...

Je commencerai par ces amitiés qui ne se laissent pas impressionner par les années qui passent ni par les kilomètres qui nous séparent.

Claire, Julie, Julien, Thomas, Elodie, Benjamin, vous êtes comme une deuxième famille pour moi.

Nous avons partagé notre adolescence, évolué ensemble, fait des choix, partagé des étapes importantes de nos vies, pris des chemins différents aussi et aujourd'hui vous

êtes toujours là. Les moments partagés ensemble sont tellement précieux. Merci pour votre présence à mes côtés depuis toutes ces années.

Claire, Amandine : je suis si heureuse que vous fassiez partie de ma vie depuis ce début d'externat.

Claire, il s'en est passé des choses depuis notre rencontre au Buffalo Grill ! Ta présence et ton soutien pendant cette deuxième D4 m'ont été tellement précieux. Je suis fière de toi, fière qu'on ait réussi ensemble. Merci d'être toi tout simplement, avec à la fois ta discrétion et ton grain de folie !

Amandine, je resterai toujours admirative de ta capacité de travail. Merci pour ton accueil toujours si chaleureux chez toi ; c'est toujours un bonheur de partager des moments avec toi !

Alex, merci pour tes petits plats et ton soutien pendant nos séances de révision.

Aurèle, merci pour ces bancs de Fac partagés pendant cette première année et les quelques années suivantes. Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie future et je pense que ça a déjà bien commencé.

Merci à mes co-internes de pédiatrie et à cette formidable promotion 2018 : Mariane, toi avec qui j'ai partagé un an et demi d'internat, Céline, Benjamin, Nathan, Elise, Pierrick, Fanny, Laureline, Joris, Louise. Je n'aurais pas pu rêver mieux que vous !

Merci également à tous mes autres co-internes, de pédiatrie ou d'autres spécialités, avec qui j'ai partagé quelques mois de stage ou quelques gardes.

Louise, c'est un bonheur de t'avoir rencontrée durant ce premier semestre : merci pour ta spontanéité, ta bonne humeur, ton énergie. Je ne me lasserai jamais de t'écouter raconter les anecdotes uniques de ta vie.

Mathilde, que de chemin parcouru pour nous deux depuis ce premier semestre. Nous sommes devenues grandes depuis !

Estelle, tu fais évidemment partie des ces belles rencontres, depuis ce stage en Réanimation. Merci pour ton écoute attentive et tes conseils.

Vickie, je suis émerveillée par ta capacité à pouvoir mener de front plusieurs choses à la fois, toujours de façon impeccable. C'était un bonheur de pouvoir travailler à tes côtés et de partager ces petits combats avec toi pendant ces quelques années.

A ces merveilleuses rencontres à Carcassonne.

Ghali, Laurence, merci pour cette colocation le temps d'un semestre, pour ces moments partagés (souvent autour d'un bon repas...) et les prochains que nous partagerons. Mathilde, merci pour ta douceur et ta gentillesse.

J'apprécie chaque instant qui nous permet de nous voir et je suis si heureuse de vous avoir rencontrés.

Merci à mes chefs de clinique : Adéla, Clémentine, Clothilde, Léa, Marie, Marine, Rémi. Vous m'avez tous apporté quelque chose, humainement et professionnellement, et sans vous mon internat n'aurait pas été le même.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales avec lesquelles j'ai pu travailler. Une pensée particulière pour toute l'équipe de pédiatrie de Montauban, merci pour ce semestre et ces moments partagés.

Anne-Laure, Charlotte, Marie, vous qui avez été mes internes alors que je faisais mes premiers pas à l'hôpital. Vous m'avez fait découvrir la pédiatrie de la plus belle des manières et c'est aussi grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	12
1. INTRODUCTION	13
2. OBJECTIFS	19
3. MATERIEL ET METHODES	20
3.1 TYPE D'ETUDE.....	20
3.2 POPULATION ETUDIEE	20
3.3 RECUEIL DES DONNEES	21
3.4 CLASSIFICATION DE LA PNEUMOCYTOSE	21
3.5 RECHERCHE D'UN DEFICIT IMMUNITAIRE	22
3.6 ANALYSES STATISTIQUES	23
4. RESULTATS	24
5. DISCUSSION	40
6. CONCLUSION	48
BIBLIOGRAPHIE	49
ANNEXES	52

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

DICS : Déficit immunitaire combiné sévère

DIP : Déficit Immunitaire Primitif

HLA : Human Leukocyte Antigen

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

MAKP : Malformation adénomatoïde kystique pulmonaire

PCR : Polymerase Chain Reaction

PPJ : Pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*

Pj : *Pneumocystis jirovecii*

TTL : Test de Transformation Lymphoblastique

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

1. INTRODUCTION

La pneumocystose est une infection fongique opportuniste touchant les voies aériennes inférieures dont l'agent pathogène est le *Pneumocystis jirovecii* (Pj) et dont le développement est fortement lié au système immunitaire de l'hôte [1].

Son incidence en France est évaluée à 1 cas pour 100 000 habitants [2].

Pneumocystis jirovecii a été découvert en 1909 par Carlos Chagas l'ayant individualisé dans des poumons de rats et de cochons d'inde, et l'intégrant aux trypanosomiasés. Il est, quelques années plus tard, nommé *Pneumocystis carinii* en référence à Antonio Carini le décrivant comme une nouvelle espèce et le séparant des trypanosomes. C'est en 1976 que le *Pneumocystis jirovecii* prend sa dénomination actuelle en référence à Otto Jirovec qui fût le premier à décrire la pneumocystose humaine en 1952 [3].

L'infection à *Pneumocystis jirovecii* se manifeste essentiellement sous la forme d'une pneumopathie avec l'association de symptômes généraux et respiratoires : fièvre, toux sèche, dyspnée, altération de l'état général. Cette pneumopathie peut évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë pouvant nécessiter des niveaux variables d'assistance respiratoire : oxygénothérapie, ventilation assistée non invasive ou invasive. En pédiatrie et notamment chez le nourrisson, d'autres symptômes non spécifiques ont été décrits : diminution des prises alimentaires, malaise, cyanose, apnées [4, 5, 6]. Les examens radiologiques montrent classiquement un syndrome interstitiel bilatéral et symétrique avec images en verre dépoli sur l'examen scanographique [6, 7].

Cependant, la primo-infection chez l'enfant est très souvent asymptomatique, notamment chez les enfants immunocompétents. En effet, selon les séries, la prévalence des anticorps anti- *Pj* chez des enfants sains est de 70 à 100% avant l'âge de 4 ans [3] témoignant pour la plupart d'une primo-infection passée inaperçue. Ce portage asymptomatique transitoire pourrait jouer un rôle dans la contamination interhumaine des patients immunodéprimés.

Le mode d'infection par *Pj* n'est encore aujourd'hui pas complètement élucidé [8]. Deux hypothèses sont évoquées.

Tout d'abord, elle pourrait être la conséquence de la réactivation d'une infection latente, longtemps considérée comme seul mode de contamination : la contamination par *Pj* se fait alors dans l'enfance via l'environnement, le plus souvent de façon asymptomatique. Le *Pj* trouve refuge chez l'homme et en fait son hôte jusqu'à une potentielle réactivation pour mener à une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), notamment en cas de diminution des défenses immunitaires.

En effet, *Pj* peut être retrouvé dans les voies respiratoires sans aucune manifestation clinico-biologique, on parle également de colonisation. Chez l'enfant, la colonisation est très variable, de 9.4% à 100% selon les séries (autopsies de poumons d'enfants décédés de causes variées) et sa prévalence serait plus élevée que chez les adultes [9]. Elle est fréquemment retrouvée chez des enfants présentant des symptômes respiratoires modérés comme le montre l'étude de Vargas avec 32% des enfants étudiés colonisés [10] ; ou encore chez des nourrissons souffrant de bronchiolite avec 24% des enfants de l'étude de Nevez G [11]. Le rôle de la colonisation à *Pj* reste mal identifié. Les individus porteurs de *Pj* pourraient être plus à risque de transmission du *Pj* aux personnes immunodéprimées mais également plus à risque de développer une PPJ en cas d'immunodépression [9, 10]. Sa présence pourrait entraîner une réponse inflammatoire au niveau pulmonaire et mener à long terme à

des pathologies respiratoires chroniques. Ces éléments sont aujourd'hui encore à l'étude.

La deuxième hypothèse est l'infection de novo, actuellement privilégiée. Elle peut se faire soit via des réservoirs environnementaux (eaux stagnantes, air intérieur ou extérieur) soit via une transmission interhumaine aérienne au travers d'un patient atteint de pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* ou colonisé par *Pj*.

Depuis sa découverte, le *Pneumocystis jirovecii* n'est pas cultivable, ce qui rend l'étude et la compréhension de ce champignon difficile. Le Gold Standard du diagnostic est la mise en évidence à l'examen direct au microscope de kystes de *Pj*, en s'aidant d'une coloration spécifique (Papanicolaou, bleu de toluidine, Grocott ou encore Wright Giemsa). Cet examen direct peut être réalisé par analyse du liquide broncho-alvéolaire, qui constitue le Gold Standard (sensibilité allant de 55% à 97% selon les études), d'une expectoration induite (spécificité 98,6% et sensibilité 55,6% chez les patients infectés par le VIH) [12, 13], d'un prélèvement nasopharyngé ou plus rarement d'une biopsie trans-bronchique. Cette analyse est dépendante de la qualité des prélèvements, de la quantité de *Pj* ainsi que des compétences du biologiste [13].

La recherche d'ADN de *Pj* (PCR) est une méthode de détection plus récente qui a permis d'améliorer la sensibilité du diagnostic avec cependant une moins bonne spécificité pour distinguer une PPJ d'une colonisation [14, 15]. Cette méthode fait néanmoins preuve d'une haute sensibilité et spécificité pour détecter la présence de *Pneumocystis jirovecii*, y compris dans les populations non atteintes par le VIH qui présentent des charges fongiques plus faibles, et à partir de prélèvements moins invasifs [16]. Une méta-analyse de 2011 étudiait la capacité de la PCR quantitative à diagnostiquer une PPJ : en prenant en compte tous les types de prélèvements, la

sensibilité était de 99% et la spécificité de 90% avec des résultats comparables chez les patients VIH et non VIH [17]. En cas de PCR effectuées sur un LBA, la sensibilité était de 100% et la spécificité de 88%. Enfin, en cas de PCR effectuées sur un prélèvement nasopharyngé, la sensibilité était de 76% et la spécificité de 93%.

Ainsi, le diagnostic de PPJ repose sur les arguments cliniques, radiologiques et biologiques précédemment cités, sans qu'il n'existe actuellement de score diagnostique standardisé [2, 18].

Le consensus actuel de traitement en première intention est le cotrimoxazole (combinaison de triméthoprime et sulfaméthoxazole) à la posologie de 20 mg/kg/j de triméthoprime et 100 mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 2 prises quotidiennes pendant 21 jours, débuté par voie intra-veineuse dans les formes les plus sévères [5, 7]. Il peut être associé à une corticothérapie systémique en cas d'hypoxémie profonde ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$), à introduire dans les 72 heures après le traitement anti-infectieux et à discuter au cas par cas [2, 19].

La survenue d'une PPJ est intimement liée au système immunitaire de l'hôte. Elle est décrite depuis plusieurs décennies chez les populations immunodéprimées, notamment chez les enfants, mais c'est l'avènement de l'épidémie de VIH qui a marqué une forte augmentation de son incidence. Elle reste l'infection opportuniste la plus fréquente chez les personnes atteintes du VIH bien que son incidence ait fortement chuté grâce aux thérapies anti-rétrovirales et à l'introduction du traitement prophylactique par triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Il est usuel de distinguer les patients atteints d'une PPJ par leur statut VIH.

Parmi les populations non VIH présentant une immunodépression secondaire, on peut noter : les patients atteints d'hémopathies malignes, ceux ayant bénéficié d'une

transplantation d'organes ou d'une greffe de moelle osseuse, ceux souffrant de pathologies inflammatoires, auto-immunes ou du tissu conjonctif, ainsi que les patients traités par une corticothérapie au long cours ou immunosuppresseurs.

L'incidence de la PPJ dans le groupe des patients non VIH augmente, directement liée à une augmentation d'incidence des pathologies induisant une immunodépression secondaire [20]. La présentation clinique y est plus brutale avec une évolution rapide vers la détresse respiratoire et une mortalité plus importante que chez les patients VIH (30-60% versus 10-20% chez les adultes) [3, 21, 22]. Cela pourrait s'expliquer par l'apparition de symptômes plus précoces mais moins sévères chez les patients VIH avec, de ce fait, l'initiation d'un traitement adapté à un stade moins avancé de la PPJ.

Enfin, au sein de la population non VIH, certains patients porteurs d'un déficit immunitaire primitif (DIP) sont plus à risque de PPJ, notamment les patients avec déficit cellulaire T [21].

L'association entre PPJ et DIP a été identifiée dès le début des années 1960, notamment chez le nourrisson de moins d'un an [23, 24]. Dans certaines séries, le DIP est retrouvé chez 83% des nourrissons de moins d'un an avec PPJ.

Les déficits immunitaires fréquemment associés à la PPJ sont le déficit immunitaire combiné sévère, le syndrome d'hyper IgM lié à l'X (mutation du gène codant pour CD40L), le syndrome de Wiskott-Aldrich et l'agammaglobulinémie liée à l'X [25].

La réponse immunitaire au *Pj* met en jeu des mécanismes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, à la fois cellulaire et humorale. Le mécanisme principal à l'origine de sa survenue est un déficit de l'immunité cellulaire T [26]. En effet, les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle crucial dans la clairance du *Pneumocystis jirovecii*. Ils détiennent une place centrale dans les fonctions de mémoire cellulaire, coordonnant la réponse inflammatoire en réponse au *Pj* par le recrutement et

l'activation de cellules effectrices [4, 5, 27, 28]. La figure 1 détaille les principales interactions entre *Pneumocystis jirovecii* et l'épithélium respiratoire ainsi que les cellules immunitaires.

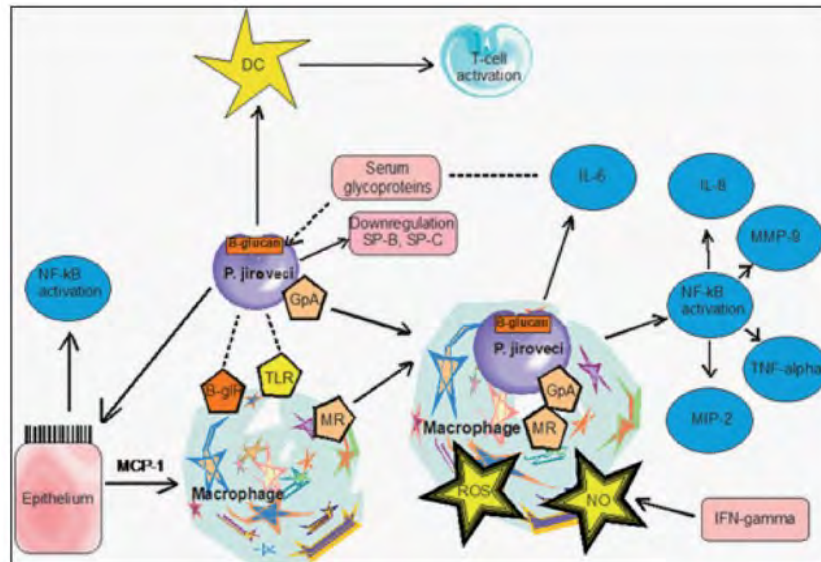


Fig. 1 : Principales interactions entre *Pneumocystis jirovecii* et l'épithélium respiratoire et les cellules immunitaires. Extrait de [4]

Le diagnostic de déficit immunitaire primitif est plus fréquemment porté à un jeune âge et notamment chez le nourrisson. Ainsi, le diagnostic de PPJ chez un enfant a priori sain doit faire rechercher de manière systématique un déficit immunitaire primitif (DIP).

La PPJ chez les enfants présentant une immunodépression acquise est correctement étudiée et les mécanismes physiopathologiques compris [5, 21]. Peu d'études se sont intéressées à sa survenue chez les nourrissons et son potentiel rôle révélateur d'un déficit immunitaire primitif.

Dans cette étude bicentrique, nous avons souhaité caractériser sur le plan clinique, biologique et radiologique la survenue d'une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* chez le nourrisson et le lien entre la survenue d'une PPJ chez un nourrisson a priori sain et le diagnostic ultérieur d'un DIP.

2. OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude bi-centrique rétrospective était d'étudier si le diagnostic de pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* permettait d'objectiver un déficit immunitaire primitif chez le nourrisson et de décrire les principaux types de déficit immunitaire primitif.

Les objectifs secondaires étaient :

- ❖ De caractériser cliniquement et radiologiquement d'authentiques pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*
- ❖ D'identifier une valeur seuil de crossing-point à la PCR quantitative nous permettant de distinguer une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* d'une colonisation.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1 Type d'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte, rétrospective, bicentrique dans les centres pédiatriques des Centres Hospitaliers Universitaires de Toulouse et de Montpellier, dans laquelle nous avons comparé les groupes de PPJ confirmée, probable et exclue.

3.2 Population étudiée

Les patients sélectionnés rétrospectivement pour l'étude étaient suivis dans les Centres Hospitaliers Universitaires de Toulouse et de Montpellier entre le 1^{er} Janvier 2015 et le 31 Décembre 2020.

Les critères d'inclusion étaient la positivité d'une PCR *Pj* et l'âge de moins de 2 ans.

Les critères de non inclusion étaient la présence d'une immunodépression expliquant la survenue d'une PPJ (déficit immunitaire connu, enfant transplanté, immunosuppresseurs au long cours) et l'absence de données exhaustives permettant l'analyse du cas.

Ce travail entre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, est hors loi Jardé et est couvert par la CNIL selon la méthodologie de référence MR004.

3.3 Recueil des données

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients (comptes rendus d'hospitalisation, comptes rendus d'imagerie, résultats d'examens biologiques, observations médicales) via les logiciels informatiques des deux Centre Hospitalo-Universitaires concernées (Orbis pour Toulouse et DXCare pour Montpellier).

Les données récoltées étaient les suivantes : l'âge de survenue, le point d'appel clinique, la symptomatologie clinique, le type de prélèvement dont est issue la PCR, l'aspect de la radiographie ou du scanner thoracique, l'existence d'une co-infection, l'administration d'un traitement curatif et le cas échéant son efficacité, l'évolution, la mortalité, les données biologiques et immunologiques.

La PCR pouvait avoir été réalisée sur un liquide de lavage broncho-alvéolaire, sur un prélèvement nasopharyngé ou encore sur une expectoration induite ou une aspiration bronchique ou trachéale.

En PCR quantitative, le crossing-point correspond au nombre de cycles requis pour qu'une réaction de fluorescence atteigne un seuil de référence (réglé empiriquement ou à l'aide d'un calcul statistique). Il est corrélé de façon inverse au nombre de copies de départ.

3.4 Classification de la pneumocystose

Le diagnostic final de PPJ est donc porté grâce à un faisceau de données cliniques, radiologiques et biologiques. Cependant, il n'existe pas actuellement de score diagnostique standardisé [18].

Nous avons choisi de classer les patients en PPJ confirmée, probable ou exclue (colonisation) en fonction de l'ensemble de ces données, qui ont été relues par des pneumologues et radiologues entraînés, en aveugle des données concernant le déficit immunitaire. La PPJ était confirmée en cas de (i) PCR positive associée à (ii) des critères cliniques (détresse respiratoire hypoxémiante), (iii) radiologiques (syndrome interstitiel) et à (iv) une évolution favorable sous traitement adapté. La PPJ était exclue (colonisation) en cas de PCR positive avec des critères cliniques et radiologiques non remplis et une évolution non compatible (évolution favorable sans traitement). Enfin, nous considérons une PPJ probable en cas de PCR positive avec un critère clinique, radiologique ou d'évolution non rempli ou non confirmé.

3.5 Recherche d'un déficit immunitaire

Le bilan de première intention à la recherche d'un déficit immunitaire primitif comprenait une numération-formule sanguine, un dosage pondéral des immunoglobulines, les sérologies post-vaccinales. En fonction des résultats obtenus, des analyses complémentaires ont pu être effectuées pour affiner le diagnostic (dosage du CD40L, test de prolifération lymphocytaire in vitro, analyse génétique centralisée par puce dans le laboratoire de référence au CEDI, Necker, Paris, par exemple).

L'analyse de ces données a été réalisée en aveugle de l'histoire de la maladie et de la classification de la pneumocystose. Les données ont ensuite été croisées et étudiées au cas par cas.

3.6 Analyses statistiques

Les variables quantitatives (âge, poids, crossing-point) présentent toutes une répartition asymétrique, ne suivant pas une loi normale. Elles ont donc été décrites par leur médiane et leur étendue.

Les variables qualitatives (PPJ, DIP) ont été représentées par des fréquences et des pourcentages. Les pourcentages ont été testés par un test de Chi² ou un test de Fisher selon les cas.

Une courbe ROC a été réalisée afin d'établir une valeur seuil de crossing-point permettant de différencier une PPJ confirmée d'une colonisation. Le seuil a été calculé en utilisant l'indice de Youden.

Les tests statistiques ont été réalisés selon une approche bilatérale avec un risque d'erreur alpha de 5%. Pour tous les tests utilisés, le résultat a été considéré comme significatif si $p \leq 0,05$.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS, version 9.4.

4. RESULTATS

35 patients ont été sélectionnés : 26 patients issus du CHU de Toulouse et 9 patients issus du CHU de Montpellier.

Deux patients ont été exclus : l'un avait bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse dans le cas d'une ostéopétrose, l'autre d'une transplantation hépatique devant un échec de chirurgie de Kasai dans le cadre d'une atresie des voies biliaires. Aucun patient n'a été exclu pour cause de données manquantes.

La cohorte des 33 patients comportait un sex-ratio-équilibré à 1,3 avec 19 garçons (58%) et 14 filles (42%).

L'âge moyen des nourrissons était de 5,5 mois avec des âges compris entre 1,5 mois et 19,5 mois. L'âge médian était de 4 mois et 90,9% des patients inclus étaient âgés de moins de 12 mois.

La moyenne des percentiles des poids était au 25^{ème} percentile et la médiane au 17^{ème} percentile.

Les patients ont ensuite été répartis en 3 groupes : PPJ confirmée, probable et exclue.

Le **tableau 1** décrit les caractéristiques globales de l'ensemble des patients.

	PPJ confirmée (n=11)	PPJ probable (n=12)	PPJ exclue (n=10)	p value
Age médian en mois (min-max)	4 (2-10)	4 (2-9)	4,5 (1,5-19)	p=0,59
Poids médian en percentile (min-max)	1 ^{er} (1-82)	25 ^{ème} (1-85)	25 ^{ème} (1-75)	p=0,055
Crossing-point médian (min-max)	23 (17,63-31)	29,30 (20,72-32,22)	29,07 (23-35)	p=0,06
Détresse respiratoire, n (%)	11 (100%)	11 (91,6%)	6 (60%)	p=0,026
Hypoxie, n (%)	10 (90,9%)	5 (41,6%)	3 (30%)	p=0,0087
Syndrome interstitiel, n (%)	10 (90,9%)	1 (8,3%)	4 (40%)	p=0,00002
Co-infections, n (%)	7 (63,6%)	11 (91,6%)	9 (90%)	p=0,27
Traitement par Bactrim, n (%)	11 (100%)	12 (100%)	2 (20%)	p<0,0001
Corticothérapie, n (%)	3 (27,2%)	2 (16,6%)	1 (10%)	p=0,74
Décès, n (%)	1 (9,1%)	1 (8,3%)	0 (0%)	p=0,52
Déficit immunitaire, n (%)	4 (36,6%)	3 (25%)	1 (10%)	p=0,41

Tableau 1 : Caractéristiques des patients des 3 groupes

Parmi les 33 patients, 11 (33,33%) étaient dans le groupe PPJ confirmée, 12 (36,36%) dans le groupe PPJ probable et 10 (30,30%) dans le groupe PPJ exclue (colonisation).

L'âge médian était de 4 mois dans les groupes PPJ confirmée et probable et 4,5 mois dans le groupe PPJ exclue ($p=0,59$).

Le poids médian était au 1^{er} percentile dans le groupe PPJ confirmée et au 25^{ème} percentile dans les groupes PPJ probable et exclue ($p=0,055$).

Les **tableaux 2, 3 et 4** détaillent les caractéristiques des patients de chaque groupe, respectivement PPJ confirmée, PPJ probable et PPJ exclue.

Concernant les signes cliniques, la détresse respiratoire était présente chez 100% des patients avec PPJ confirmée, 91,6% des patients avec PPJ probable et 60% des patients avec PPJ exclue ($p=0,026$). L'hypoxie était observée chez 90,9% des patients avec PJJ confirmée, 41,6% des patients avec PPJ probable et 30% des patients avec PPJ exclue ($p=0,0087$).

Le syndrome interstitiel, bilatéral et symétrique, critère radiologique de PPJ (image 1) était retrouvé chez 90,9% des nourrissons avec PPJ confirmée, 8,3% des nourrissons avec PPJ probable et 40% des nourrissons avec PPJ exclue ($p=0,00002$).

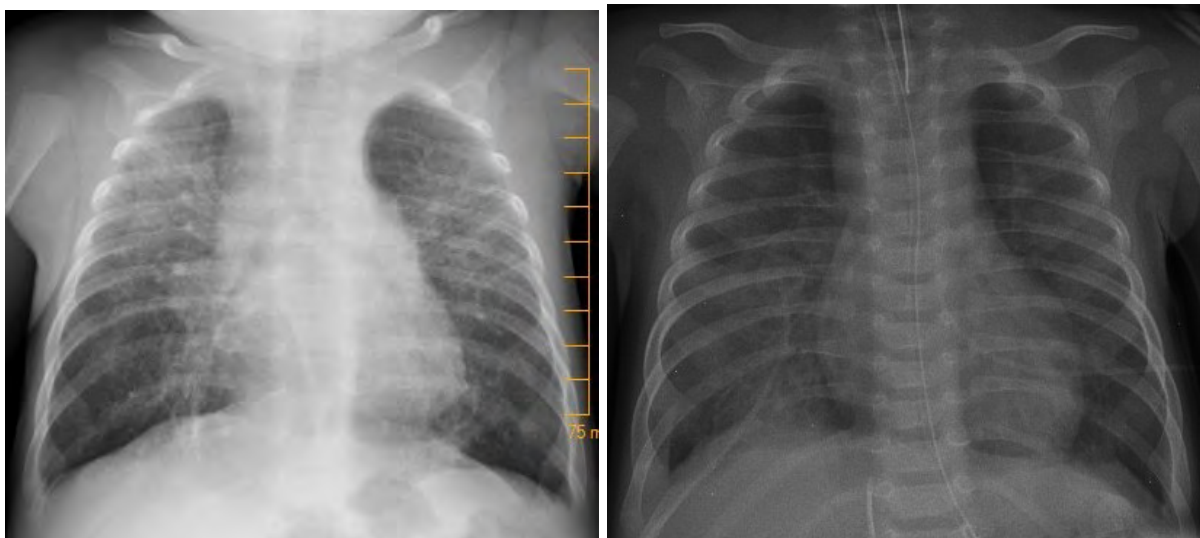


Image 1 : radiographies du patient n°7 et n°8 avec syndrome interstitiel bilatéral

Pour 36,3% des patients de la cohorte (12 sur 33), la PCR *Pneumocystis* a été réalisée à partir d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA) obtenu lors d'une fibroscopie bronchique. Le reste des patients a bénéficié de prélèvements moins invasifs : aspiration bronchique, aspiration trachéale, prélèvement nasopharyngé ou expectoration induite. En regardant la répartition dans chaque groupe, 72,7% des patients du groupe PPJ confirmée ont bénéficié d'un LBA, 25% dans le groupe PPJ probable et 30% dans le groupe PPJ exclue.

81,8% des patients (27 sur 33) présentaient des co-infections virales ou bactériennes : 7 patients dans le groupe PPJ confirmée (63,6%), 11 patients dans le groupe PPJ probable (91,6%) et 9 patients dans le groupe PPJ exclue (90%). Les co-infections les plus fréquentes étaient virales (63,6% des patients) puis bactériennes (48,5% des patients). Le virus le plus fréquemment retrouvé était le *Rhinovirus* et la bactérie la plus fréquente le *Staphylococcus aureus*. Les différents virus et bactéries retrouvés sont détaillés pour chaque patient dans les **tableaux 2, 3 et 4**.

Dans les groupes PPJ confirmée et probable, 100% des patients ont reçu un traitement de la PPJ par Bactrim contre 20% dans le groupe PPJ exclue ($p < 0,0001$). Une corticothérapie a été administrée à 27,2% des patients du groupe PPJ confirmée, 16,6% du groupe PPJ probable et 10% du groupe PPJ exclue ($p = 0,74$).

Patient	Age (mois)	Prélèvement	Crossing-point	Détresse respiratoire	Hypoxie	Syndrome Interstitiel	Co-infections	Type des co-infections	Traitement (BACTRIM)	Si oui, durée (jours)	Corticothérapie	Evolution	Déficit immunitaire
1	10,5	LBA	19,75	O	O	O	O	Rhinovirus/ Branhamella	O	21	N	F	O
2	4,5	LBA	22,37	O	O	O	O	Rhinovirus/Rotavirus/Staphylococcus aureus/Candida parapsilosis	O	21	O	F	O
3	7	LBA	20	O	O	O	O	Staph aureus/Strepto alpha-haemolyticus/Pseudomonas aeruginosa/Candida tropicalis	O	21	O	F	O
4	3,5	AB	31	O	O	N	N	–	O	21	N	F	O
5	3,5	NP	23	O	O	O	O	CMV / Candida parapsilosis	O	17	N	F	N
6	4	LBA	17,63	O	O	O	O	CMV / Rhinovirus / Tuberculose/Mucormycose	O	21	N	F	N
7	2,5	LBA	29,37	O	N	O	N	–	O	21	N	F	N
8	3	EXP	25,19	O	O	O	O	Entérovirus/Streptococcus viridans	O	21	O	F	N
9	3	LBA	28	O	O	O	O	CMV / Haemophilus influenzae	O	21	N	F	N
10	3,5	LBA	22	O	O	O	N	–	O	21	N	F	N
11	6,5	LBA	31	O	O	O	N	–	O	21	N	F	N

Tableau 2 : Caractéristiques des patients avec PPJ confirmée

Prélèvement : AB = Aspiration Bronchique, LBA = Liquide Broncho-Alvéolaire, EXP = Expectoration induite, NP = Nasopharyngé

O = Oui, N = Non

F = Favorable, D = Défavorable

Patient	Age (mois)	Prélèvement	Crossing-point	Détresse respiratoire	Hypoxie	Syndrome Interstitiel	Co-infections	Type des co-infections	Traitement (BACTRIM)	Si oui, durée (jours)	Corticothérapie	Evolution	Déficit immunitaire
12	3	LBA	20,72	O	N	N	O	Coronavirus NL63/VRS/Strepto viridans/Haemophilus influenzae/SAMS/Neisseria SARM/Strepto pneumoniae	O	21	N	F	O
13	4	AT	28,86	O	O	N	O	Rhinovirus/Strepto pneumoniae	O	21	N	F	O
14	2,5	EXP	30,87	O	N	N	O	Métapneumovirus	O	21	N	F	O
15	3	AB	29,75	O	N	N	O	Rhinovirus	O	15	N	F	N
16	8,5	EXP	30,58	O	O	N	O	Adénovirus/VRS	O	21	N	F	N
17	4	EXP	23,92	O	O	N	O	Rhinovirus/VRS	O	21	O	F	N
18	4	EXP	26,73	O	N	N	O	Rhinovirus/VRS	O	21	N	F	N
19	3	AB	32,22	O	O	N	O	Para-influenzae/HSV1	O	21	N	F	N
20	3,5	EXP	30,09	O	N	O	O	CMV	O	21	N	F	N
21	4	LBA	23,58	N	N	N	O	Strepto viridans/HHV6	O	21	N	F	N
22	4	LBA	27,97	O	N	N	N	_	O	21	N	F	N
23	10	NP	31	O	O	N	O	Adénovirus	O	15	O	F	N

Tableau 3 : Caractéristiques des patients avec PPJ probable

Prélèvement : AB = Aspiration Bronchique, LBA = Liquide Broncho-Alvéolaire, EXP = Expectorations induites, AT = Aspiration Trachéale, NP = Nasopharyngé
O = Oui, N = Non, F = Favorable, D = Défavorable

Patient	Age (mois)	Prélèvement	Crossing-point	Détresse respiratoire	Hypoxie	Syndrome Interstitiel	Co-infections	Type des co-infections	Traitement (BACTRIM)	Si oui, durée (jours)	Corticothérapie	Evolution	Déficit immunitaire
24	8,5	EXP	29,18	O	N	O	O	Staph aureus/Haemophilus	N	_	N	F	O
25	3	EXP	28,9	N	N	N	O	Rhinovirus/CMV/Haemophilus	N	_	N	F	N
26	9	EXP	27,81	O	O	O	O	Mycoplasma pneumoniae/Strepto viridans/SAMS	O	21	O	D	N
27	19,5	LBA	28,97	N	N	N	O	Adénovirus/Rhinovirus/EBV/Neisseria/Haemophilus influenzae/Branhamella catarrhalis/Strepto pneumoniae	O	28	N	F	N
28	2	EXP	31,23	O	N	N	O	SAMS/Strepto viridans/Haemophilus parainfluenzae	N	_	N	F	N
29	5	AT	33,08	O	N	O	O	Rhinovirus/Strepto pneumoniae/Neisseria	N	_	N	F	N
30	4,5	EXP	>35	N	N	O	O	CMV	N	_	N	F	N
31	19	LBA	30,09	O	O	N	O	Strepto pyogenes/S.aureus/Strepto viridans/Neisseria cinerea	N	_	N	F	N
32	5	LBA	28	N	N	N	N	_	N	_	N	F	N
33	1,5	NP	23	O	O	N	O	VRS	N	_	N	F	N

Tableau 4 : Caractéristiques des patients avec PPJ exclue (colonisation)

Prélèvement : AB = Aspiration Bronchique, LBA = Liquide Broncho-Alvéolaire, EXP = Expectoration induite, AT = Aspiration Trachéale, NP = Nasopharyngé
O = Oui, N = Non, F = Favorable, D = Défavorable

8 patients (24,2%) présentaient un déficit immunitaire primitif. Au sein de ces 8 patients, 4 (50%) présentaient une PPJ confirmée, 3 (37,5%) une PPJ probable, 1 (12,5%) une PPJ exclue.

L'âge médian des patients avec DIP identifié était de 4,25 mois, comparable avec l'âge médian de notre cohorte. Le poids médian était situé au 10^{ème} percentile.

Un seul patient avec DIP identifié ne présentait pas de co-infections. 6 (75%) présentaient une co-infection bactérienne et 5 (62,5%) une co-infection virale. La bactérie la plus fréquemment retrouvée était le *Staphylococcus aureus*.

Dans l'étude au sein des différents groupes, 36,36% des patients avec une PPJ confirmée présentaient un DIP, 25% dans le groupe PPJ probable et 10% dans le groupe PPJ exclue ($p=0,41$) (Fig. 2).

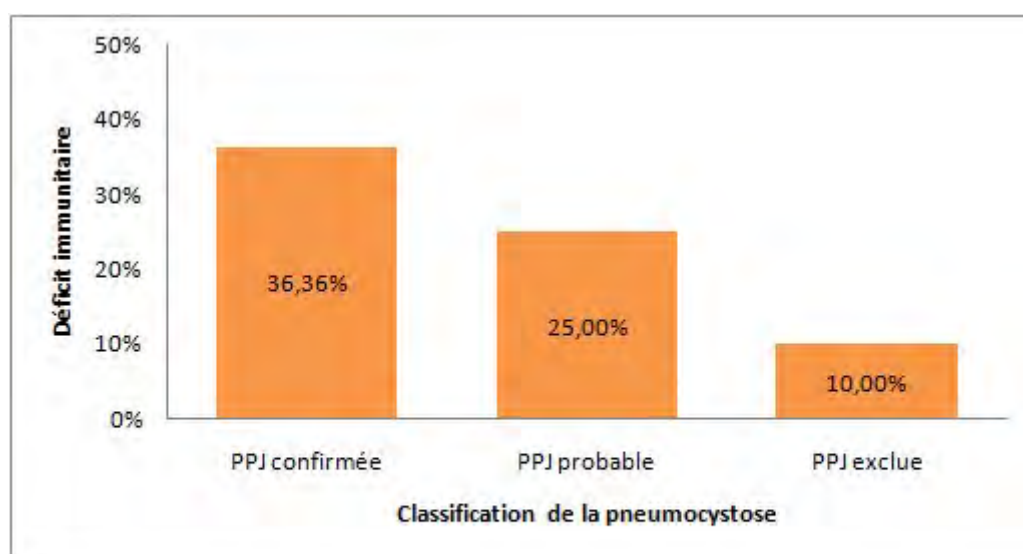


Fig. 2 : Pourcentage de déficit immunitaire confirmé en fonction de la classification de la pneumocystose ($p=0,41$)

Le taux de DIP est donc d'autant plus élevé que la PPJ est confirmée. Cependant, la comparaison du taux de DIP entre les groupes PPJ confirmée et PPJ exclue ($p=0,31$), les groupes PPJ exclue et PPJ probable/confirmée ($p=0,38$) (Fig. 3) ne montrait pas d'association statistiquement significative.

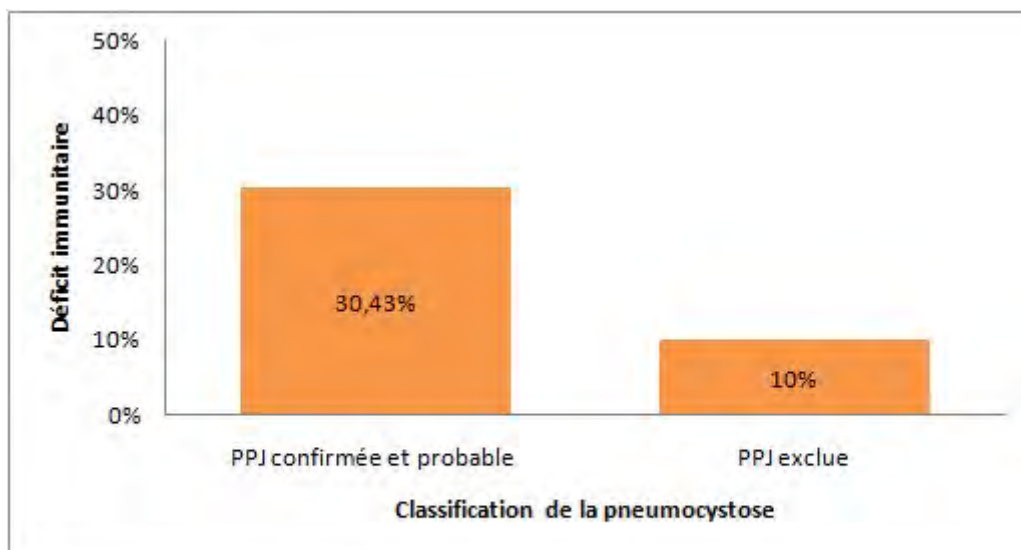


Fig. 3 : Pourcentage de déficit immunitaire confirmé dans les groupes « PPJ exclue » et « PPJ confirmée et probable » ($p = 0,38$)

Plusieurs types de DIP ont été identifiés et leur identification a permis, dans certains cas, de mettre en place des traitements adaptés :

- ❖ Un déficit immunitaire combiné sévère par déficit de l'activité ADA érythrocytaire (patient n°1) avec mise en place d'une enzymothérapie par ADAGEN® et d'une substitution par immunoglobulines. Ce patient a ensuite pu bénéficier d'une greffe autologue de moelle osseuse avec thérapie génique à Londres avec une évolution favorable.
- ❖ Un déficit immunitaire combiné sévère par déficit en HLA de classe II (patient n°2) avec traitement par allogreffe de moelle osseuse haplo-identique.
- ❖ Un déficit en CD40L caractérisant un syndrome d'hyperIgM lié à l'X (patient n°3) ayant bénéficié de perfusions régulières d'immunoglobulines au décours du diagnostic ainsi que d'une antibiothérapie prophylactique par Bactrim®. Ce patient fait l'objet d'un projet de greffe de moelle osseuse.

- ❖ Une absence de prolifération lymphocytaire (patient n°4) en lien avec un déficit immunitaire T. Le patient est décédé rapidement des suites de sa PPJ et il n'a pas bénéficié de recherches génétiques.
- ❖ Un déficit immunitaire combiné sévère révélant une ataxie-télangiectasie (patient n°12) traité par allogreffe de moelle osseuse avec une unité de sang placentaire.
- ❖ Un syndrome hémophagocytaire révélant un déficit de l'immunité innée en IRF9 (patient n°13). L'identification a été faite dans le cadre d'une étude de recherche après le décès du patient, n'ayant de ce fait pas pu bénéficier de traitement adapté.
- ❖ Un déficit de l'immunité humorale avec baisse des IgG2 (patient n°14) et des IgG2, 3 et 4 (patient n°24). Aucun traitement étiologique du DIP n'a été mis en place chez ces patients au moment de l'étude.

Important à souligner, dans tous les cas sauf pour 2 patients, le diagnostic de DIP a été réalisé grâce à la survenue de la PPJ.

Le patient n°12 a présenté de façon concomitante au diagnostic de PPJ un résultat de DEPISTREC positif. DEPISTREC était une étude menée entre 2014 et 2017 ayant pour objectif d'évaluer la pertinence de l'inclusion du déficit immunitaire combiné sévère dans le programme national du dépistage néonatal. Ce patient a bénéficié d'un test de quantification des TRECs (T-cell receptor excision circles) sur papier buvard en maternité ayant révélé un déficit immunitaire combiné dont l'analyse génétique a révélé une mutation du gène ATM (ataxie-télangiectasie).

L'identification du DIP chez le patient n°13 a été réalisée à la suite de son décès brutal sur choc septique, deux mois après la PPJ. Au cours de cet épisode, l'analyse microbiologique mettait en évidence : un *Entérovirus* dans le liquide céphalo-

rachidien, un *Rotavirus* dans les selles et une réplication de *CMV* dans le sang. Le bilan immunitaire initial, prélevé lors de la PPJ, avait mis en évidence des IgG2 anti-pneumococciques basses ainsi qu'un CH50 bas. C'est à la suite de son décès qu'une recherche génétique a été adressée à l'Hôpital Necker, permettant de poser le diagnostic de déficit de l'immunité innée en IRF9.

Parmi les 33 patients, 2 (6%) sont décédés (patient n°4 et patient n°13). Ils présentaient un DIP confirmé avec une PPJ probable ou confirmée. Le patient n°4, qui présentait un déficit immunitaire T, est décédé un mois après le diagnostic de PPJ d'un arrêt cardiorespiratoire secondaire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë ; son hospitalisation a été marquée par des dégradations respiratoires récurrentes dont la dernière liée à une surinfection à *Rhinovirus*. Le patient n°13 est décédé d'un choc septique ayant mené à une défaillance cardiovasculaire, deux mois après une évolution favorable de la PPJ sous traitement.

Ainsi, 25% des nourrissons présentant un DIP sont décédés contre 0% des nourrissons présentant une PPJ confirmée ou probable sans DIP.

Chez 16 patients présentant une PPJ confirmée ou probable (69,5%), un DIP n'a pas été identifié. L'âge médian de ces patients était de 3,75 mois et le poids médian situé au 10^{ème} percentile, similaire à celui des patients présentant un DIP. Chez 3 de ces patients, la recherche d'un DIP se poursuit mais les premiers examens n'ont pas permis de l'identifier. 25% de ces patients ne présentaient pas de co-infections. Parmi les 13 patients présentant des co-infections, 92,3% présentaient une co-infection virale (le *Rhinovirus* restant le virus le plus représenté) et 30,7% une co-infection bactérienne. Les co-infections étaient au maximum au nombre de 2.

Les patients présentant une PPJ exclue avaient un âge médian similaire au reste de la cohorte, à 4,5 mois ainsi qu'un poids médian au 25^{ème} percentile. Des pathologies significatives ont été identifiées, après explorations, chez ces patients présentant une PPJ exclue (colonisation) sans DIP : une malformation adénomatoïde kystique pulmonaire (patient n°2), une pneumopathie interstitielle diffuse en contexte de syndrome polymalformatif (patient n°6), une délétion du chromosome 18 (patient n°13), une myasthénie auto-immune (patient n°20).

La répartition des valeurs de crossing-point de la PCR quantitative montre des valeurs plus élevées dans le groupe PPJ exclue (Fig. 4). Dans le groupe PPJ confirmée, la médiane du crossing point est à 23 avec un minimum à 17,63 et un maximum à 31. Dans le groupe PPJ probable, la médiane est à 29,30 avec un minimum à 20,72 et un maximum à 32,22. Enfin, dans le groupe PPJ exclue, la médiane est à 29,07 avec un minimum à 23 et un maximum à 35.

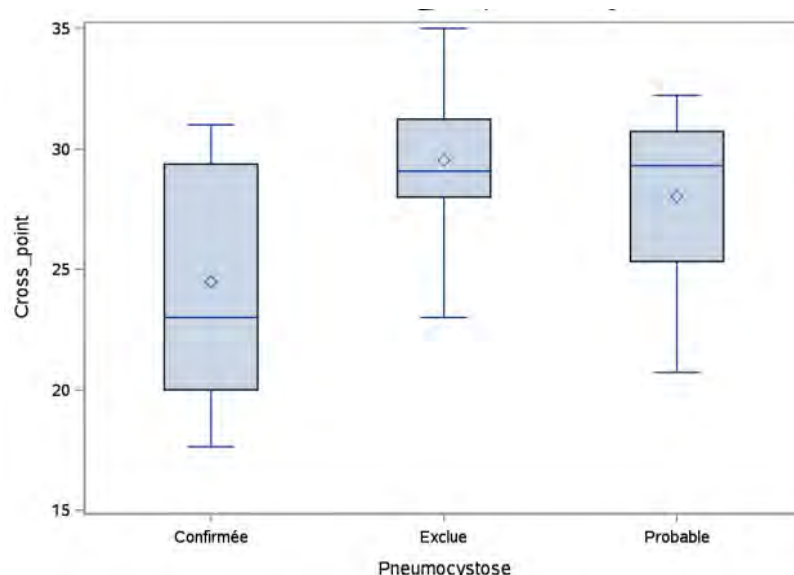


Fig. 4 : Répartition des valeurs de crossing-point selon les 3 groupes de pneumocystose (aide à la lecture en annexe)

Dans le groupe combinant les patients présentant une PPJ non confirmée (probable ou exclue), la médiane du crossing point est à 29,07 avec un minimum à 20,72 et un maximum à 35 (Fig. 5).

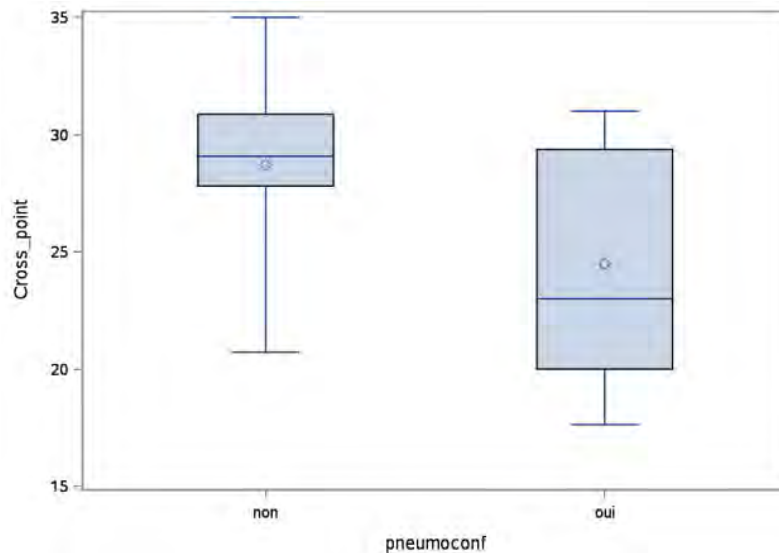


Fig. 5 : Répartition des valeurs de crossing-point entre le groupe PPJ confirmée et non confirmée (probable et exclue) (aide à la lecture en annexe)

En comparant les crossing-point du groupe PPJ confirmée et ceux des autres patients (PPJ probable et exclue), un calcul de seuil de crossing-point a été réalisé selon la méthode de l'indice de Youden. Une valeur seuil de 23 était capable de différencier une PPJ confirmée d'une PPJ non confirmée avec une sensibilité de 54% et une spécificité de 90% ($p=0,014$) (Fig. 6). L'aire sous la courbe était de 0,7438.

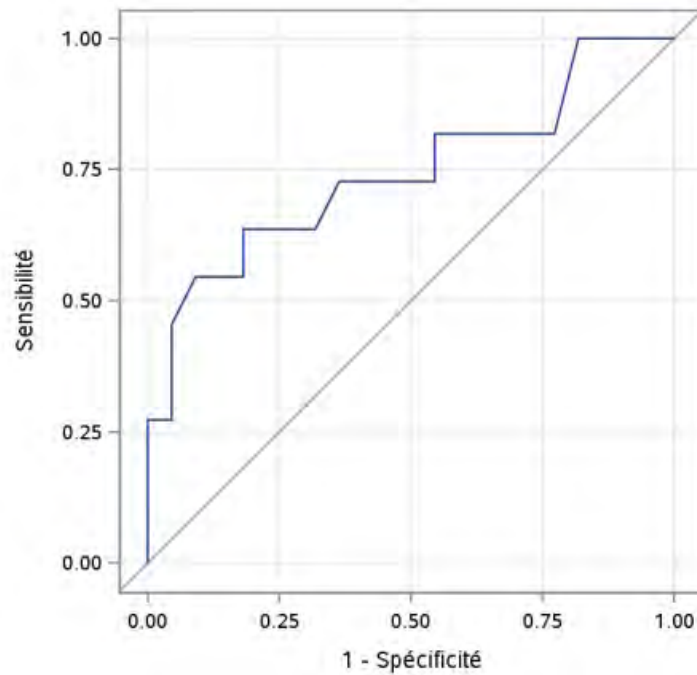


Fig.6 : Courbe ROC de *Pneumocystis jirovecii* (crossing-point) pour différencier une PPJ confirmée d'une PPJ non confirmée (probable et exclue) ($p=0,014$)

Cependant, ce seuil exclue les PPJ probables et peut donc exclure d'authentiques PPJ.

Nous avons donc réalisé un calcul de seuil du crossing-point pour approcher une méthode de différenciation entre une PPJ confirmée et une PPJ exclue, pouvant rendre compte d'une colonisation. Une valeur seuil de 25,19 était capable de différencier une PPJ confirmée d'une PPJ exclue avec une sensibilité de 63% et une spécificité de 90% ($p=0,031$) (Fig. 7). L'aire sous la courbe était de 0,7818.

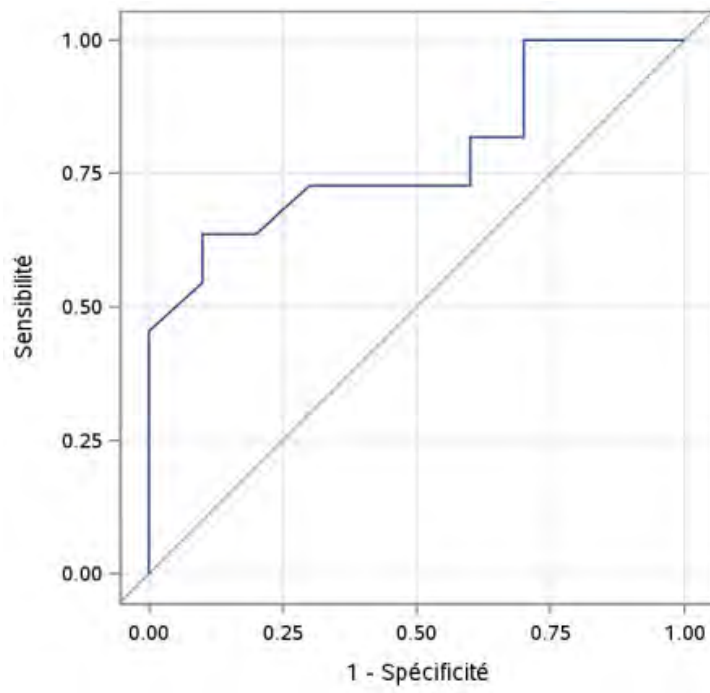


Fig. 7 : Courbe ROC de *Pneumocystis jirovecii* (crossing-point) pour différencier une PPJ confirmée d'une PPJ exclue (colonisation) ($p=0,031$)

5. DISCUSSION

La pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* et le déficit immunitaire primitif sont des pathologies rares du nourrisson mais potentiellement graves et mortelles. Leur diagnostic, le plus précoce possible est donc essentiel. La PPJ est parfois le premier signe faisant suspecter un DIP. Hors contexte d'immunodépression secondaire, il existe peu d'études décrivant les caractéristiques de la PPJ chez les nourrissons et leur potentiel rôle révélateur d'un déficit immunitaire sous-jacent.

Une récente étude décrivant les pneumopathies pédiatriques dans les pays en voie de développement a identifié *Pneumocystis jirovecii* comme cause de pneumopathie acquise dans 1 à 2% des cas de pneumopathie chez des enfants de moins de 5 ans non VIH [29]. Un pic d'incidence était noté chez les nourrissons de moins de 6 mois et ceux souffrant de dénutrition.

La survenue d'une PPJ est en effet précoce chez les nourrissons : 90,9% des patients inclus sont âgés de moins de 12 mois, alors que les inclusions étaient réalisées jusqu'à 2 ans, et l'âge médian des patients avec une PPJ confirmée ou probable était de 4 mois. De plus, l'âge médian des patients avec diagnostic de DIP était de 4,25 mois. Cela montre que le diagnostic de DIP secondaire à une PPJ se fait le plus souvent avant 6 mois. Ces résultats sont cohérents avec la physiopathologie du *Pneumocystis*. En effet, la première exposition au *Pneumocystis jirovecii* survient dans les premiers mois de vie [5]. Les nourrissons immunocompétents présenteront une primo-infection asymptomatique, comme dans la majorité des cas, grâce à la mise en jeu de défenses immunitaires efficaces. A l'inverse, les nourrissons présentant un déficit immunitaire primitif développeront la forme symptomatique, devant une moindre capacité à éliminer le *Pneumocystis*. Le

dépistage d'un déficit immunitaire chez ces nourrissons présentant une PPJ est donc primordial.

Pour la majorité des patients, la revue des antécédents et de la croissance pondérale ne montrait pas de signes en faveur d'un DIP. Le poids médian des patients avec DIP et sans DIP avec PPJ confirmée ou probable est identique, au 10^{ème} percentile. Cependant, on note un poids médian faible, au 1^{er} percentile, chez les patients présentant une PPJ confirmée, comparativement à un poids médian au 25^{ème} percentile chez les patients présentant une PPJ probable ou exclue ($p=0,055$). Cet élément nous suggère que le retard de croissance pondérale est un facteur de risque de survenue d'une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* chez les nourrissons, qu'ils présentent ou non un DIP.

Devant la particulière gravité de la PPJ, le fait de retrouver un autre pathogène dans les prélèvements respiratoires que *Pneumocystis jirovecii* ne doit pas empêcher la poursuite des investigations si la suspicion clinique est forte. En effet, nous avons montré que les co-infections, bactériennes ou virales, sont très fréquentes (81,8% dans notre cohorte) et ceci même en cas de PPJ confirmée (63,6% de co-infections). Néanmoins, on observe une tendance à un taux moins important de co-infections devant une PPJ confirmée comparativement à une PPJ exclue, de façon non significative.

Les co-infections ne sont pas prédictives d'un DIP. Devant une particulière sensibilité aux infections chez ces patients, nous pourrions nous attendre à des co-infections plus nombreuses et plus fréquentes. Ce n'est pas ce que nous avons montré puisque les patients avec diagnostic de DIP ne présentent pas davantage de co-infections et lorsqu'ils en présentent, le nombre de germes retrouvés n'est pas plus important que pour les patients sans DIP. Les co-infections virales sont comparables

chez les patients avec et sans DIP, mais on note une proportion plus importante de co-infections bactériennes chez les patients avec DIP, avec en première ligne le *Staphylococcus aureus*.

Ainsi, devant une PPJ chez un nourrisson, des co-infections peu nombreuses ou typiques ne doivent pas faire éliminer la possibilité d'un DIP sous-jacent, d'autant plus si le patient présente des co-infections bactériennes.

Certains déficits spécifiques de l'immunité, notamment de l'immunité innée, peuvent en effet prédisposer à la survenue d'infections bactériennes sévères.

Le déficit immunitaire primitif est une cause rare de PPJ chez les adultes. Dans notre étude, 24,2% des patients avec PCR *Pneumocystis* positive présentaient un DIP après explorations. Dans une étude de Ling en 2009, un déficit immunitaire primitif était présent chez 16,7% des enfants non VIH avec PPJ [21].

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association significative entre PPJ confirmée et DIP. Ces résultats peuvent s'expliquer par un manque de puissance lié aux faibles effectifs, directement liés à la faible prévalence à la fois de la PPJ et du déficit immunitaire primitif.

Cependant, le taux de diagnostic de déficit immunitaire primitif était de 36,36% dans le groupe PPJ confirmée, 25% dans le groupe PPJ probable (contre 10% dans le groupe PPJ exclue). Ainsi, le dépistage d'un déficit immunitaire paraît nécessaire dans ces situations afin de ne pas le méconnaître ; la pneumocystose pouvant être une des premières manifestations d'un déficit immunitaire primitif. Son diagnostic met en jeu des mesures thérapeutiques et préventives dont l'initiation la plus précoce possible permettra d'éviter des complications pouvant être létales.

Les déficits immunitaires identifiés étaient : 3 déficits immunitaires combinés sévères (déficit de l'activité ADA érythrocytaire, déficit en HLA de classe II, ataxie-

télangiectasie), un syndrome d'hyperIgM lié à l'X, un syndrome hémophagocytaire avec déficit de l'immunité innée en IRF9, 2 déficits de l'immunité humorale et un déficit immunitaire combiné. Ces déficits immunitaires sont décrits comme étant des facteurs de risque d'une infection à *Pneumocystis jirovecii*. La PPJ constitue un mode de révélation classique des déficits immunitaires combinés sévères et du syndrome d'hyperIgM lié à l'X [23, 25].

25% des nourrissons de cette étude présentant un DIP sont décédés contre 0% des nourrissons présentant une PPJ confirmée ou probable sans DIP, caractérisant un pronostic défavorable chez ces patients.

Cependant, les décès semblent davantage liés à des complications du DIP qu'à une évolution défavorable de la PPJ. De plus, cela représente en valeur absolue 2 patients soit peu de décès.

Comparativement à d'autres études pédiatriques, le taux de DIP dans les groupes avec PPJ confirmée ou probable est plus important, pouvant témoigner d'un dépistage plus précoce et donc amélioré [21]. Il en découle une amélioration de la prise en charge ainsi qu'un taux de décès moins important. En effet, certaines études décrivent jusqu'à 70% de mortalité chez les enfants avec DIP présentant une PPJ [21].

Les patients présentant une PPJ exclue (colonisation) avaient un âge médian et un poids similaires au reste de la cohorte. La recherche de *Pj* a été réalisée chez des patients présentant des tableaux cliniques d'une particulière gravité, ayant pu faire suspecter une PPJ. Des pathologies pulmonaires significatives ont été identifiées chez plusieurs d'entre eux (MAKP, pneumopathie interstitielle diffuse). Il serait intéressant de savoir si les nourrissons et les enfants présentant des

pathologies respiratoires sévères ou des manifestations cliniques exacerbées en réponse à certains virus ou bactéries sont davantage colonisés au *Pj* que les nourrissons et enfants sains. Aujourd'hui encore, le rôle de la colonisation à *Pj* est mal connu [9] et des études fondamentales et cliniques pédiatriques sont nécessaires.

Notre étude tend donc à montrer qu'un bilan immunitaire n'est pas nécessaire en première intention si la PPJ est exclue (colonisation) mais que des explorations pneumologiques sont à envisager, en fonction de la symptomatologie clinique et radiologique du patient.

Le gold-standard du diagnostic de PPJ reste l'identification du *Pj* à l'examen microscopique direct d'un liquide de lavage broncho-alvéolaire, bien que la sensibilité de cette méthode soit pauvre. Le développement de la PCR a permis d'améliorer la sensibilité du diagnostic et d'envisager des examens moins invasifs. Néanmoins, sa capacité à distinguer une colonisation d'une PPJ est discutée, avec des résultats positifs également en présence d'une colonisation et une moins bonne spécificité [14, 18]. L'interprétation peut donc être difficile.

Dans la littérature, les résultats des études concernant la capacité de la PCR quantitative à distinguer une PPJ d'une colonisation sont divergents [14, 15]. La majorité de ces études montrent une capacité de la PCR quantitative à être discriminante mais avec des valeurs seuil différentes, ne permettant pas d'établir de valeur seuil standard [30]. Ces études sont hétérogènes concernant le type de populations (infectées ou non par le VIH), les méthodes de quantification de la charge fongique (copies/mL, crossing-point), le matériel utilisé pour réaliser la PCR, la définition de la PPJ, et concernent le plus souvent une population adulte.

Notre étude a retrouvé de façon significative ($p=0,031$) un seuil de crossing-point à 25,19 permettant de distinguer une PPJ confirmée d'une PPJ exclue (colonisation) avec une sensibilité de 63%, une spécificité de 90% et une aire sous la courbe ROC à 0,78. Par comparaison, une récente étude [30] portant sur 82 échantillons retrouvait une valeur seuil de crossing-point à 34 afin de diagnostiquer une PPJ avec une sensibilité de 59% et une spécificité de 92% ainsi qu'une aire sous la courbe ROC à 0,8.

Cette comparaison montre qu'une généralisation d'une valeur seuil n'est pas réalisable aujourd'hui et nécessite des études de plus grande ampleur ainsi que l'établissement d'un score clinique diagnostique standardisé afin d'améliorer la comparabilité des études.

En effet, cette absence de score clinique diagnostique standardisé est une limite importante de notre étude, constituant un possible biais de classement. D'autres études traitant de la pneumocystose proposent également certains scores diagnostiques.

Compte-tenu des résultats de cette étude, un score pourrait être proposé comportant, en association à une PCR quantitative positive, des éléments :

- (i) cliniques avec une détresse respiratoire et/ou une hypoxémie,
- (ii) radiologiques avec un syndrome interstitiel ou scanographiques avec des images en verre dépoli
- (iii) biologiques avec un crossing-point inférieur à 25,19,
- (iv) l'absence d'autre diagnostic plus probable.

Une PPJ serait confirmée avec une PCR quantitative positive et au moins 3 des critères précédents. Nous parlerions de colonisation en cas d'absence d'au moins 3 critères. Enfin, en présence de seulement 2 critères, nous considérerions la PPJ comme probable (**tableau 5**).

Critère principal : PCR *Pneumocystis jirovecii* positive

Critères secondaires :

- ❖ Cliniques : détresse respiratoire et/ou hypoxémie
- ❖ Radiologiques : syndrome interstitiel bilatéral à la radiographie ou aspect en verre dépoli au scanner
- ❖ Biologiques : crossing-point inférieur à 25,19 à la PCR quantitative
- ❖ Absence d'autre diagnostic plus probable

Classification :

PPJ confirmée : critère principal + 3 critères secondaires

PPJ probable : critère principal + 2 critères secondaires

PPJ exclue (colonisation) : critère principal + 0 ou 1 critère secondaire

Tableau 5 : Proposition d'un score diagnostique pour la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*

Etant donné la discordance de résultats des études concernant la détermination d'une valeur seuil de crossing-point, la généralisation de notre valeur, bien que significative, nécessite d'autres analyses reproductibles.

La création d'un score diagnostique permettrait d'affiner le diagnostic de PPJ, d'orienter les indications de traitement ainsi que la recherche d'un DIP. En effet, le traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole est long et peut induire des complications sévères : hypersensibilité, hépatite, myélosuppression, néphropathie interstitielle [31]. L'indication précise de traitement est donc essentielle.

Outre un score clinique, des éléments biologiques sont à l'étude afin de différencier une PPJ d'une colonisation. Des taux sanguins élevés de 1→3 β-D Glucane ont été mis en évidence chez les patients atteints de PPJ, avec une différence significative comparativement aux patients sains ou présentant d'autres pathologies pulmonaires

[32, 33]. 1→3 β-D Glucane étant un composant de la membrane des kystes de *Pneumocystis jirovecii* mais également de nombreux autres champignons, sa présence n'est pas spécifique au *Pneumocystis jirovecii* [13]. Cependant, les taux retrouvés en cas de PPJ sont beaucoup plus élevés qu'au cours des autres infections fongiques [27].

Ainsi, la combinaison d'un score clinico-radiologique, du dosage du 1→3 β-D Glucane et d'une valeur seuil fiable de la PCR quantitative permettrait d'établir un diagnostic précis de PPJ.

La plupart des études concernant la recherche d'éléments biologiques discriminants et d'un score diagnostique ont été menées chez une population adulte. Des études pédiatriques complémentaires à plus grande échelle sont donc nécessaires.

6. CONCLUSION

Notre étude montre que plus d'un tiers des nourrissons présentant une pneumopathie confirmée à *Pneumocystis jirovecii* avant 2 ans sont atteints d'un déficit immunitaire primitif. La recherche d'un déficit immunitaire primitif est donc essentielle chez ces patients.

Cependant, devant une PCR *Pneumocystis* positive, le diagnostic d'une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* versus une colonisation n'est pas si facile et nécessite des professionnels expérimentés. En effet, la colonisation est fréquente chez le nourrisson et il n'existe actuellement pas de score standardisé permettant d'établir ce diagnostic.

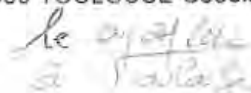
Cette étude montre un seuil de crossing-point statistiquement significatif permettant d'aider au diagnostic mais, comparativement à la littérature, sa généralisation semble difficile compte tenu des variations inter-laboratoires ainsi que du faible nombre de patients de cette étude.

L'établissement d'un score diagnostique clinico-radio-biologique semble essentiel pour diagnostiquer une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*, pour orienter les indications de traitement et pour cibler les nourrissons nécessitant la recherche d'un déficit immunitaire primitif.

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL
RPPS : 10100078038
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Toulouse Purpan/URM
Place du Docteur BAYLAC - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9



BIBLIOGRAPHIE

1. Berrington JE, Flood TJ, Abinun M et al. Unsuspected *Pneumocystis carinii* pneumonia at presentation of severe primary immunodeficiency. *Arch Dis Child*. 2000 Feb;82(2):144-7.
2. HAS : Evaluation des actes de diagnostic biologique de la pneumocystose
3. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):297-317
4. Zakrzewska M, Roszkowska R, Zakrzewski M et al. *Pneumocystis pneumonia*: still a serious disease in children. *Dev Period Med*. 2019;23(3):159-162
5. Pyrgos V, Shoham S, Roilides E et al. *Pneumocystis pneumonia* in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Dec;10(4):192-8
6. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004 Jun 10;350(24):2487-98
7. Collège des Enseignants de Pneumologie – Infections broncho-pulmonaires communautaires de l'adulte
8. Morris A, Beard CB, Huang L. Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii*. *Microbes Infect*. 2002 Jan;4(1):95-103
9. Morris A, Wei K, Afshar K et al. Epidemiology and clinical significance of pneumocystis colonization. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):10-7
10. Vargas SL, et al. Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. *Clin. Infect. Dis*. 2001, 32:855–861
11. Nevez G, Totet A, Pautard JC et al. 2001. *Pneumocystis carinii* detection using nested-PCR in nasopharyngeal aspirates of immunocompetent infants with bronchiolitis. *J. Eukaryot. Microbiol. Suppl.*:122S–123S
12. Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 982–989.
13. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Med Mycol*. 2020 Nov 10;58(8):1015-1028
14. Gazon S, Bergeron A, Menotti J et al. *Pneumocystis jirovecii* et PCR quantitative : pneumonie ou colonisation à *Pneumocystis jirovecii* ? *Rev Mal Respir*. 2020 Apr;37(4):299-307.

15. Perret T, Kritikos A, Hauser PM et al. Ability of quantitative PCR to discriminate *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from colonization. J Med Microbiol. 2020 May;69(5):705-711.
16. Summah H, Zhu YG, Falagas ME et al. Use of real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients: a meta-analysis. Chin Med J. 2013; 126: 1965– 1973
17. Lu Y, Ling G, Qiang C et al. PCR diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*: a bivariate meta-analysis. J Clin Microbiol. 2011 Dec;49(12):4361-3.
18. A. Alanio, G. Desoubeaux, C. Sarfati et al. Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization in immunocompromised patients. CMI 2011, 17, 1531–1537
19. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. 6th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. J Antimicrob Chemother. 2016 Sep;71(9):2405-13.
20. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. Ann Pharmacother. 2016 Aug;50(8):673-9.
21. Ling C, Qian S, Wang Q et al. *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV children: a 10-year retrospective study. Clin Respir J. 2018 Jan;12(1):16-22.
22. Rego de Figueiredo I, Vieira Alves R, Drummond Borges D et al. *Pneumocystis pneumonia*: A comparison study between HIV and non-HIV immunocompromised patients. Pulmonology. 2019 Sep-Oct;25(5):271-274
23. Walzer PD, Schultz MG, Western KA et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and primary immune deficiency diseases of infancy and childhood. J Pediatr. 1973 Mar;82(3):416-22.
24. Burke BA, Good RA. *Pneumocystis carinii* infection. Medicine (Baltimore). 1973 Jan;52(1):23-51
25. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked HyperIgM Syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. Medicine (Baltimore) 2003;82(6):373-384
26. Haudouin V. Les pneumopathies de l'enfant immunodéprimé. La Lettre du Pneumologue. Vol XVI n°3. Mai-Juin 2013

27. Roux A., Lemiale V., Kouatchet A. et al. Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation*, Volume 19, Issue 4, 2010, Pages 327-338
28. Kelly MN, Shellito JE. Current understanding of Pneumocystis immunology. *Future Microbiol.* 2010 Jan;5(1):43-65
29. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet.* 2019 Aug 31;394(10200):757-779
30. Tan SJ, Pryce TM, Haygarth EJ et al. Quantitative Pneumocystis jirovecii real-time PCR to differentiate disease from colonisation. *Pathology.* 2021 Dec;53(7):896-901.
31. Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of Pneumocystis: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2009; 301: 2578–2585
32. Persat F, Ranque S, Derouin F et al. Contribution of the (1-->3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol.* 2008 Mar;46(3):1009-13
33. Yasuoka A, Tachikawa N, Shimada K et al. (1-->3) beta-D-glucan as a quantitative serological marker for Pneumocystis carinii pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996 Mar;3(2):197-9

ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristiques des patients des 3 groupes.....	25
Tableau 2 : Caractéristiques des patients avec PPJ confirmée.....	29
Tableau 3 : Caractéristiques des patients avec PPJ probable.....	30
Tableau 4 : Caractéristiques des patients avec PPJ exclue (colonisation).....	31
Tableau 5 : Proposition d'un score diagnostique pour la pneumopathie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>	46
Image 1 : Radiographies thoraciques de patients avec PPJ confirmée.....	27
Figure 1 : Principales interactions entre <i>Pneumocystis jirovecii</i> et l'épithélium respiratoire et les cellules immunitaires. Extrait de [4].....	18
Figure 2 : Pourcentage de déficit immunitaire confirmé en fonction de la classification de la pneumocystose.....	32
Figure 3 : Pourcentage de déficit immunitaire confirmé dans les groupes « PPJ exclue » et « PPJ confirmée et probable ».....	33
Figure 4 : Répartition des valeurs de crossing-point selon les 3 groupes de pneumocystose.....	36
Figure 5 : Répartition des valeurs de crossing-point entre le groupe PPJ confirmée et non confirmée (probable et exclue).....	37
Figure 6 : Courbe ROC de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (crossing-point) pour différencier une PPJ confirmée d'une PPJ non confirmée (probable et exclue).....	38
Figure 7 : Courbe ROC de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (crossing-point) pour différencier une PPJ confirmée d'une PPJ exclue (colonisation).....	39
Figure 8 : Aide à la lecture des figures 4 et 5.....	53

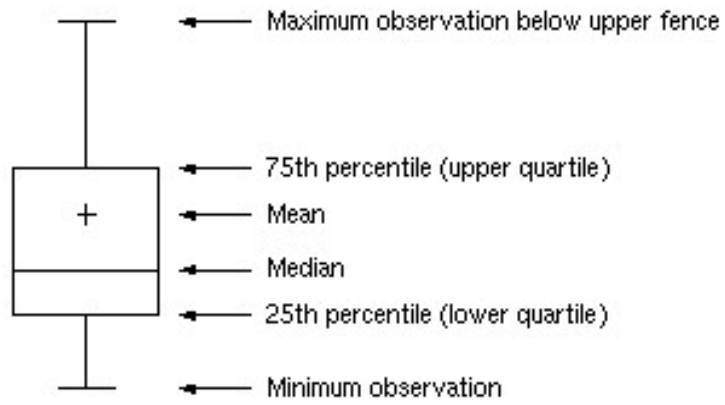


Fig. 8 : Aide à la lecture des figures 4 et 5

PNEUMOCYSTOSE ET DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF CHEZ LE NOURRISSON

RESUME EN FRANÇAIS :

La pneumocystose est une infection fongique sévère pouvant révéler un déficit immunitaire primitif chez le nourrisson. Cette étude, rétrospective bicentrique, a inclus entre le 1^{er} Janvier 2015 et le 31 Décembre 2020, 33 nourrissons présentant une PCR *Pneumocystis* positive. Les patients ont été répartis en 3 groupes : pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* confirmée (11), probable (12) ou exclue (10). Plus d'un tiers des nourrissons du groupe PPJ confirmée étaient atteints d'un déficit immunitaire primitif après explorations. La recherche d'un déficit immunitaire primitif doit donc être systématique devant toute pneumocystose confirmée chez le nourrisson. Compte tenu de l'absence de score standardisé, le diagnostic positif de pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* versus une colonisation devant une PCR positive nécessite une analyse conjointe entre professionnels expérimentés associant data cliniques, radiologiques et pneumologiques. Des éléments biologiques récents permettent d'aider au diagnostic. Dans cette étude, un seuil de crossing-point de 25,19 à la PCR quantitative permettait de distinguer de façon significative une pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* d'une colonisation.

TITRE EN ANGLAIS : *Pneumocystis* pneumonia and primary immunodeficiency in infants

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pédiatrie

MOTS-CLÉS : pneumocystose, déficit immunitaire primitif, nourrisson, PCR quantitative, crossing-point

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Pr Marlène PASQUET
Co-directrice de thèse : Dr Géraldine LABOURET