

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 217

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Médecine Intensive Réanimation

PAR
CUNAT Sibylle
Née le 28/04/1994 à Strasbourg

Analyse rétrospective d'une cohorte mono-centrique de 97 malades de réanimation présentant des
prélèvements positifs à *Aspergillus spp*

Président et Directeur de thèse : Francis SCHNEIDER, Professeur

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 217

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention Médecine Intensive Réanimation

PAR
CUNAT Sibylle
Née le 28/04/1994 à Strasbourg

Analyse rétrospective d'une cohorte mono-centrique de 97 malades de réanimation présentant des
prélèvements positifs à *Aspergillus spp*

Président et Directeur de thèse : Francis SCHNEIDER, Professeur



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(2001-2011)** M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**

Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François PO216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute pierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute pierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute pierre	42.01	Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute pierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALLOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01	Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatodigestif et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

Lc

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Medecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Je remercie Monsieur le Professeur F. Schneider pour m'avoir proposé ce sujet de thèse enrichissant et pour avoir dirigé ce travail.

Je remercie les membres du jury, Monsieur le Professeur V. Castelain, Monsieur le Professeur F. Faitot, Monsieur le Professeur L-M. Fornecker, Madame la Docteure V. Letscher-Bru et Monsieur le Docteur F. Danion, d'avoir accepté de participer à mon jury.

Je tiens à remercier tout particulièrement Marie-Pierre Ledoux pour sa relecture attentive, ses conseils et surtout tout ce qu'elle a pu m'apporter, tant sur le plan de l'apprentissage médical que sur le plan humain, lors de mon semestre en hématologie.

Un grand merci à tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse, en premier lieu Antoine Studer et Raphaël Clere-Jehl pour leurs conseils et leur soutien technique et leurs réassurances dans les moments de doute, ainsi que le Docteur François Severac pour avoir consacré du temps à réaliser les statistiques analytiques, et la Docteure Peggy Perrin pour m'avoir expliqué les bases du recueil de données.

Je remercie ma mère pour avoir pris le temps de traquer les fautes dans ce travail.

Je tiens à remercier l'ensemble des équipes médicales et paramédicales de mes différents stages ainsi que les différents internes avec qui j'ai partagé mes semestres d'internat, en particulier ceux de la réanimation médicale du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg : Amandine, les deux Camille, Edgar, les deux Guillaume, Kévin, Léa, et Marc.

Nous avons traversé ensemble la première vague de la pandémie et vous avez rendu ce moment particulier moins tragique et plus supportable grâce à votre solidarité et votre complicité.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation et à bien plus pour certains : l'équipe médicale des deux réanimations médicales de Strasbourg, Viviane Schmitt, Rachel Mourot-Cottet, Marlène Stoerckel, Géraldine De Geyer D'Orth, Célestine Simand, l'ensemble de l'équipe médicale de la réanimation médicale de Saint-Antoine à Paris.

A Monsieur Meziani, pour s'être préoccupé non seulement de ma progression professionnelle mais également de mon état psychique et pour m'avoir apporté son soutien.

A toutes et tous mes ami-e-s, en particulier Fanny, Ophélie, Pauline, Yann pour tout simplement avoir été là, y compris et surtout quand les instants étaient douloureux.

A mes formidables externes d'hématologie, Cyrine, Flore et Ivan.

A mes parents et à mon frère, que j'aime par-dessus tout.

Pour Jeanne et Yvette

Table des matières

INTRODUCTION	25
I. REVUE DE LA LITTERATURE	26
A. ÉPIDEMIOLOGIE	26
1. <i>Le genre Aspergillus</i>	26
a. Description du genre.....	26
b. Contamination	28
c. Physiopathologie de l'infection et des défenses immunitaires.....	29
d. Mécanismes de virulence et d'échappement immunitaire	33
e. Spectre clinique	34
f. Conséquences de l'immunodépression	35
2. <i>Évolution récente de l'épidémiologie et épidémiologie en réanimation</i>	38
a. Épidémiologie générale	38
b. Épidémiologie en réanimation.....	39
3. <i>Facteurs de risque et facteurs pronostiques</i>	42
a. Facteurs de risque « classiques »	42
b. Facteurs de risque « émergents ».....	48
B. ASPECTS CLINIQUES.....	54
1. <i>Patients neutropéniques</i>	54
2. <i>Patients sous corticothérapie</i>	54
3. <i>Autres situations cliniques</i>	55
C. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	56
1. <i>Clinique</i>	56

2.	<i>Radiologique</i>	57
3.	<i>Biologique</i>	58
a.	Biologie standard.....	58
b.	Outils de diagnostic sérique.....	58
c.	Outils de diagnostic respiratoire direct	63
d.	Outils de diagnostic respiratoire indirect	63
e.	Combinaisons entre les tests diagnostiques	66
4.	<i>Particularités de la réanimation</i>	67
5.	<i>Algorithmes diagnostiques</i>	67
a.	Critères de l'EORTC/MSG.....	68
b.	Patients souffrant de BPCO	70
c.	Algorithme AspICU	71
d.	Cas particulier de l'infection grippale.....	74
D.	ASPECTS THERAPEUTIQUES.....	74
1.	<i>Traitement médicamenteux</i>	75
2.	<i>Traitement invasif</i>	78
II.	ÉTUDE RETROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE	79
A.	METHODOLOGIE	79
1.	<i>Population étudiée</i>	79
2.	<i>Objectifs</i>	80
3.	<i>Recueil</i>	80
4.	<i>Définitions</i>	81
5.	<i>Analyses statistiques</i>	85

B. RESULTATS.....	86
1. <i>Statistiques descriptives</i>	86
a. Caractéristiques de base.....	86
b. Facteurs de risque d'aspergillose invasive.....	87
c. Description des 3 catégories prédéfinies.....	88
d. Caractéristiques du séjour en réanimation	93
e. Caractéristiques de l'aspergillose invasive présumée	95
2. <i>Statistiques analytiques</i>	98
a. Survie.....	98
b. Analyse univariée	99
c. Analyse multivariée	99
C. DISCUSSION.....	101
1. <i>Pertinence des résultats par rapport à la littérature</i>	101
2. <i>Points forts</i>	103
3. <i>Points faibles</i>	103
CONCLUSIONS	105
ANNEXES	108
ÉCHELLE DES GRADES DE RECOMMANDATION ET DES NIVEAUX DE PREUVE ASSOCIES	
(HAS, 2013)	108
CALCUL DU SCORE CHILD-PUGH	108
CALCUL DU SCORE SOFA.....	109
CALCUL DU SCORE IGS2	110
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	111

Table des figures et tableaux

Figures

Figure 1 : représentation schématique d'un hyphe aspergillaire	27
Figure 2 : représentation schématique de la structure de la paroi aspergillaire	28
Figure 3 : représentation schématique de l'immunité anti-aspergillaire	32
Figure 4 : spectre clinique des pathologies liées à <i>Aspergillus</i>	35
Figure 5 : comorbidités et facteurs de risque présents chez les patients atteints d'aspergillose invasive	42
Figure 6 : stratification du risque en fonction de la pathologie sous-jacente	43
Figure 7 : algorithme diagnostique de l'aspergillose pulmonaire invasive en réanimation (BM-AspICU)	73
Figure 8 : survie des 3 groupes en fonction du temps	98

Tableaux

Tableau 1 : incidence de l'aspergillose invasive au sein des populations de patients transplantés d'organes solides	38
Tableau 2 : épidémiologie de l'aspergillose invasive chez les patients de réanimation ..	40
Tableau 3 : récapitulatif des performances diagnostiques des différents tests biologiques	66
Tableau 4 : critères diagnostiques EORTC/MSG pour l'aspergillose pulmonaire invasive	69
Tableau 5 : critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive chez les patients atteints de BPCO	70
Tableau 6 : critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive en réanimation	72

Tableau 7 : critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive associée à l'infection grippale	74
Tableau 8 : récapitulatif des recommandations pour le traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive	77
Tableau 9 : définition de Berlin du syndrome de détresse respiratoire aigu	84
Tableau 10 : critères KDIGO de l'insuffisance rénale aiguë	84
Tableau 11 : caractéristiques démographiques et facteurs de risque	87
Tableau 12 : caractéristiques de la cohorte de patients avec une pathologie hématologique	89
Tableau 13 : caractéristiques de la cohorte de patients avec une pathologie oncologique	90
Tableau 14 : caractéristiques de la cohorte « hépatologie ».....	91
Tableau 15 : caractéristiques de la cohorte « autres »	92
Tableau 16 : caractéristiques du séjour en réanimation	94
Tableau 17 : caractéristiques de l'aspergillose pulmonaire présumée invasive.....	97
Tableau 18 : recherche de facteurs pronostiques de la survie globale en analyse univariée et multivariée.....	101

Abréviations

ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique
 ACLF: acute on chronic liver failure
 ALF : acute liver failure
 APACHE : acute physiology and chronic health evaluation
 BM-AspICU : biomarkers AspICU
 BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive
 Bpm : battements par minute
 BTK : Bruton tyrosine kinase
 CARS : compensatory anti-inflammatory response syndrome
 CDC : Center for Disease Control
 Cellules CAR-T : cellules T porteuses d'un récepteur chimérique
 CKD-EPI : chronic kidney disease epidemiology
 CLR : C-type lectin receptor
 CMV : cytomégalovirus
 COVID : coronavirus induced disease
 CPAP : continuous positive airway pressure
 CRP : C reactive protein
 CVF : capacité vitale forcée
 DFG : débit de filtration glomérulaire
 EAPCRI : European *Aspergillus* PCR initiative
 ECIL : European Conference on Infections in Leukemia
 ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
 ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
 FC : fréquence cardiaque
 FC γ : fragment constant gamma
 FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
 FUNDICU : FUNgal infections Definitions in ICU
 GAG : galactosaminogalactane
 GM : galactomannane
 GOLD : global initiative for obstructive lung disease
 HEPA : high efficiency particulate air
 HLA : human leucocyte antigen
 HR : hazard ratio
 IDSA : Infectious Diseases Society of America
 IFN : Interferon
 IL : Interleukine
 IMC : indice de masse corporelle
 INR : international normalized ratio
 KDIGO : kidney disease : improving global outcome
 LBA : lavage broncho-alvéolaire
 MELD : model for end-stage liver disease

mmHg : millimètre de mercure
mTOR : mechanistic target of rapamycin
NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite
NET : neutrophil extracellular trap
NLR : NOD-like receptor
PAM : pression artérielle moyenne
PAMPs : pathogen associated molecular patterns
PAS : pression artérielle systolique
PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PCR : polymerase chain reaction
PEP : pression expiratoire positive
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
PNN : polynucléaires neutrophiles
PRR : pathogen recognition receptors
SAIF : Surveillance des Aspergilloses Invasives en France
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu
SOFA : sepsis-related organ failure assessment/sequential organ failure assessment
TLR : toll-like receptor
TNF : tumor necrosis factor
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

L'aspergillose invasive est une infection fongique invasive opportuniste causée par un champignon filamenteux du genre *Aspergillus*. Selon l'Institut Pasteur, il s'agit de la troisième cause d'infection fongique invasive en France.

Il s'agit d'un champignon ubiquitaire dans l'environnement, se développant dans les matières organiques en décomposition, présent dans les plantes, la poussière et l'air. La contamination se fait principalement par voie aérienne via la dispersion puis l'inhalation de spores.

Du fait du mode de contamination, les atteintes sont principalement pulmonaires puis sinusiennes, des formes disséminées étant également possibles. Il existe également des formes cliniques non invasives qui ne seront pas abordées dans ce travail.

Les atteintes cliniques sont le résultat d'une conjonction de plusieurs facteurs : la charge fongique, les caractéristiques immunitaires de l'hôte et la virulence du pathogène.

Cette pathologie touche majoritairement des patients immunodéprimés, au premier rang desquels les patients neutropéniques. Mais on décrit également depuis plusieurs années des aspergilloses invasives chez des patients sans terrain d'immunodépression communément décrit, notamment en réanimation.

Il existe en effet un enjeu diagnostique majeur, la certitude diagnostique reposant sur des examens invasifs le plus souvent non réalisables chez des patients fragiles et instables et la mortalité chez les patients avec une aspergillose pulmonaire invasive présumée ou prouvée restant élevé malgré les progrès thérapeutiques.

Dans ce travail, nous décrivons l'épidémiologie et le pronostic chez 97 patients hospitalisés en médecine-intensive réanimation à l'hôpital de Hautepierre à Strasbourg, du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2018, et atteints d'une aspergillose invasive.

I. Revue de la littérature

A. Épidémiologie

1. Le genre *Aspergillus*

a. Description du genre

Aspergillus fait partie de la division des Ascomycètes et de la classe des Eurotiomycètes.

Les *Aspergillus* sont des champignons filamenteux saprophytes ubiquitaires qui se développent dans les sols et la végétation en décomposition ; ils peuvent ainsi se retrouver dans l'air ambiant.

Le genre *Aspergillus* compte plus de 200 espèces dont la plus fréquemment retrouvée dans les aspergilloses invasives en Europe est *Aspergillus fumigatus*. Elle a la capacité de se développer à des températures élevées et donc en particulier à température corporelle humaine.

En l'absence de substrats nutritifs, *A. fumigatus* produit des spores asexuées ou conidies à partir des conidiophores. Cette structure est formée d'une tige allongée se terminant par une extrémité arrondie appelée columelle ou vésicule. La base du conidiophore est constituée par une formation filamenteuse appelée l'hyphe, ces deux structures faisant partie d'une seule et même cellule. La vésicule quant à elle est bordée d'une ou deux couches cellulaires (les phialides et les métules) qui sont à l'origine des conidies (1) (**figure 1**). Ces spores asexuées se dispersent ensuite dans l'environnement.

Il existe par ailleurs un cycle de reproduction sexuée qui est à l'origine de la production de sporophore appelé cléistothèce qui renferme de multiples ascospores. La pathogénicité potentielle de ceux-ci est mal connue, étant donné que les conditions de répllication et de germination sont très spécifiques et incompatibles avec la physiologie humaine (2).

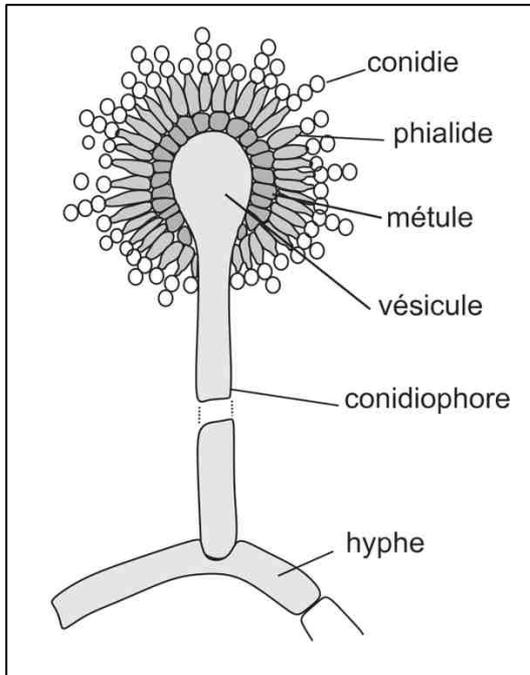


Figure 1 : représentation schématique d'une hyphé aspergillaire (3)

La structure de la paroi cellulaire diffère selon le cycle cellulaire et l'environnement extérieur. Ainsi, dans les conidies, une couche externe composée de mélanine et d'hydrophobine forme un bouclier. En effet, l'hydrophobine grâce à ses propriétés hydrophobes permet une meilleure dissémination des spores ; et la mélanine protège la cellule des rayons ultra-violet. Lors de la germination, les hyphes perdent cette paroi externe, qui peut être remplacée par une couche de galactosaminogalactane (GAG).

En dessous de la couche externe se situe la paroi interne constituée de glycoprotéines et de polysaccharides tels que le β -1, 3 glucane, le galactomannane, le α -1, 3 glucane ou la chitine (4) (figure 2).

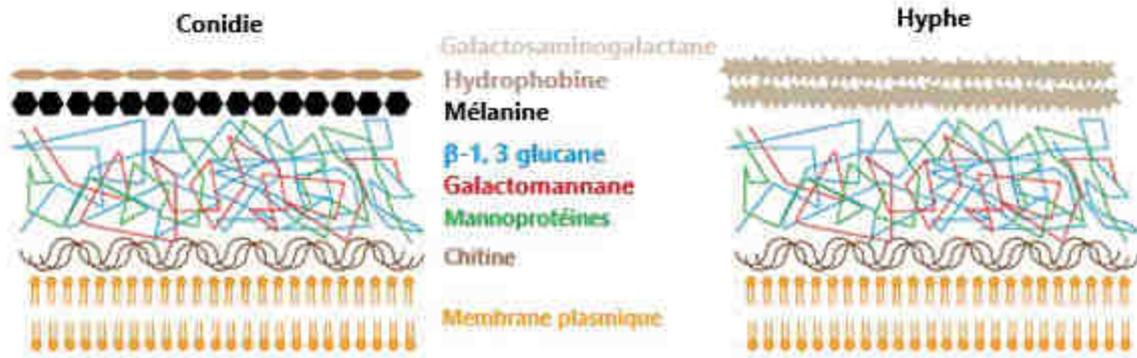


Figure 2 : représentation schématique de la structure de la paroi aspergillaire (adapté de Park, 2009) (4)

b. Contamination

Après leur dispersion dans l'environnement et l'air ambiant, les spores sont inhalées par l'être humain quotidiennement, leur petite taille, entre 2 et 3 μm pour *A. fumigatus*, leur permettant de pénétrer jusque dans les alvéoles pulmonaires. Il en découle que les deux principaux sites d'infection sont les poumons et les sinus.

Dans des conditions favorables, les conidies peuvent germer et croître pour donner des hyphes qui ensuite se développent en colonies. Ces hyphes sont enchâssés dans une matrice extracellulaire qui constitue un biofilm (2). Celui-ci est composé de galactomannane, de GAG, d' α -1,3 glucane, de mélanine et d'autres protéines.

Les hyphes ont une capacité d'invasion tissulaire et vasculaire qui aboutit à une nécrose tissulaire. En effet, les hyphes peuvent pénétrer la barrière épithéliale en perçant au sein des cellules épithéliales. Plus particulièrement, *A. fumigatus* est capable d'interagir avec les cellules épithéliales et endothéliales de l'hôte, provoquant ainsi son endocytose par ces cellules et donc l'invasion tissulaire (5).

c. Physiopathologie de l'infection et des défenses immunitaires

Les *Aspergillus* sont omniprésents dans l'environnement et on estime qu'un être humain inhale entre 100 et 1000 conidies par jour. Cependant, l'aspergillose invasive reste une pathologie rare et cela grâce aux défenses de l'organisme qui sont principalement assurées par l'immunité innée en ce qui concerne *Aspergillus*.

La première ligne de défense est physique, constituée par les voies aériennes, notamment les cornets nasaux et les divisions bronchiques, qui, grâce à leur conformation, génèrent un flux turbulent. Celui-ci projette les conidies sur les parois au sein de leur mucus, permettant ainsi l'expulsion des spores par le flux muco-ciliaire. Ce mécanisme de défense peut être mis en défaut par la petite taille des spores. Par ailleurs, le mucus contient des peptides antimicrobiens et des récepteurs solubles, dont des lectines se liant au mannane et les protéines A et D du surfactant, qui ont un rôle d'opsonine et améliorent la liaison des conidies aux polynucléaires neutrophiles (PNN) et aux macrophages afin d'aboutir leur phagocytose et leur lyse par ces cellules immunitaires (4).

La deuxième ligne de défense, la plus importante, est formée par l'immunité innée, représentée essentiellement par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Les différents composants d'*Aspergillus* forment des PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) qui sont reconnus par des PRR (Pathogen Recognition Receptors), des récepteurs cellulaires et solubles. La maturation des conidies en hyphes provoque un changement morphologique avec une exposition de la couche cellulaire interne et par conséquent une réponse immunitaire plus importante. Par exemple, parmi les CLR (C-type Lectin Receptors) la dectine 1 reconnaît le β -1,3 glucane induisant ainsi la production des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF, IL-17A, IL-22, IL-1 α) et subséquemment le recrutement des PNN et des macrophages. La pentraxine 3, un autre CLR, reconnaît le galactomannane et

permet une meilleure phagocytose des conidies par les PNN. Il existe par ailleurs d'autres familles de récepteurs comme les TLR ou les NLRs qui jouent également un rôle dans la production de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, la liaison d'antigènes fongiques aux TLR2 et TLR4 génère la sécrétion de $\text{TNF}\alpha$, d' $\text{IL-1}\alpha$ et d' $\text{IL-1}\beta$ et le recrutement de cellules immunitaires. En ce qui concerne les hyphes, l'opsonisation d'*Aspergillus* par la pentraxine 3 permet la reconnaissance des antigènes fongiques par le récepteur $\text{Fc}\gamma$. Le recrutement des leucocytes au site de l'infection se fait également par les cellules endothéliales alvéolaires, qui, suite à leur mise en contact avec les hyphes, expriment la E-sélectine et le VCAM-1, des molécules d'adhésion des leucocytes à l'endothélium qui permettent leur recrutement au site de l'infection. Ce recrutement se fait aussi par la sécrétion de cytokines et chimiokines (IL-6 , CXCL8) par différentes cellules immunitaires ou non comme les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires, suite à leur ingestion de conidies et d'hyphes.

En parallèle, il ne faut pas négliger le rôle du complément. Les conidies et les hyphes ont la capacité à se lier à la fraction C3 du complément, induisant ainsi une activation de la voie alterne. L'activation de la voie des lectines se fait via la liaison de la lectine au mannane.

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une enzyme contenue entre autres dans les cellules myéloïdes et qui joue un rôle en aval de la signalisation via la dectine 1 et les TLR et a ainsi un impact sur la production de cytokines et la phagocytose par les macrophages.

Les macrophages alvéolaires sont les leucocytes pulmonaires majoritaires qui forment une défense activée précocement mais d'action lente. Grâce à la fois aux récepteurs solubles et cellulaires se fixant sur les conidies, ils sont capables d'y adhérer puis de les phagocyter. Au sein du phagosome la destruction est assurée par la formation de dérivés réactifs de l'oxygène par le complexe NADPH oxydase. Les macrophages alvéolaires vont également

sécréter des cytokines pro-inflammatoires et des dérivés réactifs extracellulaires de l'oxygène, générant des dégâts sur les hyphes.

Les PNN ont une action fongicide rapide, sur les conidies et principalement les hyphes, qui empruntent plusieurs mécanismes. En premier lieu, ils phagocytent les conidies en germination au sein du phagosome qui se combine au lysosome formant par conséquent le phagolysosome. La reconnaissance d'*Aspergillus* par les PRRs provoque l'activation de la NADPH oxydase et donc une explosion oxydative avec libération de dérivés réactifs de l'oxygène, et de myéloperoxydase par exemple, une enzyme qui catalyse la formation d'acide chlorhydrique. Ces réactifs endommagent les hyphes, ceux-ci ne pouvant être phagocytés du fait de leur trop grande taille. De plus, l'activation de la NADPH oxydase améliore la capacité de fusion du phagosome au lysosome. Par ailleurs, la NADPH oxydase induit la NETose qui est un phénomène de relargage par les PNN de leur ADN recouvert de peptides antimicrobiens, formant ainsi un piège extracellulaire ou NET (neutrophilic extracellular trap). Ces NETs sont capables de capturer et d'endommager les hyphes trop volumineux pour être phagocytés, mais sans les détruire complètement.

Les monocytes circulants, suite à leur interaction avec les conidies, changent de phénotype et deviennent capables de phagocyter et détruire les conidies et d'induire des dommages aux hyphes.

Les cellules NK sont des lymphocytes qui peuvent répondre à la stimulation antigénique sans passer par une phase de prolifération clonale. Dans les modèles murins, après la rate, les poumons sont l'organe contenant la plus forte concentration tissulaire de cellules NK. Ces cellules contribuent à la production précoce d'IFN γ et donc au recrutement des cellules immunitaires effectrices.

Les plaquettes quant à elles sont capables de former des agrégats avec les spores et à se lier aux hyphes opsonisés puis à relarguer le contenu de leurs granules. Cette dégranulation

induit une diminution de la croissance des hyphes et une altération de leur paroi ainsi qu'une potentialisation de la phagocytose par les macrophages. Par exemple, la sérotonine peut tuer les conidies et les hyphes et provoquer des dommages aux parois cellulaires fongiques (2) (4).

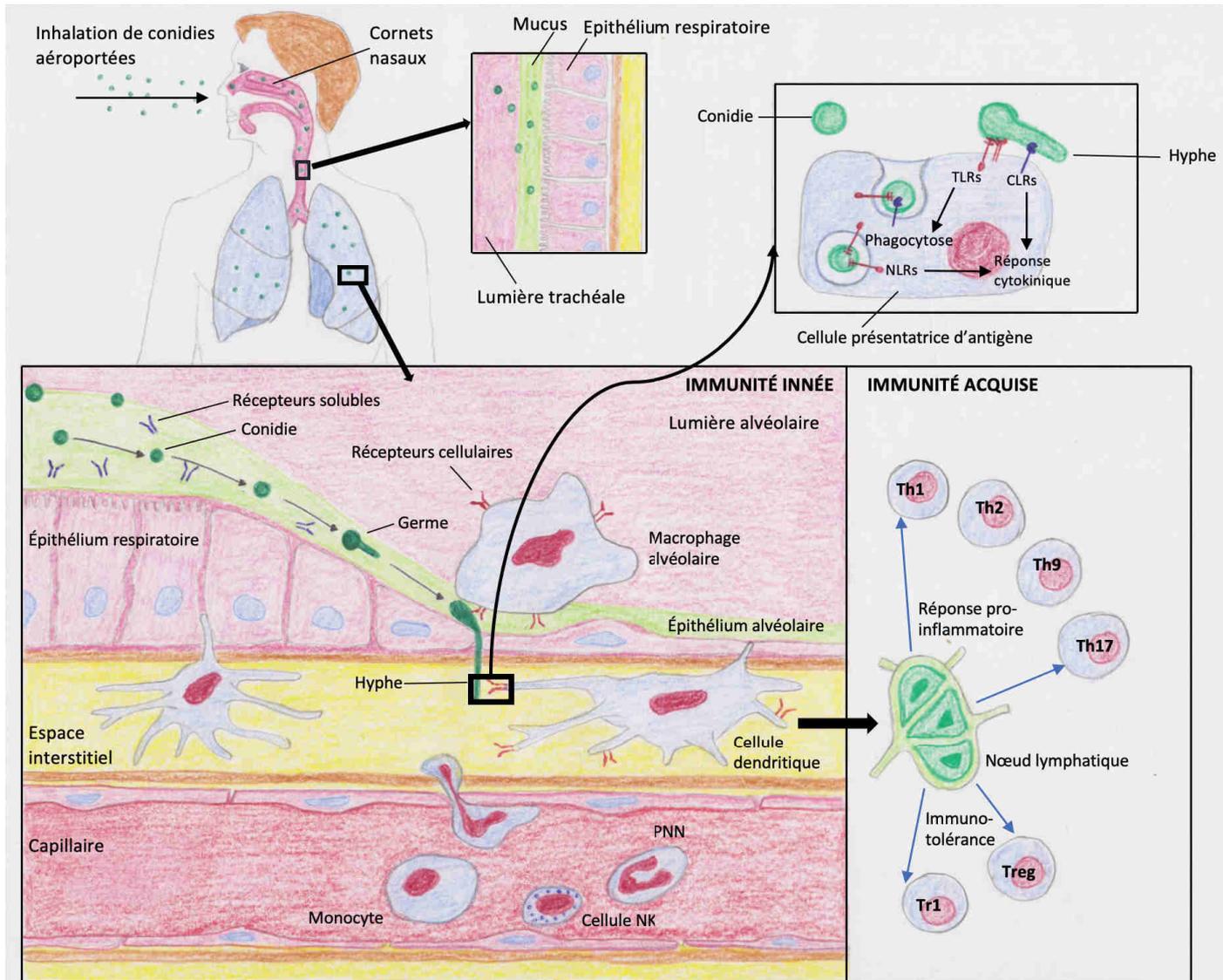


Figure 3 : représentation schématique de l'immunité anti-aspergillaire (adapté de Park, 2009 et van de Veerdonk, 2017) (2) (4)

L'articulation avec l'immunité acquise se fait grâce aux cellules dendritiques qui après internalisation des conidies et des hyphes vont migrer au sein des nœuds lymphatiques pour présenter les antigènes fongiques aux lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires. Cette stimulation antigénique est capable de déclencher plusieurs réponses immunes possédant des rôles différents. Ainsi la réponse Th1 contribue à augmenter la phagocytose et à lutter contre

l'invasion fongique. La réponse Th17 induit le chimiotactisme des PNN et le relargage de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Les réponses Th2 et Th9 sont pro-allergisantes (2) (6) (**figure 3**).

d. Mécanismes de virulence et d'échappement immunitaire

A. fumigatus peut modifier son métabolisme selon l'environnement dans lequel il se développe. Ainsi, dans les poumons, différentes protéases secrétées par *Aspergillus* (protéases à sérine, métalloprotéases, protéases aspartiques) digèrent les macromolécules en composants organiques nécessaires au métabolisme du champignon. Pour récupérer du fer nécessaire à sa croissance, *A. fumigatus* utilise un système de sidérophore. On rencontre souvent des conditions d'hypoxie tissulaire du fait de l'inflammation locale qui provoque une destruction du tissu pulmonaire, une augmentation de la consommation locale de l'oxygène et une obstruction capillaire. Étant un organisme aérobie, *A. fumigatus* est capable de procéder à des changements métaboliques et transcriptionnels par exemple dans la biosynthèse de l'ergostérol pour survivre dans un milieu pauvre en oxygène.

En cas de développement d'une infection, les hyphes de *A. fumigatus* sont enchâssées au sein d'une matrice extracellulaire ou biofilm, composé de galactomannane, de GAG, de α -1,3 glucane, de mélanine et d'autres protéines qui favorisent l'extension de l'infection (2).

Aspergillus possède plusieurs facteurs de virulence lui permettant d'infecter plus facilement les tissus humains comme par exemple la thermotolérance qui est la capacité à se développer à 37°C, ou des facultés d'adhésion à la membrane basale des cellules et à l'épithélium via le GAG et d'angio-invasion via la production de toxines nécrosantes.

Aspergillus a développé plusieurs méthodes d'évasion au système immunitaire. L'hydrophobine et la mélanine masquent les PAMPs de la paroi cellulaire. La mélanine a par ailleurs une action anti-phagocytaire, notamment par séquestration des dérivés réactifs de

l'oxygène. Après phagocytose, les conidies ont la capacité de germer au sein du phagosome, provoquant la nécrose du macrophage. Le GAG peut inhiber la formation des NET et induire la formation de cytokine anti-inflammatoire comme l'IL-1Ra qui possède la faculté de neutraliser la réponse immunitaire dépendant d'IL-1 et l'induction de la réponse immunitaire Th17 (4).

e. Spectre clinique

Il existe une interaction entre l'immunité du sujet, la charge fongique et les capacités de virulence du pathogène, dont découlent différentes formes cliniques (7) (**figure 4**).

En cas de réponse immunitaire normale, on assiste à une élimination rapide des éléments fongiques sauf en cas d'inhalation massive comme cela a été décrit lors d'expositions professionnelles (production de copeaux de bois, culture de champignons) ou de noyades (7). En présence d'une cavité pulmonaire préexistante, la croissance fongique est favorisée par le drainage insuffisant des cavités, ayant pour conséquence la formation d'un aspergillome, qui est un amas de filaments mycéliens, de cellules inflammatoires, de fibrine, de mucus et de débris tissulaires (9).

Chez les patients souffrant d'une réaction d'hypersensibilité aux antigènes d'*Aspergillus*, un asthme voire une aspergillose broncho-pulmonaire allergique peuvent advenir (9).

Chez les patients faiblement immunodéprimés (diabétiques, patients sous faibles doses de corticoïdes, patients dénutris) ou avec une pathologie pulmonaire sous-jacente, on décrit une entité semi-invasive, l'aspergillose chronique nécrosante, qui résulte d'une invasion locale sans angio-invasion, se développant sur plusieurs mois.

En cas d'immunodépression plus marquée, la forme la plus grave d'aspergillose, une aspergillose pulmonaire invasive, peut se manifester. Elle se caractérise par une angio-invasion par les hyphes avec une extension rapide des lésions en quelques jours ou semaines, qui compromet la survie de l'hôte atteint en l'absence de traitement spécifique (7).

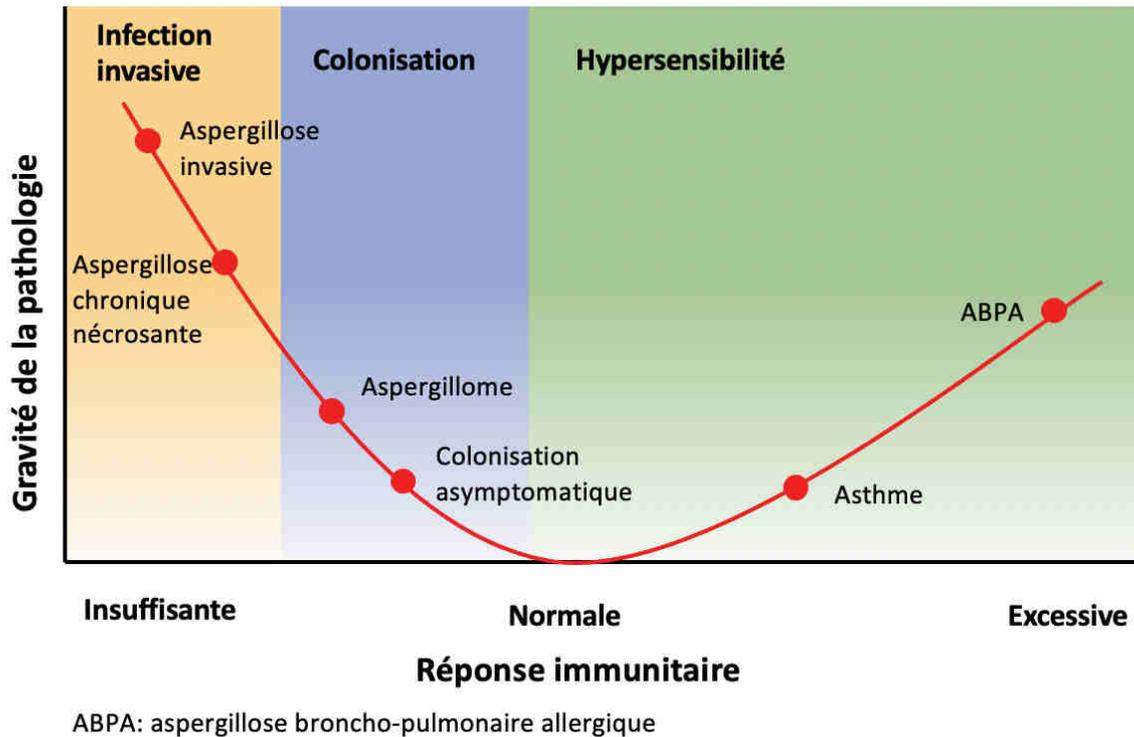


Figure 4 : spectre clinique des pathologies liées à *Aspergillus* (adapté de Park, 2009) (4)

f. Conséquences de l'immunodépression

Selon le type d'immunodépression, le risque de développer une aspergillose invasive est plus ou moins élevé et la présentation clinico-radiologique diffère.

Le modèle le plus fréquemment décrit d'immunosuppression est la neutropénie consécutive à des chimiothérapies myélotoxiques. Dans les modèles murins neutropéniques, les PNN étant un pilier de l'immunité innée anti-aspergillaire, on observe une extension

rapide des lésions dues à l'angio-invasion par les hyphes et à une nécrose tissulaire (5) (10). Chez les patients d'onco-hématologie, le risque de développer une aspergillose invasive varie selon la maladie sous-jacente et les traitements administrés.

En cas d'exposition à une corticothérapie, le développement des hyphes est moins invasif avec notamment une angio-invasion moindre et une phase de broncho-invasion plus longue (5). L'immunodépression induite se fait via de multiples canaux : par exemple un dysfonctionnement du phagosome dans les monocytes (11), une diminution de l'activité des macrophages alvéolaires (12), une diminution de la production de dérivés réactifs de l'oxygène, une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires. On assiste à une réponse anti-inflammatoire excessive avec une surproduction d'IL10 qui inhibe la production de TNF α . Par ailleurs, la sécrétion d'IL-8 n'est pas affectée par la corticothérapie, ce qui conduit à un recrutement accru de PNN engendrant des lésions tissulaires (10). De plus, les corticoïdes augmentent la croissance des hyphes (13).

La situation des hépatopathies chroniques combine plusieurs anomalies. D'une part une dysfonction de la synthèse de protéines essentielles au bon fonctionnement du système immunitaire comme les composants du complément (C3, C4, CH50), les récepteurs immunitaires solubles, et les protéines de l'opsonisation. D'autre part, une dysfonction des leucocytes avec une séquestration splénique des PNN en cas d'hypertension portale, une diminution des capacités de phagocytose et de chimiotactisme des PNN et des macrophages, un défaut de clairance des pathogènes opsonisés via le récepteur au FC γ dans les macrophages, une dysfonction des fonctions de migration, de phagocytose et de lyse des PNN, une diminution de l'expression de HLA-DR par les monocytes et donc une diminution de la capacité de présentation des antigènes, une diminution des facultés d'adhésion et de production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et une dysfonction des cellules NK. Concernant l'immunité acquise, les lymphocytes mémoires sont en nombre réduit ainsi

que les lymphocytes T CD4+ et CD8+, et on observe une production altérée des immunoglobulines (14) (15).

Des cas d'aspergillose invasive ont été décrits dans des séries de patients hospitalisés et traités pour une hépatite alcoolique aiguë, sans cirrhose sous-jacente systématique, avec sur le plan physiopathologique une diminution de l'explosion oxydative et des capacités de phagocytose des PNN (15) (16) (17).

Dans les transplantations d'organe solide, l'immunosuppression se divise en deux phases. En premier lieu, l'induction avec par exemple des anticorps induisant une déplétion lymphocytaire T que sont l'alemtuzumab et le sérum anti-lymphocytaire. En deuxième lieu, l'entretien de l'immunosuppression par des médicaments appartenant à différentes classes. La plus anciennement utilisée est représentée par les corticoïdes qui possèdent des effets pléiotropes dont l'inhibition de la synthèse d'interleukines dans les monocytes et les macrophages, l'inhibition de gènes codant pour les cytokines et l'induction de la mort cellulaire programmée des lymphocytes T. Le mycophénolate-mofétil inhibe la synthèse des purines avec une action anti-proliférative sur les lymphocytes B et T. Les inhibiteurs de la calcineurine, comprenant la ciclosporine et le tacrolimus, induisent une inhibition de la synthèse d'IL-2 et d'autres cytokines. Quant au sirolimus et à l'everolimus, inhibiteurs de mTOR, ils sont des inhibiteurs des fonctions lymphocytaires T (18).

Parmi les autres immunosuppresseurs, les anti-TNF α bloquent le recrutement des cellules effectrices comme les PNN et les macrophages. Le rituximab a une action anti-lymphocytes B ciblée. Le méthotrexate est un antimétabolite qui bloque la division cellulaire en inhibant une enzyme capitale du métabolisme de l'acide folique. De rares cas d'aspergillose invasive ont été décrits lors de la prise de ces médicaments, notamment chez des patients recevant plusieurs immunosuppresseurs de manière concomitante (19) (20) (21).

2. Évolution récente de l'épidémiologie et épidémiologie en réanimation

a. Épidémiologie générale

L'aspergillose invasive est l'une des infections fongiques les plus fréquentes dont la mortalité reste élevée malgré les progrès thérapeutiques et avec une incidence en augmentation constante, reflet de la présence de patients immunodéprimés de plus en plus nombreux (6). La mortalité globale est environ de 50% (22), avec une baisse observée sur les dernières années grâce à l'arrivée de nouveaux antifongiques comme le voriconazole, et grâce à l'amélioration des techniques diagnostiques (23).

Selon le CDC (Center for Disease Control), près de 15 000 hospitalisations liées à une aspergillose sont survenues aux États-Unis en 2014. Il s'agit de l'infection fongique invasive la plus fréquente chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques et de la deuxième infection fongique invasive chez les transplantés d'organe solide (24). Chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, l'incidence cumulée à 6 mois et 12 mois est respectivement de 1,3% et 1,6% sur la période de 2001 à 2006 (25). De manière plus générale, dans une étude courant de 2006 à 2015, l'incidence était de 27,4 cas/100 000 patients/an avec une augmentation annuelle de 0,24 cas/100 000 patients (26). La mortalité atteint 25% chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques (25) et 59% chez les patients transplantés d'organe solide (26) (**tableau 1**).

Type de transplantation	Hépatique	Rénale	Pulmonaire	Cardiaque	Population globale
Prévalence aspergillose invasive	1-9,2%	0,7-4%	4-23%	1-14%	1-15%
Mortalité	33,3-65%	67-75%	67-82%	66,7%	65-92%

Tableau 1 : incidence de l'aspergillose invasive au sein des populations de patients transplantés d'organes solides (adapté de Singh, 2009) (45)

En Italie, plusieurs études ont été menées à des périodes différentes et rapportent la même tendance qu'aux États-Unis. Ainsi de 1987 à 1998, l'incidence était de 4,7% et la mortalité de 48%. De 1999 à 2003, l'incidence était de 6,1% et la mortalité de 38,5%. En 2006, l'incidence était de 12,7% et la mortalité de 13% (27). L'incidence est en augmentation constante, conséquence de la multiplication des patients immunodéprimés et de l'amélioration des moyens diagnostiques. On note en parallèle une nette diminution de la mortalité, probablement du fait de l'arrivée de nouveaux antifongiques et de la détection plus précoce de la pathologie.

En France, des incidences et mortalités différentes sont rapportées selon le terrain. Dans l'étude du réseau SAIF couvrant la période de 2005 à 2007, dans l'allogreffe et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'incidence était de 8,1% et 0,9% respectivement, et de 4,8%, 4,1%, 0,8% et 0,3% pour les transplantations cardiaques, pulmonaires, hépatiques et rénales respectivement. La mortalité était de 56% chez les allogreffés de cellules souches hématopoïétiques et de 29,4% chez les transplantés d'organe solide (28). Une mortalité supérieure à 50% a été rapportée chez les transplantés pulmonaires (29), et de 76,8% dans une étude française regroupant des patients en réanimation et hors réanimation (30).

Au Japon, sur 13 787 autopsies pratiquées de 1989 à 2009, 2,2% des patients avaient une aspergillose (31).

b. Épidémiologie en réanimation

En réanimation, l'épidémiologie est plus difficile à appréhender du fait du problème du choix des critères diagnostiques qui sera discuté dans une autre partie de ce travail. Les comorbidités des patients inclus dans les études font également beaucoup varier les

incidences, les études étant parfois monocentriques avec des recrutements locaux de patients très spécifiques (**tableau 2**).

Étude	Période d'étude	Population	Incidence	Mortalité en réanimation
Meersseman (2004) (32)	2000-2003	Patients de réanimation sans pathologie onco-hématologique	3,7%	91%
Garnacho-Montero (2005) (33)	1998-1999	Patients de réanimation avec durée séjour > 7 jours	1,1%	52,8%
Vandewoude (2006) (34)	1997-2003	Patients de réanimation avec une culture positive à <i>Aspergillus</i>	0,33%	77,1% (mortalité hospitalière)
Vincent (2009) (35)	2007	Étude de prévalence ponctuelle en réanimation	1,4% (P)	NA
Burghi (2011) (36)	1998-2011	Patients d'hématologie ventilés mécaniquement pour une aspergillose invasive	NA	67%
Baddley (2013) (37)	2005-2008	Patients de réanimation avec une aspergillose invasive	0,017%	45,6% (mortalité hospitalière)
Taccone (2015) (38)	2000-2011	Patients de réanimation avec un prélèvement positif à <i>Aspergillus</i>	NA	74,5% (mortalité à 12 semaines)
Loughlin (2020) (39)	2012-2016	Patients de réanimation avec une suspicion de PAVM	12,4% (P)	33,3%

(P) : prévalence

Tableau 2 : épidémiologie de l'aspergillose invasive chez les patients de réanimation

De nombreuses études sur des séries d'autopsies soulignent le sous-diagnostic de l'aspergillose invasive chez les patients de réanimation. Ainsi dans une étude belge portant sur des autopsies pratiquées en 1999, 2,7% des patients avaient une aspergillose disséminée sans suspicion pré-mortem (40). Dans une population encore plus sélectionnée de SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aigu), 12,5% des 64 patients autopsiés avaient une aspergillose invasive dont la moitié non diagnostiquée en pré-mortem (41). Dans une étude espagnole, sur les 893 autopsies menées sur des patients décédés en réanimation de 1991 à 2016, 2,8% ont révélés une aspergillose invasive dont seules 40% avaient été diagnostiquées du vivant des patients (42).

Le sous-diagnostic en réanimation est notamment dû au fait que 60% des aspergillose pulmonaires invasives diagnostiquées en réanimation le sont chez des patients sans critère classique d'immunodépression (neutropénie, pathologie hématologique maligne, greffe de cellules souches hématopoïétiques) et dans 14% des cas, aucune pathologie sous-jacente n'est retrouvée (34). Plusieurs études ont ainsi constaté une surmortalité chez les patients non neutropéniques atteints d'aspergillose invasive en comparaison des patients neutropéniques, probablement à cause d'un diagnostic rendu plus tardif par le manque de sensibilisation des cliniciens à cette pathologie hors du cadre de la neutropénie et un tableau clinique et radiologique atypique (43). Ainsi dans une étude menée en réanimation, les patients avec une aspergillose invasive avaient une mortalité réelle supérieure à la mortalité prédite par leur score APACHE dans le groupe sans facteurs d'immunodépression (44). L'aspergillose invasive a ainsi été retrouvée comme facteur de risque indépendant de mortalité en réanimation (45).

Les facteurs de risque de mortalité chez les patients suspects d'aspergillose pulmonaire invasive et hospitalisés en réanimation sont la présence d'une aspergillose disséminée, les co-infections par *Pneumocystis jirovecii* ou le CMV, la présence d'une pneumopathie bactérienne intercurrente, l'insuffisance rénale aiguë, le recours à la ventilation mécanique (30) (38) (46).

3. Facteurs de risque et facteurs pronostiques

a. Facteurs de risque « classiques »

Il existe de nombreuses études recensant les différents facteurs de risque d'aspergillose invasive. Cependant au sein de ces différentes catégories de patients, l'incidence varie en fonction de l'immunosuppression induite par la pathologie sous-jacente et de nombreux autres facteurs intriqués. Ainsi, l'aspergillose invasive est principalement décrite chez les patients atteints d'hématopathies malignes (**figure 5**). Cela conduit à une stratification du risque en fonction de la pathologie principale du sujet (**figure 6**).

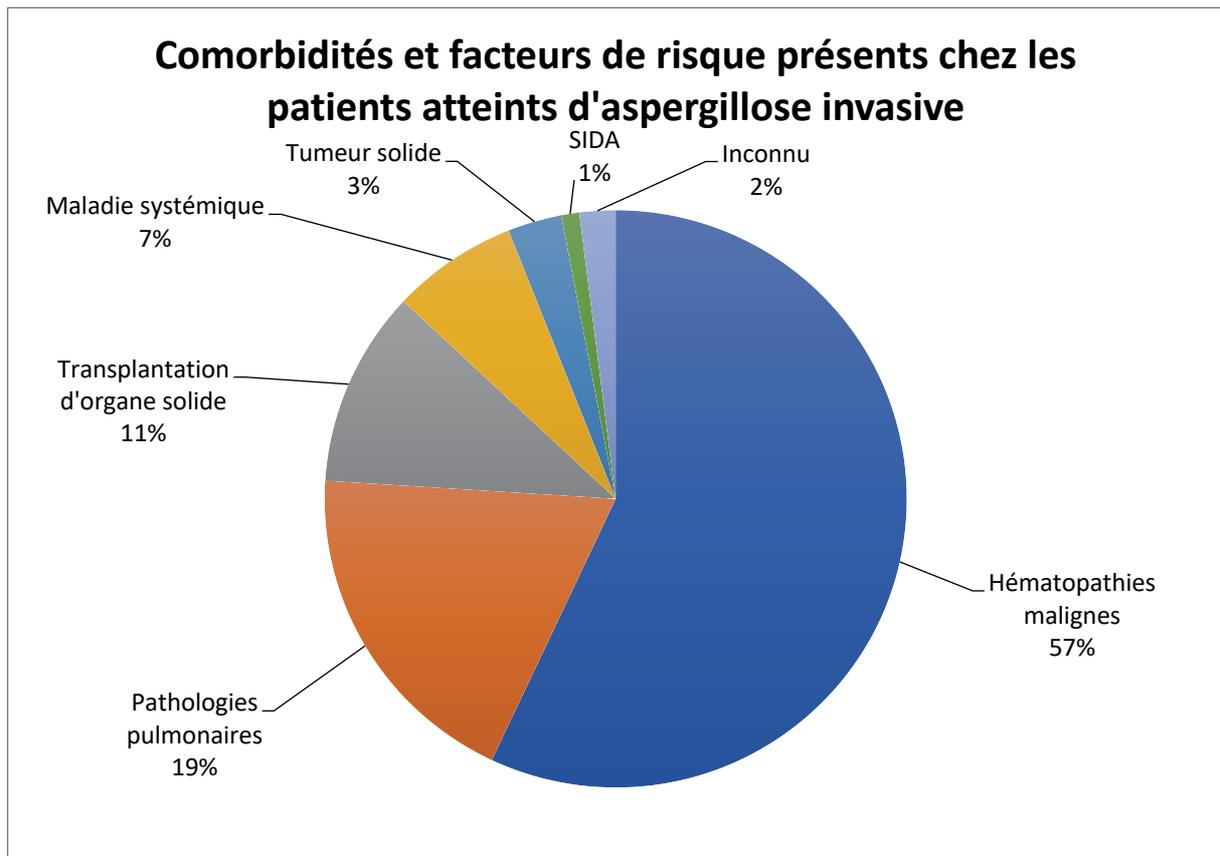


Figure 5 : comorbidités et facteurs de risque présents chez les patients atteints d'aspergillose invasive (adapté de Cornillet, 2006) (30)

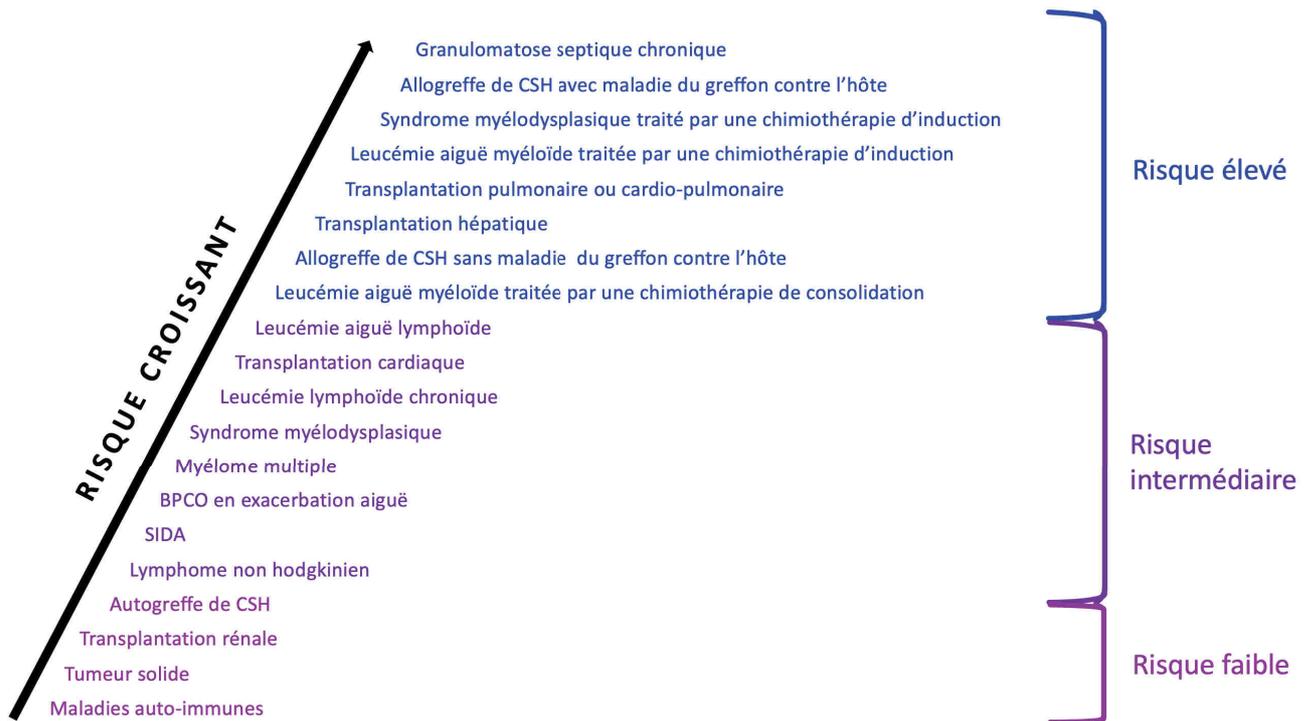


Figure 6 : stratification du risque en fonction de la pathologie sous-jacente (adapté de Herbrecht, 2012) (47)

- **Neutropénie** : celle-ci doit être profonde (PNN inférieurs à $500/\text{mm}^3$) et prolongée (plus de 7 à 10 jours consécutifs). Il s'agit d'un facteur de risque principalement décrit dans les leucémies aiguës myéloïdes avec un risque croissant avec la durée de la neutropénie, particulièrement au-delà de la troisième semaine (48).
- **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** : l'incidence varie entre 1,6 (49) et 7,2% (50) dans deux grandes études prospectives et la mortalité est élevée entre 71 et 87% (51). Le risque est particulièrement élevé du fait de l'accumulation de facteurs de risque. Outre la neutropénie et l'immunosuppression médicamenteuse, on peut citer la présence d'une mucite chimio-induite, la séropositivité pour le CMV, l'usage répété d'antibiotiques à large spectre. On distingue par ailleurs des aspergilloses précoces (survenant avant 40 jours après la greffe) et des aspergilloses tardives (survenant de 60 à plus de 100 jours après la greffe).

Dans les cas précoces, le risque est avant tout lié à la neutropénie, induite par le conditionnement et l'éventuelle irradiation corporelle, à l'immunodépression lymphocytaire T et à la présence d'une maladie aiguë du greffon contre l'hôte nécessitant le plus souvent l'instauration d'un traitement immunosuppresseur comme des corticoïdes.

En ce qui concerne les aspergilloses tardives, la survenue d'une aspergillose invasive dépend de la présence d'une maladie du greffon contre l'hôte et de sa sévérité et du type de greffe et du degré d'incompatibilité entre le donneur et le receveur dont découle le degré d'immunosuppression induit après la greffe. Ainsi les greffes phéno-identiques ou à partir de sang de cordon sont plus à risque que les greffes géno-identiques (52).

- **Autres hémopathies malignes** : au sein de ces pathologies, le risque dépend d'une part des traitements spécifiques comme les corticoïdes, les anticalcineurines, les anti-TNF α , les analogues de la purine, les anticorps monoclonaux anti-lymphocytaires T et le sérum anti-lymphocytaire par exemple, qui sont des facteurs de risque connus d'aspergillose invasive. D'autre part, l'immunodépression induite par la pathologie intervient, comme par exemple la neutropénie dans les leucémies aiguës myéloïdes du fait de l'envahissement médullaire ou la lymphopénie certaines pathologies lymphoïdes. Enfin, des facteurs liés au terrain du patient agissent de concert avec les facteurs de risque précités, comme la surcharge martiale, l'insuffisance rénale, une maladie hématologique en progression, la présence d'un diabète ou d'une maladie respiratoire sous-jacente (47).
- **Corticothérapie** : la corticothérapie est le principal facteur de risque chez les patients non neutropéniques. Les effets immunosuppresseurs des corticoïdes ont été mis en évidence en premier lieu chez des patients atteints de syndrome de Cushing (53).

L'aspergillose invasive fait partie des principales infections opportunistes décrites chez ces patients (54).

Ces effets immunosuppresseurs sont pléiotropes, agissant autant sur l'immunité innée que sur l'immunité acquise, et ont été démontrés aussi bien pour les hypercorticismes endogènes qu'exogènes.

Cependant, le niveau d'exposition minimale nécessaire pour développer une aspergillose invasive est difficile à quantifier, plusieurs études mettant en évidence des doses différentes pour lesquelles le risque est élevé, sans qu'une dose seuil consensuelle ne se dégage. D'autant plus qu'entrent en jeu d'autres facteurs comme les autres immunosuppresseurs potentiellement administrés, la maladie sous-jacente ou la voie d'administration des corticoïdes. Un seuil temporel à 21 jours a été proposé, étant donné qu'une dysfonction prolongée des lymphocytes T semble jouer un rôle majeur dans la pathogénie des infections opportunistes (55) (56).

- **Transplantation d'organe solide** : la prévalence globale est estimée entre 1 et 15% avec une mortalité élevée entre 65 et 92% selon les études. Les incidences et les facteurs de risque varient selon les organes transplantés mais le dénominateur commun est la prise d'immunosuppresseurs qu'ils soient ciblés ou qu'ils possèdent des effets pléiotropes comme les corticoïdes.

Dans la transplantation hépatique, l'incidence est de 1 à 9,2% avec une mortalité entre 33,3 et 65%. Les facteurs de risque spécifiques sont la nécessité d'une re-transplantation, l'insuffisance rénale aiguë surtout avec nécessité d'épuration extra-rénale, la survenue d'une infection à CMV, la transplantation pour hépatite fulminante, le séjour prolongé en réanimation ou un score MELD > 30.

Dans la transplantation rénale, l'incidence est de 0,7 à 4% avec une mortalité de 67 à 75%. Les facteurs de risque spécifiques sont la prise de corticoïdes à fortes

doses et pour une durée prolongée, le recours à une épuration extra-rénale après la transplantation.

Dans la transplantation pulmonaire, l'incidence est de 4 à 23% avec des formes les plus souvent tardives. La mortalité est de 67 à 82%. Les facteurs de risque spécifiques sont la présence d'une ischémie anastomotique bronchique, la présence d'un stent bronchique, la transplantation uni-pulmonaire, l'hypogammaglobulinémie, l'infection par le CMV, la colonisation bronchique par *Aspergillus* que ce soit avant ou après la transplantation.

Dans la transplantation cardiaque, l'incidence est de 1 à 14% avec une mortalité de 66,7%. Les facteurs de risque spécifiques sont la colonisation à *Aspergillus*, la nécessité d'une reprise chirurgicale, la présence d'une infection à CMV et le recours à une épuration extra-rénale en post-opératoire (57).

- **Immunosuppresseurs et maladies systémiques** : le traitement des maladies du spectre auto-immun et auto-inflammatoire requiert l'emploi d'immunosuppresseurs. Dans une revue de la littérature, une équipe française a ainsi retrouvé 54 cas d'aspergillose invasive étant survenus chez des patients atteints de maladies systémiques, principalement des cas de lupus érythémateux disséminé, les autres cas regroupant des cytopénies auto-immunes, des vascularites systémiques, des syndromes des anti-phospholipides, des maladies de Horton, un cas de sclérose en plaque et un de polyarthrite rhumatoïde. Les traitements immunosuppresseurs comprenaient systématiquement des corticoïdes avec un autre traitement immunosuppresseur associé (du cyclophosphamide ou de l'azathioprine en majorité) dans un peu moins de la moitié des cas (20). Dans le lupus érythémateux disséminé, une incidence de 0,5-2,1 % a été décrite (47).

- **Infection par le VIH** : dans cette catégorie d'immunodépression, il s'agit d'une infection peu courante, avec une incidence en diminution, estimé entre 0,9 et 8,6% dans les années 1990 et de 0,35 à 0,43% dans les années 2000. L'infection semble survenir le plus souvent chez des patients au stade SIDA. Les facteurs de risque identifiés sont la présence concomitante d'une neutropénie et la prise de corticoïdes dans plus de la moitié des cas d'aspergillose invasive, l'usage d'antibiotiques à large spectre, les intoxications par l'alcool et le cannabis, la présence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente, un antécédent de pneumocystose, un taux de CD4 < 100/mm³ (58) (59).
- **Granulomatoses septiques chroniques** : il s'agit d'un ensemble de pathologies héréditaires caractérisées par un défaut de production des dérivés réactifs de l'oxygène par les phagocytes du fait d'une dysfonction du complexe NADPH oxydase. Il en résulte un défaut de l'immunité innée qui rend les patients particulièrement vulnérables aux infections opportunistes, les infections aspergillaires étant les plus fréquentes avec une incidence de 20 à 40% en l'absence de prophylaxie antifongique (60) (47).
- **Colonisation à *Aspergillus*** : la colonisation aspergillaire a été décrite comme un facteur de risque d'aspergillose invasive aussi bien au sein de population de patients d'hématologie neutropéniques que de patients transplantés pulmonaires ou cardiaques (57) (61) (62).
- **Exposition environnementale** : des épidémies d'aspergillose invasive ont été décrites lors de travaux de construction ayant eu lieu au sein ou à proximité des hôpitaux, le mécanisme étant celui de la mise en suspension de grandes quantités de spores aspergillaires de l'environnement. Dans certains services accueillant des patients avec une leucémie aiguë en aplasie, jusqu'à 50% des patients ont développé une

aspergillose invasive suite à des travaux de rénovation (63). Ainsi, la mise en place de filtres HEPA dans les unités accueillant les patients les plus à risque a démontré son efficacité pour diminuer les aspergilloses invasives nosocomiales (63) (64). De même, les saisons ont un impact sur les contaminations, avec un pic observé chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques en été (65).

- **Autres** : les brûlures étendues (au-delà de 50% de la surface cutanée affectée), constituent une porte d'entrée pour *Aspergillus* et des cas de dissémination systémiques ont été décrits. De même, des aspergilloses post-opératoires localisées au site de la chirurgie ont été rapportées (30).

b. Facteurs de risque « émergents »

En dehors des situations susdites pour lesquelles le risque d'aspergillose invasive est plutôt bien codifié, il existe d'autres pathologies pour lesquelles le risque est moins connu ou depuis moins longtemps.

- **Hépatopathies** : l'existence d'une immunodépression liée à la présence d'une hépatopathie est connue depuis plusieurs dizaines d'années (66). Il existe deux grands cas de figure : la cirrhose surtout de stade Child-Pugh C et l'hépatite aiguë. Dans une revue de la littérature, Falcone présente une série de 72 patients atteints d'aspergillose invasive avec un terrain d'hépatopathie mais sans immunodépression (sauf la prise de corticoïdes). Dans la moitié des cas, on retrouve une cirrhose sous-jacente en phase avancée. 58% des patients avaient un autre facteur de risque d'aspergillose, au premier rang desquels la prise de corticoïdes. La mortalité était de 71,6% (67). Ces données sont confortées par une revue de la littérature plus récente sur 43 patients dont presque 20% avaient une hépatite alcoolique aiguë. La mortalité globale était de 53,5% (68).

La survenue d'une aspergillose pulmonaire invasive chez un patient cirrhotique est un facteur de risque de mortalité en soi (15).

Dans une étude rétrospective portant sur 94 patients hospitalisés pour une hépatite alcoolique aiguë, une aspergillose invasive a été diagnostiquée chez 16% des patients avec comme facteurs prédictifs de la survenue d'une telle infection fongique un score de MELD supérieur ou égal à 24 et la nécessité d'une hospitalisation en réanimation (15). Les facteurs de risque de mortalité sont les scores de gravité (APACHE II, SOFA) et le score MELD (69).

La physiopathologie des infections dans la cirrhose repose premièrement sur des facteurs internes comme la dysfonction immunitaire qui affecte à la fois l'immunité innée (défaut de migration, de phagocytose et d'explosion oxydative des PNN) et acquise (diminution des lymphocytes TCD4 circulants), ou une augmentation de la perméabilité intestinale. Deuxièmement il existe des facteurs externes comme la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton qui entraîne une dysbiose digestive, l'exposition à de multiples antibiothérapies et le recours fréquent à des procédures invasives (67) (14).

L'hépatopathie liée à l'alcool provoque une immunodépression avec une diminution de la capacité des macrophages à éliminer les des bactéries opsonisées, une dysfonction du complément, une diminution de l'expression des récepteurs HLA par les monocytes et une altération des fonctions de phagocytose et de lyse des PNN. A ces effets propres de la dysfonction hépatique s'ajoute l'usage de corticoïdes pour le traitement de l'hépatite alcoolique aiguë (15).

- **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)** : il s'agit là d'un facteur de risque d'aspergillose invasive plus communément admis. Ainsi dans une étude sur 89 patients suspects d'aspergillose invasive et indemnes de pathologie cancéreuse solide

ou hématologique, 35 étaient atteints de BPCO (32). Cette catégorie de patients représenterait entre 1 et 10% des patients atteints d'aspergillose invasive avec pour facteurs de risque principaux la prise de corticoïdes y compris inhalés quand ceux-ci sont administrés à des doses élevées, les traitements antérieurs par antibiotiques et les infections virales (grippe, CMV). La mortalité est élevée (60-95%) (12) (70) (59) (71).

La BPCO associe à la fois des altérations de la clairance muco-ciliaire et de la structure broncho-pulmonaire qui favorisent la colonisation aspergillaire puis l'invasion bronchique, et l'exposition aux corticoïdes, que ce soit inhalés au long cours, ou systémique lors des exacerbations (12).

- **Autres pathologies respiratoires** : des cas d'aspergillose ont été décrits pour d'autres pathologies respiratoires comme l'asthme, notamment en cas de traitement par des corticoïdes inhalés puissants, ou dans les dilatations de bronche (72).
- **Immunoparalysie liée au sepsis** : en 2002, des réanimateurs néerlandais décrivaient une série de 4 cas de patients sans aucune immunodépression sous-jacente, hospitalisés en réanimation avec un sepsis et ayant développé une aspergillose pulmonaire invasive. Ils posaient l'hypothèse que l'immunoparalysie liée au sepsis (CARS en Anglais : compensatory anti-inflammatory response syndrome), en particulier chez les patients de réanimation en défaillance multiviscérale suite à un sepsis, rend vulnérable à des infections opportunistes dont l'aspergillose (73).

Le CARS est une réponse physiologique au processus pro-inflammatoire excessif survenant au cours du sepsis. Il affecte aussi bien l'immunité innée que l'immunité acquise. Mais ce phénomène peut également se déréguler et entraîner une immunosuppression exagérée. Sur le plan physiopathologique, on assiste à une sécrétion de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, à une apoptose des cellules immunitaires (lymphocytes, cellules dendritiques), à une dysfonction des PNN

(altération de la migration tissulaire, diminution de l'explosion oxydative) et des monocytes (diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de l'expression des récepteurs HLA) ainsi que des lymphocytes (diminution de la production de cytokines Th1 et augmentation de la sécrétion de cytokines Th2) (74) (75).

- **Nouvelles populations en hématologie oncologique** : depuis plusieurs années, avec l'arrivée de nouvelles thérapeutiques en hématologie, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase ou les cellules T porteuses d'un récepteur chimérique (cellules CAR-T), on assiste à l'émergence de cas d'aspergillose invasive au sein de populations peu affectées jusqu'à présent (76).

L'ibrutinib est un inhibiteur de BTK prescrit dans des pathologies lymphoprolifératives, cependant cette kinase joue un rôle important dans la réponse macrophagique, son activation entraînant la réponse inflammatoire à *Aspergillus* dans les macrophages dans des modèles expérimentaux. Cette constatation est confirmée en clinique. Ainsi dans une étude états-unienne rétrospective, une incidence de l'aspergillose invasive de 2% était décrite (77). Dans une étude française rétrospective chez des patients ayant reçu de l'ibrutinib, sur 27 cas d'aspergillose invasive recensés, 40% impliquaient le système nerveux central (78).

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T reprogrammés pour cibler des antigènes tumoraux spécifiques et utilisés principalement dans les hémopathies malignes B. Dans une série de 53 patients traités par des cellules CAR-T aux États-Unis, 5,7% des patients ont eu un diagnostic d'aspergillose invasive pulmonaire probable (79).

- **Infection grippale** : en 2018, dans une étude rétrospective courant sur 7 années et portant sur 432 patients hospitalisés pour une grippe grave, une équipe belgo-

néerlandaise a retrouvé une aspergillose pulmonaire invasive dans 19% des cas contre 5% chez les contrôles. Les contrôles étaient des patients atteints d'une pneumopathie aiguë communautaire grave non grippale (80). Il s'agit de la première grande étude mettant en évidence un sur-risque d'aspergillose invasive chez les patients atteints de grippe grave après la série de Wauters décrivant 44 cas d'aspergillose pulmonaire invasive chez les patients hospitalisés pour une grippe H1N1 (81). Dans ces deux études, respectivement 73% et 44% des patients n'avaient pas de critères d'immunodépression selon la définition de l'EORTC/MSG (cette définition sera détaillée dans la suite du travail).

Dans l'étude de Schauwvlieghe de 2018, l'aspergillose était diagnostiquée en moyenne 3 jours après l'admission en réanimation, l'espèce identifiée était *Aspergillus fumigatus* le plus souvent et il n'y avait pas de différence d'incidence mise en évidence selon l'espèce virale A ou B. La mise en évidence d'une aspergillose était associée à une surmortalité, avec une mortalité de 45% en réanimation versus 20% chez les patients indemnes d'aspergillose. En analyse multivariée, la grippe était un facteur de risque indépendant d'aspergillose pulmonaire invasive. Selon les auteurs, le développement de celle-ci serait favorisé par les dommages épithéliaux et la dysfonction de la clairance muco-ciliaire engendrés par l'infection virale. Le SDRA et l'hypoxie pourraient être à l'origine d'une immunoparalysie. Par ailleurs, l'usage des corticoïdes à visée anti-inflammatoire contribue au développement de l'aspergillose (80).

- **Infection par le SARS-CoV-2** : au sein des patients nécessitant une ventilation mécanique du fait de cette pathologie, des études ont décrits des incidences élevées d'aspergillose invasive, jusqu'à 30%. Dans une étude prospective italienne portant sur des patients intubés, une incidence de 27,7% était décrite avec une surmortalité

significative (mortalité à J30 de 44% versus 19% pour les patients sans aspergillose) (82). Ces résultats sont retrouvés également dans une étude prospective allemande, avec une incidence de 34% et une mortalité en réanimation de 36% significativement supérieure à celle des patients de la cohorte de contrôle (83).

En 2020, un groupe d'experts internationaux a publié des critères diagnostiques en vue d'homogénéiser les définitions. En effet les cliniciens se heurtent à des difficultés de diagnostic du fait de l'absence d'immunodépression sous-jacente et d'images pulmonaires scannographiques typiques. Les experts ont également procédé à une revue de la littérature, le principal facteur de risque retrouvé dans les différentes études était une corticothérapie prolongée.

Sur le plan physiopathologique, l'hypothèse principale est que l'inflammation pulmonaire étendue est à l'origine d'une destruction de l'épithélium respiratoire et d'une altération de la clairance muco-ciliaire, combinée à une dérégulation du système immunitaire secondaire à l'orage cytokinique. Par ailleurs, la prescription majeure d'anti-inflammatoires comme les corticoïdes systémiques et le tocilizumab a des effets immunosuppresseurs (84).

Ces critères diagnostiques posent cependant problème. En effet, ils ne sont pas validés par une comparaison avec une cohorte de patients ayant eu un diagnostic formel sur une biopsie. Cela est souligné par le fait que selon les critères diagnostiques employés, l'incidence peut varier de 27,7% à 17,6% (82).

- **Syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)** : dans une étude cas-contrôle portant sur des patients immunocompétents avec des prélèvements respiratoires positifs à *Aspergillus* en culture, le SDRA était un facteur de risque d'avoir un prélèvement positif. L'hypothèse des auteurs est que le dommage alvéolaire diffus et la dérégulation immunitaire locale pourrait favoriser la colonisation puis l'infection

par *Aspergillus*, et ce d'autant plus que le SDRA survient le plus souvent chez des patients en défaillance multiviscérale, qui sont à risque d'immunoparalysie (13). Dans une autre étude sur des patients de réanimation non sélectionnés, et visant à tester l'impact diagnostique et pronostique du galactomannane sérique, le SDRA était un facteur de risque d'aspergillose pulmonaire invasive après ajustement sur les facteurs de confusion (85).

B. Aspects cliniques

1. Patients neutropéniques

La symptomatologie clinique n'est pas spécifique et complique la démarche diagnostique. Une fièvre persistante malgré une antibiothérapie à large spectre est le premier signe évocateur. Les symptômes respiratoires sont variables, à type de toux, d'expectorations, d'hémoptysie, de douleur thoracique, de dyspnée. A l'examen clinique, on peut noter la présence d'un frottement pleural, une hypoxémie peut être présente en cas d'atteinte parenchymateuse pulmonaire diffuse (51).

2. Patients sous corticothérapie

Dans cette catégorie de patients, le diagnostic est rendu encore plus difficile par l'atténuation de la symptomatologie du fait de la prise de corticothérapie. En effet, les corticoïdes bloquent la synthèse de prostaglandine E2, un médiateur qui lors de sa liaison au récepteur EP3 hypothalamique génère une élévation de la température corporelle et donc de la

fièvre. Ainsi, des signes fonctionnels comme la fièvre, la toux ou des douleurs thoraciques peuvent être absents (56).

3. Autres situations cliniques

Chez les patients cirrhotiques, la clinique est aussi peu spécifique et atténuée. Dans la revue de la littérature effectuée par Jeurissen, la fièvre était fréquente mais inconstante. Les signes respiratoires peuvent être absents dans plus de la moitié des cas (68).

Dans la série de patients atteints de BPCO décrite par Bulpa, les aspergilloses pulmonaires se présentaient le plus souvent sous la forme d'une pneumopathie résistant aux antibiotiques avec une dyspnée exacerbée, une fièvre inconstante et un bronchospasme fréquent (12).

Chez les patients transplantés d'organe solide, l'aspergillose invasive survient le plus souvent dans les trois premiers mois suivant la transplantation, reflétant l'état d'immunodépression profonde durant cette période (86).

Dans le cas des infections virales que ce soit par le virus *Influenza* ou par le Sars-Cov2, plusieurs problèmes se posent. D'une part, la clinique peut facilement se confondre avec celle de l'infection virale initiale du fait de son absence de spécificité. D'autre part, les patients sont en majorité intubés et ventilés lors du diagnostic, ce qui prive le clinicien de l'apport de l'interrogatoire. Ainsi dans les cas d'aspergillose décrits dans les infections grippales, entre 75 et 90% des patients étaient sous ventilation mécanique invasive (80) (81). Dans deux séries prospectives d'aspergilloses pulmonaires présumées dans la COVID, 100% des patients étaient intubés (82) (83). Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire était porté en moyenne entre 2 et 3 jours et à 6 jours après l'admission en réanimation pour une grippe ou une COVID grave respectivement (87).

Dans l'article de revue de Bassetti sur des patients de réanimation non neutropéniques, la clinique était également non spécifique tout comme les signes endoscopiques, et difficiles à distinguer de ceux d'une pneumopathie bactérienne. Dans l'étude observationnelle de Taccone sur des patients de réanimation, la dyspnée était le signe le plus fréquent, suivie par l'aggravation de la dysfonction respiratoire et la fièvre persistante malgré une antibiothérapie. Cependant cette dernière n'était présente que dans 41% des cas. Des signes plus évocateurs comme l'hémoptyisie étaient présents dans moins de 10% des cas (38).

C. Démarche diagnostique

Le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques dont sanguins et dans les prélèvements respiratoires. La certitude diagnostique repose sur une preuve histologique d'invasion par *Aspergillus* ou sur la culture positive d'un site stérile, toutefois, cela est difficile à obtenir dans la pratique courante.

1. Clinique

Le plus souvent, la démarche diagnostique clinique est basée sur la conjonction d'un terrain évocateur d'immunodépression et de signes non spécifiques exposés précédemment. La présence d'une fièvre résistant à une antibiothérapie large spectre, une toux, une dyspnée sont ainsi des signes potentiels. L'hémoptyisie est la traduction clinique d'une érosion vasculaire du fait du caractère angio-invasif du pathogène.

La suspicion clinique est rendue plus difficile dans le contexte de la réanimation du fait de l'absence de nombreux symptômes, le tout chez des patients souvent dans l'incapacité

de s'exprimer. Par ailleurs, les facteurs d'immunodépression classiques ne sont pas forcément présents, on a plus souvent une conjonction de multiples facteurs (corticothérapie récemment introduite, BPCO, multiples antibiothérapies préalables, défaillance hépatique et rénale, diabète, sepsis ...) (7).

2. Radiologique

Historiquement, la suspicion radiologique d'aspergillose pulmonaire invasive était portée sur la radiographie thoracique. Cependant, à la phase précoce de la maladie, les faux négatifs ou les anomalies radiologiques aspécifiques sont fréquents. Le plus souvent, on peut visualiser des opacités nodulaires ou non, une consolidation ou un épanchement pleural. Plus tardivement apparaissent des excavations au sein de consolidation ou des nodules.

Du fait de la faible sensibilité et spécificité de la radiographie thoracique, c'est la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique qui est désormais recommandée (88). On peut observer de nombreuses anomalies dont classiquement dans les formes angio-invasives des nodules, un signe du halo (nodule entouré d'un halo de verre dépoli), une excavation, un épanchement pleural ou une consolidation triangulaire à base pleurale, qui traduit un infarctus pulmonaire. Cette sémiologie radiologique est la traduction de l'angio-invasion et de l'infarcissement tissulaire.

En cas de prédominance de la broncho-invasion, on observe plutôt des épaissements des parois trachéales et bronchiques, un aspect d'arbre bourgeonnant avec des nodules centrolobulaires ou des opacités péri-bronchiques (88).

Des anomalies aspécifiques comme des opacités ou des consolidations non systématisées sont également décrites.

En réanimation, la spécificité de l'imagerie thoracique est diminuée par rapport aux patients d'hématologie.

3. Biologique

La biologie standard ne permettant pas de distinguer une infection fongique d'un autre type d'infection, plusieurs outils de diagnostic sériques ou portant sur les prélèvements respiratoires ont été développés. Cependant les performances de ces différents tests dépendent du terrain du patient et la plupart de ces tests n'ont pas reçu de validation formelle dans le contexte de la réanimation et sont utilisés par analogie avec les patients d'hématologie oncologique.

a. Biologie standard

On observe le plus souvent un syndrome inflammatoire avec une élévation des marqueurs comme la CRP ou la procalcitonine, ainsi que du fibrinogène.

b. Outils de diagnostic sérique

Plusieurs outils de diagnostic sanguins ont été développés pour pallier les difficultés diagnostiques et obtenir une suspicion diagnostique la plus précoce possible en vue de débiter un traitement préemptif. Ces tests ont une temporalité différente qui dépend du stade de la maladie. Il faut donc les répéter et les combiner car ils peuvent être négatifs à un temps t (89).

- **Le dosage du β -D-glucane** : le β -D-glucane est un polysaccharide entrant dans la composition de la paroi cellulaire de nombreuses espèces fongiques. Il est relargué dans la circulation sanguine lors des infections fongiques. Son principal défaut est son manque de spécificité, son dosage pouvant être élevé en présence de n'importe quelle infection fongique hormis les cryptococcoses et les mucormycoses. Par ailleurs, de nombreuses causes de faux positifs existent parmi lesquelles l'hémodialyse avec des membranes de cellulose, l'administration d'immunoglobulines ou d'albumine, l'administration de certains antibiotiques comme l'amoxicilline-clavulanate ou la piperacilline-tazobactam, la présence d'une infection bactérienne grave ou la mucite sévère (90). Ces situations sont fréquentes en réanimation, entraînant un risque élevé de faux positifs.

Utilisé seul, son intérêt est limité à sa valeur prédictive négative. Son dosage peut avoir un intérêt en combinaison avec le galactomannane et la PCR aspergillaire pour améliorer les performances diagnostiques. Dans les études en réanimation, la sensibilité varie entre 70 et 90% et la spécificité entre 36 et 80% (91) (88).

- **Le galactomannane** : L'antigénémie *Aspergillus* est basée sur la détection grâce à un test ELISA en sandwich du galactomannane, un composant de la paroi aspergillaire, circulant dans le sang. Du galactomannane est libéré dans la circulation lors de la croissance de l'hyphe, soit par diffusion à travers la barrière endothéliale pulmonaire soit lors de la phase d'angio-invasion par les hyphes aspergillaires. Le seuil de positivité est un index optique à 0,5. Il s'agit d'un test très spécifique (spécificité supérieure à 85%) mais dont la sensibilité est variable (entre 29 et 100%). Les études de validation de ce test diagnostique ont principalement été réalisées chez des patients neutropéniques d'hématologie. Il peut servir au suivi thérapeutique, une diminution de

l'index optique dans les deux premières semaines de traitement étant un facteur prédictif de succès du traitement antifongique chez les patients d'oncologie (88).

Ce test permet d'effectuer un diagnostic plus précoce avec une positivité observée en moyenne 8 jours avant le diagnostic par d'autres moyens.

Néanmoins, plusieurs facteurs influencent les résultats :

- Des facteurs liés à *Aspergillus* : on peut citer le nombre d'épitopes qui varie selon les espèces et les souches ; le microenvironnement au site de l'infection (nutriments, oxygène, pH) qui détermine la phase de croissance d'*Aspergillus* et donc le relargage de galactomannane ; les capacités d'angio-invasion ; la liaison du galactomannane à des protéines au sein de la circulation.
- Des facteurs liés à l'hôte : l'exposition aux antifongiques diminue la croissance aspergillaire et donc la libération de galactomannane ce qui peut poser problème chez les patients recevant une prophylaxie antifongique ; la présence d'anticorps anti-galactomannane ; la clairance rénale des antigènes.
- Des facteurs liés au test ELISA : le principal est la définition de la valeur seuil de la positivité qui a varié au cours des années et avec l'expérience clinique (92).

Des faux positifs sont observés dans plusieurs situations, notamment l'administration de certains antibiotiques (principalement des β -lactamines) ou d'immunoglobulines, les transfusions, les infections par *Histoplasma*, *Fusarium* ou *Talaromyces*, les contaminations par le tube digestif, particulièrement chez les patients avec une mucite digestive post-chimiothérapie (88) (51).

Chez les patients non-neutropéniques, la sensibilité est nettement moindre, probablement du fait d'une clairance de l'antigène circulant par les PNN (93). Ainsi la sensibilité oscille entre 33 et 72% (94) et la spécificité est de 25 et 70% chez les

patients de réanimation (95) (96) (91). Dans les dernières recommandations de l'ESCMID, un grade de recommandation CII a été attribué au galactomannane sérique pour le diagnostic en réanimation (88). Chez les patients souffrant de BPCO, ce dosage est peu sensible mais spécifique (72) (97). Dans le cas des patients cirrhotiques, dans deux études, une sensibilité de 50 à 100%, une spécificité de 84 à 97% et une valeur prédictive négative de 99 à 100% ont été décrites (15) (98). Chez les transplantés hépatiques, la sensibilité est de 56%, la spécificité de 94 à 99% et la valeur prédictive négative de 89% (99).

- **La PCR *Aspergillus*** : depuis les années 1990, plusieurs études ont été publiées sur les tests PCR visant à détecter l'ADN d'*Aspergillus* dans différents types d'échantillons grâce à son amplification.

Ces tests ont montré de bonnes performances diagnostiques dans des populations de patients fortement immunodéprimés d'hématologie ne recevant pas de prophylaxie antifongique. En effet, la sensibilité et la spécificité sont de 79% si un test est positif, et de 60 et 95% respectivement si deux tests consécutifs sont positifs, la valeur prédictive négative est de 95% (100). Il s'agit d'un bon test pour exclure le diagnostic au sein des populations ayant un risque élevé d'aspergillose invasive. Par ailleurs, cette technique permet d'obtenir une suspicion diagnostique plus précoce y compris par rapport au galactomannane sérique.

Cependant, les performances diagnostiques dépendent de plusieurs facteurs dont :

- Les caractéristiques des patients : du type de population dépend la probabilité pré-test, ainsi dans les populations avec une faible incidence d'aspergillose invasive la valeur prédictive positive du test est diminuée. Les performances diagnostiques sont également diminuées en cas de prise d'antifongiques, ainsi parmi les patients

neutropéniques d'hématologie, on passe d'une sensibilité de 75-90% à une sensibilité inférieure à 50% en cas de prophylaxie antifongique.

- Les caractéristiques du test : selon les fabricants, la méthode d'extraction de l'ADN, le nombre de cycle d'amplification, la cible moléculaire ou le seuil de détection varient. Seuls quelques tests ont été validés dans des grandes études de cohortes non conduites par les fabricants. Des avancées ont été réalisées dans la standardisation des tests depuis 2006 par le groupe de travail de l'EAPCRI (European *Aspergillus* PCR Initiative) (101).
- Les caractéristiques de l'échantillon : la nature de l'échantillon (sérum, plasma ou sang total) de même que son volume influencent les résultats du test (89).

On peut observer des faux positifs en cas d'usage de sondes ADN inappropriées, de colonisation ou de contamination sanguine par passage à partir du tube digestif. Cette dernière situation peut notamment survenir si on multiplie des cycles d'amplification. Les faux négatifs sont dus à l'usage préalable d'antifongiques, à l'usage de sondes ADN inappropriées ou la présence d'une aspergillose peu angio-invasive (102).

Auprès des patients de réanimation ce test n'a pas été validé formellement. La physiopathologie de l'infection pouvant être différente notamment chez les patients non neutropéniques chez qui la pathologie est moins angio-invasive, la probabilité de retrouver de l'ADN aspergillaire est plus basse. Dans une étude menée sur un faible effectif de patients de réanimation majoritairement non neutropéniques, Boch décrit une sensibilité de 11%, une spécificité de 94% et une valeur prédictive négative de 80% (95).

c. Outils de diagnostic respiratoire direct

Il s'agit de l'examen direct en microscopie optique et de la mise en culture. Toutefois, cette culture est prise en défaut dans de nombreux cas et sa positivité ne permet pas de faire la différence entre une colonisation des voies aériennes et une véritable infection. La sensibilité varie entre 30 et 60% et la spécificité n'est que de 50% (103). Dans l'étude de Meersseman, seules environ 60% des cultures étaient positives dans les cas d'aspergillose prouvée (104) et dans l'étude de Falcone sur les patients cirrhotiques, dans 76% des cas la culture était négative (67). De plus, la culture peut prendre plusieurs jours à se positiver et entraîner un important retard diagnostique.

d. Outils de diagnostic respiratoire indirect

Les marqueurs fongiques sériques décrits précédemment peuvent également être détectés dans les échantillons respiratoires, dans un lavage broncho-alvéolaire (LBA) de préférence, les autres types de prélèvement n'ayant pas été validés.

- **Le galactomannane** : sur le même principe que la détection du galactomannane dans le sérum, on peut rechercher du galactomannane dans le LBA. Ce test est plus performant que la détection dans le sérum probablement du fait d'une charge fongique plus élevée et d'une sécrétion de galactomannane plus importante dans le parenchyme pulmonaire que dans le sang (105). Cette supériorité est également retrouvée chez les patients cirrhotiques ou souffrant de BPCO. Une sensibilité de 80 à 85%, une spécificité à 89% et une valeur prédictive négative de 96% sont décrits, y compris chez les patients non neutropéniques (102) (93). En effet, contrairement au galactomannane sérique, son index optique est indépendant du taux de PNN (89).

Il existe des faux positifs notamment dans les histoplasmoses (106), lors de l'emploi de certains antibiotiques (107) (108) ou en cas de colonisation par *Aspergillus* de l'arbre respiratoire. Chez les patients recevant des antifongiques préalablement à la réalisation du LBA, on décrit des faux négatifs.

Ce test a principalement été validé chez des populations d'hématologie neutropéniques. Néanmoins on retrouve de bonnes performances diagnostiques dans d'autres populations comme les patients transplantés d'organe solide (57), les patients cirrhotiques admis en réanimation (sensibilité de 90%, spécificité de 85%) (69), les patients immunodéprimés admis en réanimation (sensibilité de 70%, spécificité de 94%, valeur prédictive négative de 90%) (91) ou les patients de réanimation immunodéprimés ou non (sensibilité de 88%, spécificité de 87% avec un seuil d'index optique à 0,5) (104).

Le principal point faible de cette technique est la valeur seuil de l'index optique qui est retenue. En fonction de cette valeur, le nombre de faux positifs peut varier grandement : de 30% pour un seuil à 1,0 à 40% pour un seuil à 0,5 dans une population mixte (105). Le seuil de 1,0 d'index optique est préférable pour préserver les performances diagnostiques (88). Dans une lettre en 2021, Aberegg conteste l'utilisation large de ce test en arguant que la plupart des études ont tendance à surestimer la spécificité car elles n'utilisent pas le gold standard diagnostique en comparateur (c'est-à-dire l'histologie) et qu'elles sont principalement conduites sur des populations de patients immunodéprimés chez qui la prévalence de l'aspergillose invasive est plus élevée que chez les patients non sélectionnés de réanimation. Ainsi, avec une probabilité prétest faible, on augmente le risque de faux positifs (109).

- **La PCR *Aspergillus*** : la détection de l'ADN d'*Aspergillus* dans le liquide de LBA fait partie de l'algorithme diagnostique dans les recommandations de l'ESCMID avec un

grade de recommandation BII, chez les patients d'hématologie ayant une neutropénie prolongée ou ceux allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que chez les patients de réanimation (88).

Son principal avantage est d'être plus sensible que la PCR sérique et le galactomannane dans le LBA notamment chez les patients recevant déjà des antifongiques (89). La spécificité est à peu près équivalente à celle de la PCR sérique. Ce test diagnostique a principalement été validé chez des patients d'hématologie ou sur des patients hors réanimation.

Chez les patients d'hématologie, la sensibilité varie entre 30 et 45%, la spécificité est très bonne, parfois jusqu'à 100%, et la valeur prédictive négative est de 85% (94) (110).

Chez les patients non neutropéniques hors réanimation, la sensibilité est de 48 à 75% (94), et dans une cohorte de patients mixtes, on retrouvait une sensibilité de 88%, une spécificité de 95% et une valeur prédictive négative de 99% sans différences retrouvées entre les patients neutropéniques ou non (111).

Chez les patients de réanimation de manière générale, les performances diagnostiques du test n'ont pas été formellement évaluées. Dans une étude de 2018 sur un faible effectif, Boch a retrouvé une sensibilité de 50%, une spécificité de 95% et une valeur prédictive négative de 89% chez les patients sans pathologie hématologique (95).

L'autre point faible est l'absence de distinction possible entre colonisation et infection notamment chez les patients avec des maladies respiratoires chroniques structurelles ou fonctionnelles (89).

	Population mixte hors réanimation	Patients neutropéniques	Patients non neutropéniques	Patients de réanimation
β-D-glucane				
Sensibilité	57-77%	56-76%	80-91%	70-90%
Spécificité	81-97%	95-97%	66-94%	36-80%
VPN	97%	-	79%	88-94%
Galactomannane sérique				
Sensibilité	79-81%	-	38-83%	33-72%
Spécificité	80-92%	-	48%	25-70%
VPN	97%	-	73-88%	88-94%
PCR sérique				
Sensibilité	77-88%	79%	-	11%
Spécificité	75-95%	79%	-	94%
VPN	96%	95%	-	80%
Galactomannane dans le LBA				
Sensibilité	37-94%	-	58-80%	70-88%
Spécificité	89%	-	89-95%	38-94%
VPN	77-99%	-	77-95%	90%
PCR dans le LBA				
Sensibilité	76-88%	30-45%	48-75%	50%
Spécificité	94%	94-100%	-	95%
VPN	94-99%	85%	-	89%

Tableau 3 : récapitulatif des performances diagnostiques des différents tests biologiques

e. Combinaisons entre les tests diagnostiques

L'aspergillose pulmonaire étant le plus souvent un diagnostic difficile à poser sans le recours aux biopsies, il est recommandé de combiner les techniques diagnostiques afin d'obtenir une suspicion diagnostique la plus précoce possible (88). Il faut toutefois prendre garde au fait que cela se fait le plus souvent au pris d'une perte de spécificité.

Par exemple chez les patients de réanimation, en combinant le dosage du β-D-glucane dans le sérum avec le dosage du galactomannane et la PCR *Aspergillus* dans le LBA, on obtient une sensibilité de 100%, une spécificité de 23% et une valeur prédictive négative de 100% (95). Dans une étude prospective sur des patients de réanimation non-neutropénique, en combinant l'antigène galactomannane sérique et le dosage du β-D-glucane, on obtient une sensibilité de seulement 18,5% mais une spécificité de 92,4% (112).

Dans une méta-analyse sur des patients non sélectionnés atteints d'aspergillose invasive, en combinant le dosage du galactomannane dans le sérum et le LBA, on obtient une sensibilité de 90% et une spécificité de 89%, en associant le galactomannane et la PCR dans le LBA, on arrive à une sensibilité de 84% et une spécificité de 94% (113).

Chez les patients d'hématologie, la combinaison de la PCR avec le dosage du galactomannane dans le LBA augmente la sensibilité, particulièrement chez les patients recevant des antifongiques au moment de la réalisation du LBA (114).

4. Particularités de la réanimation

On constate donc que chez les patients de réanimation, la démarche diagnostique est jalonnée de difficultés, aussi bien cliniques avec des patients pauci-symptomatiques, que microbiologiques avec des cultures fréquemment négatives, et que biologiques avec une absence de validation formelle de la plupart des biomarqueurs qui ont été développés pour des populations de patients neutropéniques et par conséquent différentes des populations de réanimation. Ces outils diagnostiques sont d'autant plus difficiles à évaluer qu'on ne connaît pas l'incidence globale réelle de l'aspergillose pulmonaire invasive en réanimation et que dans la plupart des études, peu de patients ont eu un diagnostic formel par biopsie permettant de juger des performances diagnostiques des tests biologiques.

5. Algorithmes diagnostiques

A partir des éléments cliniques, radiologiques et biologiques précités, différents algorithmes et critères diagnostiques ont été développés. Les principaux critères utilisés sont

ceux de l'EORTC/MSG qui concernent principalement les patients fortement immunodéprimés d'hématologie et qui sont remis à jour régulièrement. Du fait de la nécessité d'avoir un terrain prédisposant d'immunodépression, de nombreux patients de réanimation sont exclus de facto de cette classification, ce qui a conduit à l'élaboration d'autres critères diagnostiques, au premier rang desquels l'AspICU conçu par Vandewoude et son équipe.

a. Critères de l'EORTC/MSG

Cette définition standardisée a été publiée pour la première fois en 2002 afin d'homogénéiser les groupes de patients pour la recherche clinique et épidémiologique et pour aider à la conception d'essais cliniques thérapeutiques. Une première mise à jour a été publiée en 2008 et la dernière en date a été publiée en 2019 (**tableau 4**) (115). Trois catégories de diagnostics sont définies. L'aspergillose invasive est dite prouvée si une preuve histologique ou une culture positive est obtenue à partir d'un site stérile. Elle est dite probable si le patient est porteur d'un ou plusieurs facteurs d'hôte et que le tableau associe un signe radiologique et une documentation mycologique (examen direct ou culture d'un site non stérile, antigène sérique ou respiratoire, PCR sérique ou respiratoire). Enfin, l'aspergillose invasive est considérée possible si le patient est porteur d'un critère d'hôte et d'un critère radiologique, sans critère microbiologique.

La dernière révision visait à corriger plusieurs défauts dont les difficultés de classification des patients pédiatriques et de réanimation. Par ailleurs des facteurs d'hôtes ont été ajoutés : les pathologies hématologiques malignes actives, en cours de traitement ou en rémission récente, les traitements par immunosuppresseurs des lymphocytes B comme l'ibrutinib et la maladie du greffon contre l'hôte de grade III ou IV impliquant le tube digestif, les poumons ou le foie, et réfractaire à une première ligne de traitement par corticoïdes. Les

critères radio-cliniques sont moins stringents avec l'ajout des consolidations pulmonaires systématisées. Après revue de la littérature, les critères mycologiques prennent en compte le dosage du galactomannane dans le LBA ainsi que la PCR dans le sérum et le LBA.

	Aspergillose possible	Aspergillose probable	Aspergillose prouvée
Facteurs hôtes (≥ 1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutropénie récente et prolongée (PNN < 0,5 G/L pendant > 10 jours) ▪ Pathologie hématologique ▪ Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ▪ Transplantation d'organe solide ▪ Corticoïdes ≥ 0,3 mg/kg pendant ≥ 3 semaines au cours des 60 derniers jours ▪ Traitements immunosuppresseurs lymphocytaires T (inhibiteurs de calcineurine, anti-TNFα, anticorps monoclonaux ...) ou B (ibrutinib) ▪ Immunodéficience congénitale sévère (granulomatoses chroniques, déficit en STAT3 ...) ▪ Maladie du greffon contre l'hôte de grade III ou IV impliquant le tube digestif, les poumons ou le foie, et réfractaire à une première ligne de traitement par corticoïdes 		
Critères radio-cliniques (≥ 1)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lésion(s) dense, bien circonscrite, avec ou sans signe du halo ▪ Signe du croissant gazeux ▪ Cavité ▪ Consolidation lobaire, segmentaire ou triangulaire 		
Critères mycologiques (≥ 1)	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen direct ou culture positive à <i>Aspergillus</i> dans un crachat, un LBA, une aspiration ou un brosseage bronchique ▪ Antigène galactomannane (au moins 1) : <ol style="list-style-type: none"> a. GM sérique ≥ 1,0 b. GM dans LBA ≥ 1,0 c. GM sérique ≥ à 0,7 ET GM LBA ≥ 0,8 ▪ PCR <i>Aspergillus</i> (au moins 1) : <ol style="list-style-type: none"> a. ≥ 2 PCR consécutives positives dans le plasma ou le sérum ou le sang total b. ≥ 2 PCR positives dans le LBA c. ≥ 1 PCR positive dans le plasma ou le sérum ou le sang total ET ≥ 1 PCR positive dans le LBA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Preuve histologique ▪ Culture d'un site stérile
PNN : polynucléaires neutrophiles ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; GM : galactomannane			

Tableau 4 : critères diagnostiques EORTC/MSG pour l'aspergillose pulmonaire invasive (115)

En ce qui concerne les patients de réanimation, le groupe d'étude en charge a échoué à concevoir des recommandations avec un bon niveau de preuve et a par conséquent décidé de fonder une initiative distincte, nommée FUNDICU (FUNgal infections Definitions in ICU) et qui est en cours (116). Son objectif est de développer des définitions pour les infections fongiques invasives en réanimation à la fois à visée pratique et pour avoir des définitions standardisées pour la recherche.

b. Patients souffrant de BPCO

Dans un article de 2007, Bulpa et ses collègues font le constat que les patients avec une BPCO sévère sont à risque de développer une aspergillose invasive pulmonaire, des études rapportant qu'environ 1% des patients souffrant d'aspergillose invasive ont une BPCO. Ils observent également que les critères diagnostiques ne sont pas standardisés et que ceux de l'EORTC/MSG ne sont pas adaptés. Par conséquent, à partir des données de la littérature, ils proposent des critères diagnostiques spécifiques pour les patients ayant une BPCO (**tableau 5**) (12). En ce qui concerne la corticothérapie, aucune durée ou posologie minimale n'est requise, la voie d'administration (inhalisée ou systémique) n'est pas non plus limitante.

	Colonisation	Aspergillose possible	Aspergillose probable	Aspergillose prouvée
Clinique	Absence d'exacerbation de la dyspnée ou de bronchospasme	Corticothérapie au long cours et BPCO stade III ou IV de GOLD et exacerbation récente de la dyspnée ne répondant pas à l'antibiothérapie adaptée		-
Radiologie	Absence de nouvel infiltrat pulmonaire	Présence de lésions pulmonaire récentes (< 3 mois) ne répondant pas à une antibiothérapie adaptée		-
Mycologie	Culture positive dans les VAI	Examen direct et culture négatifs Sérologie négative	Un des critères : a. Examen direct ou culture positive dans les VAI b. Sérologie <i>A. fumigatus</i> positive c. Deux GM sériques consécutifs positifs OU présence d'hyphe et de lésions tissulaires sur une biopsie (sans critère clinique ou radiologique)	Présence d'hyphe et de lésions tissulaires sur une biopsie ET un des critères : a. Culture positive dans les VAI b. GM sérique ou sérologie positive c. Confirmation que les hyphes sont aspergillaires

VAI : voies aériennes inférieures ; GM : galactomannane

Tableau 5 : critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive chez les patients atteints de BPCO (12)

Dans deux études publiées en 2017 et portant sur des patients atteints de BPCO suspects d'aspergillose pulmonaire invasive et hospitalisés en réanimation, ces critères diagnostiques, ceux de l'EORTC/MSG et l'AspICU sont comparés. Dans la première étude

qui utilise la preuve histologique comme comparateur, c'est l'AspICU qui a les meilleures performances diagnostiques (sensibilité de 85%, spécificité de 70%, valeur prédictive négative de 78%) suivi par les critères de Bulpa (sensibilité de 54%, spécificité de 70%, valeur prédictive négative de 54%) puis par ceux de l'EORTC/MSG (sensibilité de 23%, spécificité de 80%, valeur prédictive négative de 44%) (117). Dans la deuxième étude, l'algorithme de Bulpa est celui qui obtient le plus fort taux diagnostique d'aspergillose probable notamment grâce à ses critères de corticothérapie et d'imagerie moins stricts (118).

c. Algorithme AspICU

Chez les patients de réanimation, les critères diagnostiques de l'EORTC/MSG sont souvent pris en défaut notamment par l'absence de facteur d'hôte et des signes radiologiques atypiques. C'est pourquoi Blot et ses collaborateurs ont développé à partir d'une cohorte historique de 172 patients de réanimation un algorithme diagnostique à adopter en cas de prélèvement respiratoire positif à *Aspergillus* spp. (**tableau 6**). Les anomalies radiologiques ne sont pas nécessairement spécifiques contrairement aux critères de l'EORTC/MSG. Cet algorithme a une visée pratique afin de ne pas méconnaître le diagnostic, ce qui engendre une surmortalité du fait du retard thérapeutique (34).

<p>Aspergillose pulmonaire prouvée : 1 ou 2 présents</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsie pulmonaire ou autopsie avec histopathologie et culture de tissu pulmonaire positifs 2. Culture d'un site stérile positive
<p>Aspergillose pulmonaire putative : 1 + 2 + 3 + 4a ou 4b présents</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Culture d'un échantillon des voies aériennes inférieures positif à <i>Aspergillus</i> 2. Signes cliniques et symptômes compatibles (un des suivants) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fièvre réfractaire à au moins 3 jours d'antibiothérapie appropriée ▪ Fièvre recrudescente après minimum 48h d'apyrexie, sous antibiotiques et sans autre cause apparente ▪ Douleur thoracique pleurale ▪ Frottement pleural ▪ Dyspnée ▪ Hémoptysie ▪ Aggravation de l'insuffisance respiratoire malgré une antibiothérapie appropriée et un support ventilatoire 3. Radiographie ou tomodensitométrie thoracique anormale 4. Soit <ol style="list-style-type: none"> a. Facteurs de risque d'hôte (un des suivants) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutropénie (PNN < 0,5 G/L) précédant ou au moment de l'admission en réanimation ▪ Pathologie hématologique ou oncologique traitée par des agents cytotoxiques ▪ Corticoïdes (> 20mg d'équivalent prednisone par jour) ▪ Immunodéficience congénitale ou acquise <p>OU</p> <ol style="list-style-type: none"> b. LBA avec culture semi-quantitative positive à <i>Aspergillus</i>, sans croissance bactérienne et avec présence d'hyphes ramifiés
<p>Colonisation à <i>Aspergillus</i> Absence de critères d'aspergillose pulmonaire invasive prouvée ou probable</p>

Tableau 6 : critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive en réanimation (119)

Cet algorithme a été validé sur une cohorte externe de 115 patients ayant eu une biopsie ou une autopsie, avec comme résultats une spécificité de 61%, une sensibilité de 92%, une valeur prédictive positive de 61% et une valeur prédictive négative de 92% (119). Le principal point faible est la nécessité d'avoir une culture positive dans un prélèvement respiratoire, alors que plusieurs études ont montré que de nombreux patients ont des cultures négatives.

Afin d'intégrer les biomarqueurs fongiques sériques et dans le LBA (galactomannane et PCR *Aspergillus*), un dérivé de l'algorithme AspICU nommé le BM-AspICU a été développé et testé de manière rétrospective sur 27 patients avec une aspergillose pulmonaire invasive prouvée selon les critères de l'EORTC/MSG. Selon l'algorithme AspICU, 16 patients (59%) avaient une aspergillose putative alors que selon l'algorithme BM-AspICU, 24

patients (89%) avaient une aspergillose probable. Les critères cliniques et radiologiques sont les mêmes que dans l’algorithme AspICU. Les facteurs de risque autres sont nombreux : la BPCO, l’infection par un virus respiratoire (Influenza, Sars-Cov2, ...), la cirrhose, l’insuffisance hépatique, le diabète, l’alcoolisme chronique, les pathologies chroniques, la chirurgie cardiaque, etc. Les critères mycologiques incluent un examen direct objectivant des hyphes ou une culture positive à *Aspergillus*, que ce soit dans un LBA ou un autre prélèvement respiratoire des voies aériennes inférieures, un galactomannane positif dans le LBA ou le sérum, une PCR *Aspergillus* positive dans le LBA ou le sérum (**figure 7**) (120).

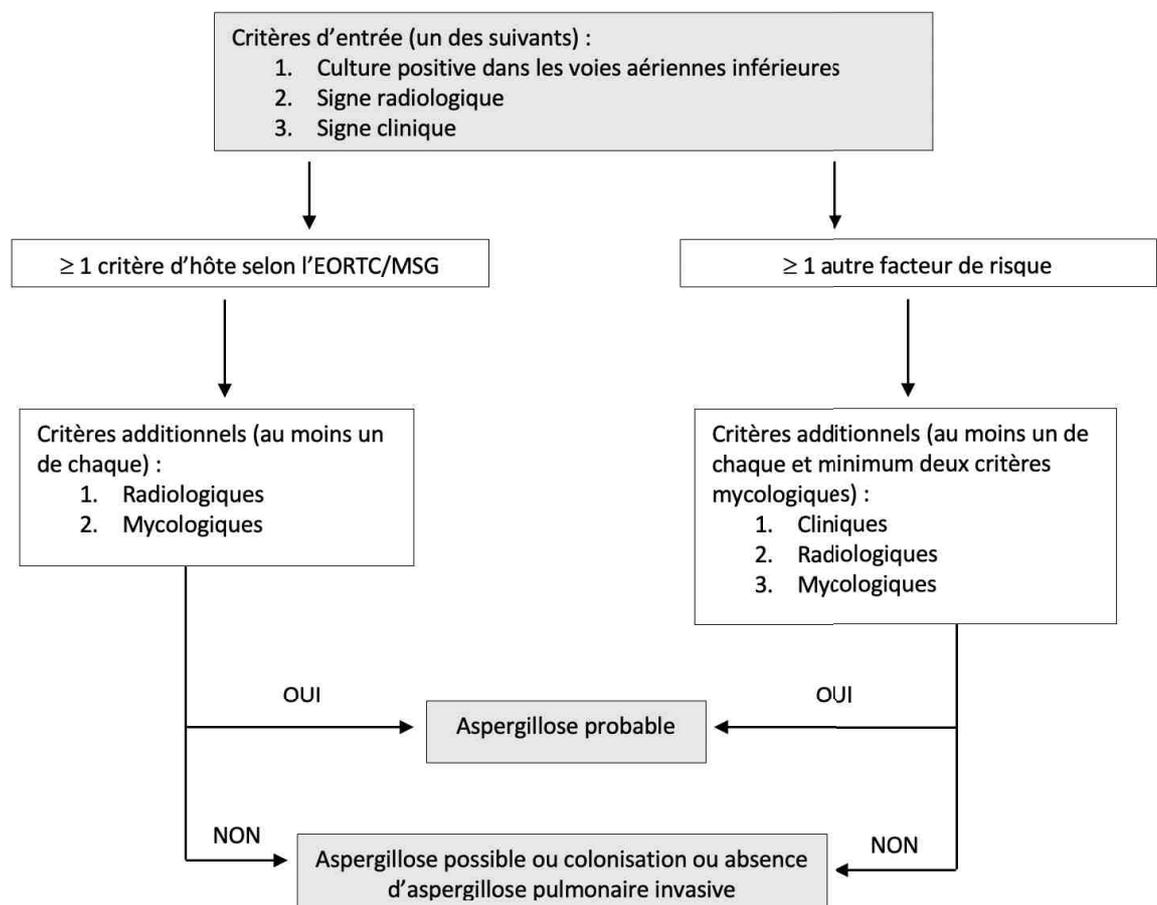


Figure 7 : algorithme diagnostique de l’aspergillose pulmonaire invasive en réanimation (BM-AspICU) (adapté de Hamam, 2021) (120)

d. Cas particulier de l'infection grippale

Au vu des preuves grandissantes que l'infection grippale sévère nécessitant une hospitalisation en réanimation constitue un facteur de risque de développer une aspergillose pulmonaire invasive, dans l'étude de Schauwvlieghe une version modifiée de l'algorithme AspICU a été utilisé pour définir les cas d'aspergillose. Dans les critères mycologiques, les auteurs ont ajouté des biomarqueurs (galactomannane dans le LBA avec un index optique $\geq 1,0$, galactomannane sérique avec un index optique $\geq 0,5$). Les autres critères sont inchangés (80).

Un groupe d'expert a proposé d'autres critères diagnostiques à partir d'une revue de la littérature (**tableau 7**) (87). Ces critères n'ont pas fait l'objet d'une validation externe.

Critère d'entrée : infection grippale prouvée par une PCR ou un test antigénique	
Aspergillose prouvée	Présence d'une invasion tissulaire par des éléments fongiques sur une biopsie pulmonaire et culture positive à <i>Aspergillus</i> ou PCR <i>Aspergillus</i> positive dans le tissu pulmonaire
Aspergillose probable	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infiltrats pulmonaires radiologiques et au moins un des suivants : <ol style="list-style-type: none"> a. GM sérique $> 0,5$ b. GM dans LBA $\geq 1,0$ c. Culture dans le LBA positive 2. Infiltrats excavés non attribués à une autre cause et au moins un des suivants : <ol style="list-style-type: none"> a. Culture positive dans les expectorations b. Culture positive dans les aspirations trachéales
GM : galactomannane ; LBA : lavage broncho-alvéolaire	

Tableau 7 : critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive associée à l'infection grippale (87)

D. Aspects thérapeutiques

On distingue 3 types de traitement : préventif, préemptif et curatif. Le traitement est avant tout médicamenteux et doit être le plus précoce possible avant d'obtenir l'ensemble des éléments diagnostiques. Il s'agit du principe du traitement préemptif chez les patients d'hématologie à haut risque chez qui une fièvre persistante sous antibiothérapie bien conduite

déclenche la démarche diagnostique et la mise en place d'un traitement antifongique. La démarche préemptive n'a pas été formellement validée pour les patients de réanimation non neutropéniques bien qu'il soit prouvé que les retards de traitement sont dommageables pour le pronostic (37). Le traitement préventif concerne principalement les patients d'hématologie oncologique chez qui l'incidence d'aspergillose invasive est la plus élevée et ne sera pas discuté dans ce travail.

Le traitement peut également reposer sur des thérapeutiques invasives et parfois nécessiter une restauration de l'immunité quand cela est possible en diminuant les doses des traitements immunosuppresseurs ou en les arrêtant complètement.

Les recommandations ont principalement été conçues pour les patients d'hématologie et sont appliquées par analogies aux autres catégories de patients.

1. Traitement médicamenteux

Il repose sur trois grandes classes thérapeutiques :

- L'amphotéricine B : c'est un antifongique de la classe des polyènes qui se lie à l'ergostérol des membranes fongiques, créant des pores et conduisant à la mort cellulaire. *Aspergillus* y est le plus souvent sensible à l'exception d'*A. terreus* qui possède une résistance intrinsèque. Elle possède une bonne diffusion pulmonaire. Son principal effet secondaire est une néphrotoxicité réduite par la formulation liposomale.
- Les triazolés : ils agissent par inhibition de la synthèse de l'ergostérol et induisent une mort cellulaire. Il existe peu de résistances innées ou acquises. Le principal inconvénient est son importante variabilité intra et inter-individuelle en termes de

pharmacocinétique, rendant nécessaire un suivi par dosage sérique surtout chez les patients de réanimation qui ont souvent une fonction rénale et hépatique altérées et des volumes de distribution grandement modifiés. On distingue plusieurs médicaments au sein de cette classe :

- Le voriconazole : l'élimination est principalement hépatique et minoritaire par le rein ou l'épuration extra-rénale. La diffusion dans l'épithélium pulmonaire est très bonne. La toxicité est principalement hépatique et neurologique. Il a montré sa supériorité par rapport à l'amphotéricine B (121). Ses nombreuses interactions sont un facteur compliquant son usage.
 - L'isavuconazole : par rapport au voriconazole, il possède un spectre plus large, est moins toxique, a moins d'interactions médicamenteuses et une pharmacocinétique plus stable (122). Il a prouvé sa non-infériorité par rapport au voriconazole dans l'étude SECURE (123).
 - Le posaconazole : il possède un spectre large également et est peu toxique. Il a principalement été étudié comme prophylaxie antifongique et comme traitement de rattrapage dans les cas réfractaires (124) (125) et a montré son efficacité dans ce cas.
- Les échinocandines : ce sont des inhibiteurs de la 1,3-beta-D-glucane synthétase. Elles se lient fortement aux protéines plasmatiques avec une élimination augmentée en cas d'hypo-albuminémie. L'élimination par les reins et l'épuration extra-rénale est négligeable. Le métabolisme est hépatique pour la caspofungine. Les effets secondaires et les interactions médicamenteuses sont rares.

Le traitement est le plus souvent une monothérapie sauf dans des cas particuliers de résistance documentée ou d'échec thérapeutique. Les combinaisons utilisées sont le plus

souvent composées de voriconazole associé à une échinocandine ou à de l'amphotéricine B (43).

Les différentes recommandations des sociétés savantes (ECIL-7 en 2016, IDSA en 2016 et ESCMID en 2017) proposent en traitement de première ligne de privilégier l'emploi du voriconazole ou de l'isavuconazole avec comme alternative préférentielle l'amphotéricine B liposomale notamment en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'administration au voriconazole. Les autres antifongiques utilisables sont l'itraconazole, les échinocandines ou les combinaisons. En deuxième ligne, tous les antifongiques sont utilisables avec une préférence pour les triazolés (à l'exception de l'itraconazole) ou l'amphotéricine B liposomale (88) (126) (127) (**tableau 8**). En réanimation, à partir d'une revue de la littérature, Bassetti propose d'utiliser le voriconazole ou l'isavuconazole en première ligne. En deuxième ligne, on peut employer l'amphotéricine B liposomale, le posaconazole ou la caspofungine. La bithérapie par voriconazole et anidulafungine est suggérée en thérapie de sauvetage (128).

Traitement de première ligne de l'aspergillose pulmonaire invasive					
	Voriconazole	Isavuconazole	Itraconazole	Amphotéricine B liposomale	Échinocandines
ECIL-6 (126)	AI	AI	CIII	BI	CII
ESCMID (88)	AI-AII	AI-AII	CII-CIII	BII	CII-CIII
IDSA (127)	AI	AII	-	AII	AII (non recommandé)
Traitement de deuxième ligne de l'aspergillose pulmonaire invasive					
	Voriconazole	Isavuconazole	Itraconazole	Amphotéricine B liposomale	Posaconazole
ECIL-6	BII	BII	CIII	BII	BII
ESCMID	AII	AII	CII-CIII	BII	BII
IDSA	-	-	AII	AII	AII
Combinaison de traitements pour l'aspergillose pulmonaire invasive					
	Voriconazole + échinocandine		Autres combinaisons		
ECIL-6	CI		CIII		
ESCMID	CI-CII		DIII		
IDSA	CII		CII		

Tableau 8 : récapitulatif des recommandations pour le traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive

La durée du traitement est mal codifiée, le plus souvent entre 6 et 12 semaines minimum, celle-ci étant à moduler selon la réponse au traitement, le terrain du patient et la présence d'une reconstitution immunitaire ou non chez les patients les plus fortement immunodéprimés.

Le suivi de l'efficacité est recommandé et peut se faire grâce à la réalisation d'un scanner thoracique de contrôle et grâce au dosage du galactomannane sérique notamment chez les patients d'hématologie oncologique avec des index optiques supérieurs au seuil lors du diagnostic.

2. Traitement invasif

En cas d'hémoptysie menaçante, il est recommandé de recourir à une embolisation artérielle bronchique voire à une chirurgie d'hémostase en présence d'une lésion localisée unique (88). Hors situation d'urgence, la chirurgie est avant tout recommandée pour les lésions localisées et facilement accessibles à l'excision comme par exemple les localisations sinusiennes ou cutanées limitées (127). Dans l'aspergillose pulmonaire invasive, la chirurgie peut être nécessaire pour le traitement de lésions contiguës à des vaisseaux de gros calibre ou au péricarde ou envahissant la paroi thoracique (129).

II. Étude rétrospective observationnelle

A. Méthodologie

1. Population étudiée

Cette étude porte sur une cohorte de patients hospitalisés dans le service de réanimation médicale de Hautepierre du CHU de Strasbourg entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2018 et chez qui un diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive a été porté soit antérieurement au séjour en réanimation (uniquement si l'admission en réanimation est liée à l'aspergillose invasive) soit par l'équipe médicale de réanimation. Les identités des patients ont été recueillies grâce à une requête via le PMSI.

Après cette requête, 104 patients ont été sélectionnés dont 7 ont été exclus après relecture des dossiers médicaux :

- 4 patients sans aspergillose invasive dont 2 patients ayant une colonisation à *Aspergillus*, un ayant une aspergillose broncho-pulmonaire allergique et un patient avec un diagnostic de rhino-sinusite à *Mucorales*
- Un patient hospitalisé brièvement pour une pose de cathéter veineux central
- Deux patients en cours de traitement pour une aspergillose pulmonaire invasive d'évolution favorable sous thérapeutique antifongique et dont l'hospitalisation n'avait pas de rapport avec l'aspergillose.

Du fait de l'anonymisation des données et du caractère non interventionnel de l'étude, le consentement spécifique des patients à la participation à cette étude n'était pas requis.

L'intégralité des patients ou leur représentant légaux avaient signé un formulaire de non-opposition à l'utilisation des données médicales de leur hospitalisation en réanimation.

2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude de cohorte rétrospective était de comparer la survie entre deux groupes de patients, ceux avec une pathologie oncologique hématologique ou solide et ceux avec une insuffisance hépatique aiguë ou une cirrhose. Nous avons au final effectué une comparaison en définissant un troisième groupe nommé « autres » pour les patients n'entrant dans aucune des deux catégories susdites.

Dans un deuxième temps, nous avons recherché des facteurs pronostiques de mortalité au sein de notre cohorte de patients de réanimation.

Nous présentons une analyse descriptive des 97 patients avec leurs principales caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques

3. Recueil

Le recueil s'est effectué à partir des comptes rendus d'hospitalisation de réanimation et des logiciels de résultats biologiques et radiographiques.

Différentes données ont été collectées, en premier lieu les antécédents principaux des patients et surtout un éventuel terrain d'immunodépression au sens large (cancer solide ou hématologique, neutropénie prolongée, corticothérapie au long cours, maladies inflammatoires et de système, déficit immunitaire primaire, diabète, infection par le VIH).

Ensuite au sein de différentes catégories prédéfinies de patients (hématologie, oncologie, hépatologie, pneumologie, transplantation, autres), les caractéristiques d'une éventuelle pathologie sous-jacente ont été extraites ainsi que les traitements potentiellement immunosuppresseurs.

Les différentes caractéristiques du séjour en réanimation ont été relevées comme le motif d'admission, la durée de séjour, les défaillances d'organes et leur gravité, les scores de gravité (IGS2, SOFA) à l'admission, la survenue d'une autre infection au cours du séjour, qu'elle soit bactérienne, fongique ou virale, les principaux traitements reçus au cours de l'hospitalisation (catécholamines, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, transfusions, corticoïdes), les données biologiques de base à l'admission.

En ce qui concerne l'infection aspergillaire, les manifestations cliniques, les données relatives aux prélèvements biologiques diagnostiques, tant sériques que respiratoires (lavages broncho-alvéolaires et aspirations trachéales), l'espèce d'*Aspergillus*, les résultats des imageries thoraciques et cérébrales réalisées au moment du diagnostic de l'infection aspergillaire, les différentes lignes thérapeutiques, la classification selon les critères de l'EORTC/MSG dans leur version de 2018 et selon l'algorithme AspICU ont été recueillies.

4. Définitions

Les critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive utilisés ont été décrits précédemment (**tableaux 4 et 6**). L'index optique de l'antigène galactomannane était mesuré à partir du coffret Platelia *Aspergillus* Bio-Rad sur automate EVOLIS ou EVOLIS TWIN PLUS Bio-Rad. La PCR *Aspergillus* était réalisée avec le coffret PCR *Aspergillus fumigatus* de la société BioEvolution. Cette PCR n'était réalisée en routine que depuis juin 2017 à

l'hôpital universitaire de Strasbourg. La date du diagnostic de l'aspergillose pulmonaire invasive correspond à la date du premier prélèvement, qu'il soit respiratoire ou sérique, considéré comme positif par l'équipe soignante.

La neutropénie est définie comme un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 G/L.

La prise de corticoïdes systémiques au long cours est définie comme une prise de corticoïdes pour une durée supérieure à 2 semaines.

Les maladies inflammatoires et de système sont définies comme des maladies avec atteinte systémique de mécanisme soit auto-immun, soit inflammatoire non spécifique ou non caractérisé.

Les différentes insuffisances chroniques d'organe ont été définies comme suit :

- L'insuffisance hépatique chronique : ensemble des manifestations cliniques biologiques secondaires à une hépatopathie chronique. Ces manifestations biologiques peuvent être des anomalies de l'hémostase sans autre cause retrouvée (taux de prothrombine inférieur à 60%), une diminution de l'albuminémie ou une augmentation de la bilirubinémie.
- L'insuffisance rénale chronique : débit de filtration glomérulaire inférieur à 60mL/min/1,73m², calculé selon l'équation du CKD-EPI.
- L'insuffisance cardiaque chronique : incapacité du cœur à délivrer un débit suffisant aux besoins de l'organisme, avec une FEVG inférieure à 50%.
- L'insuffisance respiratoire chronique : présence d'une hypoxémie avec une PaO₂ inférieure à 70 mmHg chez un patient respirant en air ambiant.

La cirrhose est une pathologie chronique du foie caractérisée par une désorganisation de l'architecture hépatique avec présence d'une fibrose annulaire délimitant des nodules de régénération.

L'insuffisance hépatique aiguë (ou Acute liver failure [ALF] en anglais) est définie comme une défaillance hépatique aiguë (délai entre la survenue de l'hyperbilirubinémie et l'encéphalopathie de 2 à 4 semaines selon les définitions) se déclarant sur un foie antérieurement sain. Un score pronostique (score CLIF-C AD) a été développé et prend en compte les défaillances d'organe (rénale et hépatique), l'âge, le taux de leucocytes et la natrémie.

La décompensation aiguë sur cirrhose (ou Acute on chronic liver failure [ACLF] en anglais) se caractérise par une décompensation aiguë d'une cirrhose associée à une ou des défaillance(s) d'organe et une mortalité élevée à court terme. Le score de gravité (score CLIF-C ACLF) est basé sur le nombre et la profondeur des défaillances d'organe (hépatique, rénale, neurologique, circulatoire, pulmonaire) ainsi que sur l'âge et le taux de leucocytes. Ce score est corrélé à la mortalité.

Le score MELD évalue la sévérité de la pathologie hépatique et la probabilité de survie des patients en attente de transplantation hépatique. Il se calcule à partir de la créatininémie, de la bilirubinémie et de l'INR. La formule est la suivante : $\text{score MELD} = 10 \times ((0.957 \times \ln(\text{Créatinine})) + (0.378 \times \ln(\text{Bilirubine})) + (1.12 \times \ln(\text{INR}))) + 6.43$.

La bronchopneumopathie chronique obstructive est une pathologie respiratoire chronique associant des symptômes respiratoires chroniques (toux, expectorations, dyspnée) et une obstruction bronchique permanente mesurée lors d'épreuves fonctionnelles respiratoires et définie par un rapport VEMS/CVF inférieur à 0,70.

Les troubles ventilatoires restrictifs sont définis par une capacité pulmonaire (CPT) < 80% des valeurs théoriques.

Le syndrome de détresse respiratoire aigu est défini selon les critères de Berlin (**tableau 9**) (130). Les différents stades de l'insuffisance rénale aiguë sont ceux de la classification KDIGO (**tableau 10**) (131).

Les infections systémiques ont été définies comme la présence d'hémocultures positives ou de prélèvements positifs provenant d'un ou de plusieurs sites normalement stériles. Les infections respiratoires bactériennes ont été définies comme la présence d'un prélèvement respiratoire positif à une bactérie ayant donné lieu à un traitement antibiotique. Les réactivations et infections virales systémiques et respiratoires ont également été colligées sans que la différence entre les deux ne puisse être effectuée dans la majeure partie des cas (hors infection grippale). La même difficulté s'est posée pour les prélèvements respiratoires positifs à *Candida* spp. qui s'avèrent être des colonisations le plus souvent.

Chronologie	Installation des symptômes en moins d'une semaine
Imagerie thoracique	Opacités bilatérales, non expliquées complètement par la présence d'épanchements pleuraux, d'atélectasies ou de nodules
Étiologie	Aggravation non expliquée complètement par la présence d'une insuffisance cardiaque ou d'une surcharge
Paramètres d'oxygénation	
SDRA léger	200 mmHg < PAFI ≤ 300 mmHg avec une PEP ≥ 5 cm H ₂ O ou CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
SDRA modéré	100 mmHg < PAFI ≤ 200 mmHg avec une PEP ≥ 5 cm H ₂ O
SDRA sévère	PAFI ≤ 100 mmHg avec une PEP ≥ 5 cm H ₂ O

Tableau 9 : définition de Berlin du syndrome de détresse respiratoire aigu (d'après Ranieri et collègues) (130)

Stade	Créatininémie	Débit urinaire
1	Multiplication par 1,5 à 1,9 fois la valeur de base sur 7 jours OU Augmentation de ≥ 26,5 µmol/L sur 48 heures	< 0,5 mL/kg/h pendant 6-12 heures
2	Multiplication par 2 à 2,9 fois la valeur de base sur 7 jours	< 0,5 mL/kg/h pendant ≥ 12 heures
3	Multiplication par 3 fois la valeur de base sur 7 jours OU Augmentation de la créatininémie à une valeur ≥ 353,6 µmol/L OU Initiation d'une épuration extra-rénale	< 0,3 mL/kg/h pendant ≥ 24 heures OU anurie pendant ≥ 12 heures

Tableau 10 : critères KDIGO de l'insuffisance rénale aiguë (d'après Kellum et collègues) (131)

5. Analyses statistiques

Pour composer avec le fait que de nombreux patients cumulaient les facteurs de risque et appartenaient parfois à plusieurs catégories à la fois, il a été décidé que la catégorie primant sur les autres est celle d'onco-hématologie. Les patients restants ayant une insuffisance hépatique chronique ou aiguë ont été placés dans la catégorie « hépatologie ». Les derniers patients forment la catégorie « autres ».

A la fois pour les statistiques descriptives et analytiques, les variables continues sont exprimées en moyennes assorties d'un écart-type. Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectifs et de proportion. Les statistiques descriptives ont été effectuées grâce au logiciel GMRC Shiny Stats.

En ce qui concerne les statistiques analytiques, la survie globale, définie comme le délai entre la date du diagnostic d'aspergillose invasive et la date des dernières nouvelles a été analysée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison de la survie entre les trois groupes d'intérêt (onco-hématologie, hépatologie, autres) a été réalisée en utilisant le test du log-rank. L'identification des facteurs pronostiques de la survie globale a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox. Les variables présentant une pertinence clinique et/ou une p-valeur $< 0,1$ en analyse univariée ont été incluses dans un modèle multivarié. Les résultats sont présentés sous forme de hazard ratios (HR) avec leur intervalle de confiance à 95%. Une p-valeur $< 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel R version 4.0.3. R Core Team (2020).

B. Résultats

1. Statistiques descriptives

a. Caractéristiques de base

Notre cohorte de 97 patients est composée à 67% d'individus de sexe masculin, l'âge moyen était de 62 ans. Au point de vue des comorbidités, 33% des patients avaient un tabagisme actif, 12,4% un alcoolisme chronique, 23,7% un diabète, 38,1% avaient une insuffisance d'organe chronique, majoritairement une insuffisance rénale ou hépatique, 82,4% une immunosuppression au sens large du terme (neutropénie, pathologie hématologique, corticothérapie systémique, autres traitements immunosuppresseurs) et antérieure à l'admission en réanimation (**tableau 11**).

Caractéristiques	Onco-hématologie (n=68)	Hépatologie (n=16)	Autres (n=13)	Effectif total (n=97)
Âge	61 (13)	59 (12)	72 (10)	62 (13)
Sexe masculin	67, 7 % (n=46)	62,5 % (n=10)	69,2 % (n=9)	67 % (n=65)
IMC	25,3 (5)	27,1 (5,4)	22,5 (4,8)	25,2 (5,12)
Tabagisme actif	30,9 % (n=21)	37,5 % (n=16)	38,5 % (n=13)	33 % (n=32)
Consommation chronique d'alcool non sevrée	7,4 % (n=5)	31,3 % (n=5)	15,4 % (n=2)	12,4 % (n=12)
Immunosuppression	100 % (n=68)	37,5 % (n=6)	46,2 % (n=6)	82,4 % (n=80)
Corticothérapie	25 % (n=17)	37,5 % (n=6)	30,8 % (n=4)	27,8 % (n=27)
Durée corticothérapie (mois)	20,14 (38,2)	0,9 (0,46)	38,5 (60,2)	19,1 (37,9)
Dose moyenne corticothérapie (mg/kg équivalent prednisone)	0,83 (0,89)	0,8 (0,57)	0,74 (0,46)	0,8 (0,74)

Caractéristiques	Onco-hématologie (n=68)	Hépatologie (n=16)	Autres (n=13)	Effectif total (n=97)
Neutropénie	60,3 % (n=41)	0 %	15,4 % (n=2)	44,3 % (n=43)
Durée moyenne de la neutropénie au diagnostic	20,7 (20,9)	NA	7 (1,4)	20,1 (20,6)
SIDA	2,9 % (n=2)	0 %	0 %	2,9 % (n=2)
Diabète	23,5 % (n=16)	31,3 % (n=5)	15,4 % (n=2)	23,7 % (n=23)
Antécédent de cancer	29,4 % (n=20)	0 %	0 %	20,6 % (n=20)
Transplantation	4,4 % (n=3)	50 % (n=8)	7,7 % (n=1)	12,4 % (n=12)
Pathologie respiratoire chronique	17,6 % (n=12)	12,5 % (n=2)	46,2 % (n=6)	20,6 % (n=20)
Antécédent aspergillose pulmonaire invasive	4,4 % (n=3)	0 %	0 %	3,1 % (n=3)
Insuffisance organe	25 % (n=17)	81,3 % (n=13)	53,9 % (n=7)	38,1 % (n=37)
Cardiaque	4,4 % (n=3)	0 %	0 %	3,1 % (n=3)
Respiratoire	4,4 % (n=3)	0 %	30,8 % (n=4)	7,2 % (n=7)
Hépatique	7,4 % (n=5)	75 % (n=12)	0 %	17,5 % (n=17)
Rénale	8,8 % (n=6)	25 % (n=4)	20,1 % (n=3)	13,4 % (n=13)
Hémodialyse chronique	0 %	6,25 % (n=1)	7,7 % (n=1)	2,1 % (n=2)

Tableau 11 : caractéristiques démographiques et facteurs de risque

b. Facteurs de risque d'aspergillose invasive

En ce qui concerne les facteurs de risque d'aspergillose communément décrits, 27,8% des patients recevaient une corticothérapie systémique au long cours, 44,3% présentaient une neutropénie lors du diagnostic de l'aspergillose invasive ou peu de temps auparavant. 70% des patients avaient une pathologie oncologique hématologique ou solide lors du diagnostic d'aspergillose dont 11,8% ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

12,4% étaient transplantés d'organe solide ou ont été transplantés lors du séjour en réanimation ; il s'agissait en grande majorité de transplantations hépatiques, à l'exception de 2 patients (un transplanté pulmonaire et l'autre rénal). 1 patient prenait du méthotrexate et un anti-TNF α au long cours pour une polyarthrite rhumatoïde. Seuls 2 patients souffraient d'une infection par le VIH au stade SIDA dans les deux cas (**tableau 11**).

Pour les autres facteurs de risque plus récemment décrits dans la littérature, 2 patients recevaient de l'ibrutinib. 26,8% des patients avaient une hépatopathie le plus souvent chronique (73% de cirrhose), 38% ont été transplantés, avant ou pendant le séjour en réanimation. 20,6% des patients souffraient d'une pathologie respiratoire chronique, il s'agissait d'une BPCO dans plus de la moitié des cas. 6 patients ont eu un diagnostic de grippe lors du séjour en réanimation.

c. Description des 3 catégories prédéfinies

La catégorie des patients d'onco-hématologie comptabilise 68 patients (70% de la cohorte totale) dont 75% ont une pathologie hématologie (**tableau 12**) et les 25% restant une pathologie oncologique solide seule avec une répartition équitable entre différents sites primitifs (**tableau 13**). La majeure partie des patients d'hématologie souffraient d'une leucémie aiguë, le plus souvent myéloïde. Au sein de cette catégorie, les pathologies se recoupent, l'unique patient avec un syndrome d'activation macrophagique avait un terrain de leucémie lymphoïde chronique compliquée d'un syndrome de Richter.

Caractéristiques	Répartition
Leucémie aiguë (total)	29,4 % (n=20)
Leucémie aiguë myéloïde	22,1 % (n=15)
Leucémie aiguë lymphoïde	5,9 % (n=4)
Leucémie aiguë autre	1,5 % (n=1)
Leucémie lymphoïde chronique	7,4 % (n=5)
Lymphome	27,9 % (n=19)
Syndrome myélodysplasique	11,8 % (n=8)
Syndrome myéloprolifératif	5,9 % (n=4)
Myélome	7,4 % (n=5)
Aplasia médullaire	1,5 % (n=1)
Syndrome d'activation macrophagique	1,5 % (n=1)

Tableau 12 : caractéristiques de la cohorte de patients avec une pathologie hématologique

Caractéristiques	Répartition
Localisation	
Poumon	4,4 % (n=3)
Côlon	2,9 % (n=2)
Ovaire	1,5 % (n=1)
Foie	4,4 % (n=3)
Vessie	1,5 % (n=1)
Système nerveux central	1,5 % (n=1)
Sarcome	4,4 % (n=3)
Testicule	1,5 % (n=1)
ORL	4,4 % (n=3)
Cancer métastatique	11,8 % (n=8)
Traitements	
Chimiothérapie	14,7 % (n=10)
Radiothérapie	5,9 % (n=4)
Immunothérapie	0 %

Tableau 13 : caractéristiques de la cohorte de patients avec une pathologie oncologique

La catégorie « hépatologie » comporte 16 patients (16,5% de la cohorte totale) dont la plupart ont un terrain de cirrhose (81,3%) et seuls 2 ont présenté une défaillance hépatique aiguë sur foie antérieurement sain. 50% ont été transplantés, le plus souvent en réanimation dans le cadre de procédures urgentes (**tableau 14**).

Caractéristiques	Répartition
Cirrhose	81,3 % (n=13)
Child-Pugh de base	9,5 (4,4)
Child-Pugh à l'entrée en réanimation	12 (2,6)
Score MELD à l'entrée en réanimation	34 (12,3)
Défaillance hépatique aiguë (ALF)	12,5 % (n=2)
Score ALF à l'entrée en réanimation	74 (13,4)
Décompensation de cirrhose (ACLF)	75 % (n=12)
Score ACLF à l'entrée en réanimation	70 (9,7)
Transplantation hépatique	50 % (n=8)
Transplantation en réanimation	37,5 % (n=6)

Tableau 14 : caractéristiques de la cohorte « hépatologie »

La catégorie « autres » compte 13 patients (13,4% de la cohorte totale). 6 patients avaient une pathologie respiratoire chronique (dont un tiers de BPCO), un patient était transplanté pulmonaire. Trois patients avaient un terrain de pathologie systémique (une vascularite à ANCA, une polyarthrite rhumatoïde et une myasthénie auto-immune) (**tableau 15**). Deux patients n'avaient aucun terrain d'immunodépression dont un avait été admis pour un SDRA consécutif à une noyade dans une fosse septique et l'autre pour un choc septique.

Caractéristiques	Répartition
Cohorte pneumologie (n=6)	
BPCO	15,4 % (n=2)
Emphysème	15,4 % (n=2)
Fibrose	7,7 % (n=1)
Tuberculose	7,7 % (n=1)
Trouble ventilatoire restrictif autre	30,8 % (n=4)
Cohorte transplantés (n=1)	
Organes transplantés	
Foie	0 %
Rein	0 %
Poumons	7,7 % (n=1)
Ancienneté (durée en années)	0,8
Traitements immunosuppresseurs	
Inhibiteurs de la calcineurine	7,7 % (n=1)
Mycophénolate mofétil et aziathioprine	7,7 % (n=1)
Corticoïdes	7,7 % (n=1)
Cohorte autres (n=6)	
Maladies systémique	23,1 % (n=3)

Tableau 15 : caractéristiques de la cohorte « autres »

Les facteurs de risque sont souvent multiples chez un même malade. Par exemple, un des patients cumulait une transplantation rénale, un lymphome et un cancer pulmonaire métastatique. Un autre avait à la fois un lymphome B diffus, une BPCO post-tabagique, un cancer pulmonaire de découverte récente et sans traitement et une grippe A. Un patient a été admis pour insuffisance hépatique aiguë sur une sarcoïdose hépatique pour laquelle il recevait une corticothérapie au long cours.

d. Caractéristiques du séjour en réanimation

La durée moyenne de séjour en réanimation était de 30 jours avec des scores de gravité élevés à l'admission (IGS2 moyen à 61, SOFA moyen à 10). La mortalité globale en réanimation était de 53,6%.

Le motif d'admission était le plus souvent une insuffisance respiratoire aiguë (44,3%) suivie par le sepsis (34%).

71% des patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë au cours de leur séjour, et 57% ont nécessité une épuration extra-rénale. Une ventilation mécanique invasive a été nécessaire chez 95% des patients et 44% ont eu des critères de SDRA au cours de leur séjour, le plus souvent modéré.

58,8% des patients ont présenté une infection bactérienne systémique, 50,5% une réactivation virale systémique et 16,5% une infection fongique extra-respiratoire, le plus souvent à *Candida* sp. 79,4% des patients ont eu un diagnostic d'infection pulmonaire bactérienne au cours de leur séjour en réanimation (**tableau 16**).

Caractéristiques	Onco-hématologie (n=68)	Hépatologie (n=16)	Autres (n=13)	Effectif total (n=97)
Durée séjour réanimation (jours)	25,7 (22,6)	42,9 (46,5)	32,5 (42,1)	29,5 (31)
Durée séjour hospitalier (jours)	51,7 (34,5)	64,4 (44,4)	52,2 (42,4)	53,8 (37,1)
Motif d'admission en réanimation				
Sepsis	36,8 % (n=25)	25 % (n=4)	30,8 % (n=4)	34 % (n=33)
Insuffisance respiratoire aiguë	51,5 % (n=35)	12,5 % (n=2)	46,2 % (n=6)	44,3 % (n=43)
Insuffisance hépatique aiguë	4,4 % (n=3)	37,5 % (n=6)	0 %	9,3 % (n=9)
Hémorragie	0 %	6,25 % (n=1)	0 %	1 % (n=1)
Coma	4,4 % (n=3)	6,25 % (n=1)	7,7 % (n=1)	5,2 % (n=5)
État de choc	1,5 % (n=1)	12,5 % (n=2)	7,7 % (n=1)	4,1 % (n=4)
Chirurgie	1,5 % (n=1)	0 %	7,7 % (n=1)	2,1 % (n=2)
Score IGS2	62,9 (15,8)	55,8 (17,8)	55,9 (21)	60,7 (17)
Score SOFA J1	10 (4)	14 (3,8)	9 (3,4)	10 (4,1)

Caractéristiques	Onco-hématologie (n=68)	Hépatologie (n=16)	Autres (n=13)	Effectif total (n=97)
Insuffisance rénale aiguë	72,1 % (n=49)	75 % (n=12)	61,5 % (n=8)	71,1 % (n=69)
Épuration extra rénale	54,4 % (n=37)	81,3 % (n=13)	38,5 % (n=5)	56,7 % (n=55)
Syndrome de détresse respiratoire aigu	45,6 % (n=31)	25 % (n=4)	61,5 % (n=8)	44,3 % (n=43)
Stade 1	2,9 % (n=2)	0 %	23,1 % (n=3)	5,2 % (n=5)
Stade 2	27,9 % (n=19)	12,5 % (n=2)	30,7 % (n=4)	25,8 % (n=25)
Stade 3	14,7 % (n=10)	12,5 % (n=2)	7,7 % (n=1)	13,4 % (n=13)
Ventilation invasive	94,1 % (n=64)	93,8 % (n=15)	100 % (n=13)	94,8 % (n=92)
Durée (jours)	21 (18,4)	38 (45,6)	22,1 (22,9)	24 (26)
Ventilation non invasive	32,4 % (n=22)	25 % (n=4)	30,8 % (n=4)	30,9 % (n=30)
Oxygénothérapie nasale à haut débit	17,7 % (n=12)	0 %	7,7 % (n=1)	13,4 % (n=13)
Catécholamines	91,2 % (n=62)	87,5 % (n=14)	92,3 % (n=12)	90,7 % (n=88)
Noradrénaline	91,2 % (n=62)	87,5 % (n=14)	92,3 % (n=12)	90,7 % (n=88)
Dobutamine	26,5 % (n=18)	43,8 % (n=7)	30,8 % (n=4)	29,9 % (n=29)
Adrénaline	19,1 % (n=13)	12,5 % (n=2)	7,7 % (n=1)	16,5 % (n=16)
Mortalité en réanimation	52,9 % (n=36)	56,3 % (n=9)	53,9 % (n=7)	53,6 % (n=52)
Infections invasives/systémiques	69,1 % (n=47)	81,3 % (n=13)	61,5 % (n=8)	70,1 % (n=68)
Bactériennes	57,4 % (n=39)	68,8 % (n=11)	53,9 % (n=7)	58,8 % (n=57)
Fongiques	16,2 % (n=11)	18,8 % (n=3)	15,4 % (n=2)	16,5 % (n=16)
Réactivations virales systémiques	47,1 % (n=32)	75 % (n=12)	38,5 % (n=5)	50,5 % (n=49)
Infections respiratoires	98,5 % (n=67)	93,8 % (n=15)	100 % (n=13)	97,9 % (n=95)
Bactériennes	79,4 % (n=54)	62,5 % (n=10)	100 % (n=13)	79,4 % (n=77)
Virales (dont réactivations virales)	50 % (n=34)	43,8 % (n=7)	53,9 % (n=7)	49,5 % (n=48)
Grippe	8,8 % (n=6)	0 %	0 %	6,2 % (n=6)
Fongiques (colonisations comprises)	80,9 % (n=55)	81,3 % (n=13)	100 % (n=13)	83,5 % (n=81)

Tableau 16 : caractéristiques du séjour en réanimation

e. Caractéristiques de l'aspergillose invasive présumée

Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive présumée était porté au sixième jour d'hospitalisation en réanimation en moyenne (en excluant 12 patients pour qui le diagnostic a été suspecté avant l'admission en réanimation).

Lors du diagnostic, respectivement 36,1% et 53,6% des patients présentaient des critères de SDRA ou de choc. On décompte 42,2% de co-infections systémiques et 85,6% de co-infections respiratoires.

L'espèce en cause était *Aspergillus fumigatus* le plus souvent (57,7% des cas) ; dans 30,9%, l'espèce n'a jamais pu être identifiée. L'antigène sérique réalisé au diagnostic était le plus souvent négatif (71,7%). Seules 2 PCR *Aspergillus* sériques et 5 PCR *Aspergillus* sur LBA étaient positives, à chaque fois chez des patients d'onco-hématologie.

Un scanner thoracique a été réalisé au diagnostic dans 91,8% des cas et celui-ci permettait de mettre en évidence des lésions considérées comme typiques (c'est-à-dire un signe du halo ou une excavation ou un croissant gazeux) chez 50,5% des patients. Une imagerie cérébrale, à la recherche d'une éventuelle atteinte aspergillaire cérébrale ou sinusienne ou pour d'autres raisons, a été effectuée dans 59,8% des cas avec seulement 6 patients présentant des lésions cérébrales potentiellement aspergillaires.

Le voriconazole a été utilisé comme antifongique de 1^{ère} ligne en majorité (68%), les patients de la cohorte hépatologie sont ceux qui ont le plus reçu d'amphotéricine B liposomale en 1^{ère} ligne (43,8% des patients de cette catégorie), vraisemblablement du fait d'une préoccupation quant à l'hépatotoxicité du voriconazole. Quelques patients ont reçu de la caspofungine, mais uniquement en association avec un autre antifongique, que ce soit le voriconazole ou l'amphotéricine B liposomale. La durée moyenne de l'antifongothérapie en réanimation était de 20 jours.

Selon la classification de l'EORTC/MSG dans sa version de 2018, 52,6% des patients avaient une aspergilliose probable et 34% des patients n'étaient pas classés, le plus souvent par manque d'un critère hôte ou par manque du critère radiologique pour les patients d'onco-hématologie. Selon l'algorithme AspICU, 54,6% des cas étaient des colonisations et 40,2% des aspergillooses putatives (**tableau 17**). 4 aspergillooses ont été prouvées sur des biopsies ou une autopsie.

Caractéristiques au diagnostic	Onco-hématologie (n=68)	Hépatologie (n=16)	Autres (n=13)	Effectif total (n=97)
Présence d'un syndrome de détresse respiratoire aigu	36,8 % (n=25)	12,5 % (n=2)	61,5 % (n=8)	36,1% (n=35)
Présence de critères de choc	54,4 % (n=37)	56,3 % (n=9)	46,2 % (n=6)	53,6% (n=52)
Coinfection systémique	45,6 % (n=31)	31,3 % (n=5)	38,5 % (n=5)	42,2% (n=41)
Coinfection respiratoire	73,5 % (n=50)	68,8 % (n=11)	92,31 % (n=12)	85,6% (n=83)
Espèce d' <i>Aspergillus</i>				
<i>Aspergillus fumigatus</i>	54,4 % (n=37)	68,8 % (n=11)	61,5 % (n=8)	57,7 % (n=56)
<i>Aspergillus flavus</i>	2,9 % (n=2)	6,3 % (n=1)	7,7 % (n=1)	4,1 % (n=4)
<i>Aspergillus nidulans</i>	2,9 % (n=2)	12,5 % (n=2)	7,7 % (n=1)	5,1 % (n=5)
<i>Aspergillus terreus</i>	4,4 % (n=3)	0 %	7,7 % (n=1)	4,1 % (n=4)
<i>Aspergillus niger</i>	2,9 % (n=2)	0 %	7,7 % (n=1)	3,1 % (n=3)
<i>Aspergillus calidoustus</i>	1,5 % (n=1)	0 %	0 %	1,0 % (n=1)
<i>Aspergillus ustus</i>	1,5 % (n=1)	0 %	0 %	1,0 % (n=1)
Espèce non identifiée	36,8 % (n=25)	18,8 % (n=3)	15,4 % (n=2)	30,9 % (n=30)
Prélèvements sanguins				
Antigène galactomannane	100% (n=68)	100% (n=16)	76,9 % (n=10)	96,9 % (n=94)
Index optique au diagnostic	0,96 (1,67)	0,66 (1,28)	1,68 (2,4)	0,99 (1,7)
Index optique maximal	1,58 (2,22)	1,2 (2,01)	2,25 (2,84)	1,59 (2,25)
PCR <i>Aspergillus</i> positive	2,9 % (n=2)	0 %	0 %	2,1 % (n=2)
Prélèvements respiratoires				
Aspirations trachéales	89,7 % (n=61)	93,8 % (n=15)	100 % (n=13)	91,8 % (n=89)
Antigène galactomannane	55,9 % (n=38)	56,3 % (n=9)	23,1 % (n=3)	51,5 % (n=50)
Index optique au diagnostic	4,13 (2,46)	4,36 (2,42)	6 (0)	4,29 (2,39)
Index optique maximal	4,39 (2,42)	5,06 (2,25)	6 (0)	4,61 (2,33)

Caractéristiques au diagnostic	Onco-hématologie (n=68)	Hépatologie (n=16)	Autres (n=13)	Effectif total (n=97)
Lavage broncho-alvéolaire	73,5 % (n=50)	50 % (n=8)	53,8 % (n=7)	67 % (n=65)
Antigène galactomannane	73,5 % (n=50)	43,8 % (n=7)	53,8 % (n=7)	67 % (n=65)
Taux au diagnostic	2,04 (2,18)	3,65 (2,79)	3,72 (1,85)	2,42 (2,29)
Taux maximal	2,21 (2,18)	3,23 (2,85)	3,72 (1,85)	2,49 (2,27)
PCR <i>Aspergillus</i> positive	7,4 % (n=5)	0 %	0 %	5,2 % (n=5)
Scanner thoracique	98,5 % (n=66)	81,3 % (n=13)	76,9 % (n=10)	91,8% (n=89)
Présence de lésions « typiques »	55,9 % (n=36)	56,3 % (n=9)	30,8 % (n=4)	50,5% (n=49)
Imagerie cérébrale	61,8 % (n=42)	62,5% (n=10)	46,2% (n=6)	59,8% (n=58)
Présence de lésions	4,4 % (n=3)	12,5 % (n=2)	7,7 % (n=1)	6,2% (n=6)
Administration d'un antifongique actif sur <i>Aspergillus</i>	100 % (n=68)	93,8 % (n=15)	92,3 % (n=12)	97,9 % (n=95)
Traitement préventif	0 %	0 %	0 %	0 %
Traitement préemptif	8,8 % (n=6)	6,3 % (n=1)	7,7 % (n=1)	8,2 % (n=8)
Traitement thérapeutique	91,2 % (n=62)	87,5 % (n=14)	84,6 % (n=11)	89,7 % (n=87)
Durée antifongithérapie en réanimation (jours)	19,5 (18,9)	22,1 (27,9)	17,2 (21,2)	19,6 (20,7)
Antifongique de première ligne				
Voriconazole	70,6 % (n=48)	62,5 % (n=10)	61,5 % (n=8)	68 % (n=66)
Ambisome	27,9 % (n=19)	43,8 % (n=7)	30,8 % (n=4)	30,9 % (n=30)
Caspofungine (uniquement en association)	8,8 % (n=6)	6,3 % (n=1)	0 %	7,2 % (n=7)
Classification diagnostique				
Selon EORTC 2018				
Possible	7,4 % (n=5)	0 %	0 %	5,1 % (n=5)
Probable	64,7 % (n=44)	43,8 % (n=7)	30,8 % (n=4)	56,7 % (n=55)
Prouvée	2,9 % (n=2)	6,3 % (n=1)	7,7 % (n=1)	4,1% (n=4)
Non classée	25 % (n=17)	50 % (n=8)	61,5 % (n=8)	34 % (n=33)
Selon AspICU				
Colonisation	54,4 % (n=37)	56,3 % (n=9)	53,8 (n=7)	54,6% (n=53)
Putative	41,2 % (n=28)	37,5 % (n=6)	38,5 % (n=5)	40,2% (n=39)
Prouvée	2,9 % (n=2)	6,3 % (n=1)	7,7 % (n=1)	4,1% (n=4)
Non classée	1,5 % (n=1)	0 %	0 %	1% (n=1)

Tableau 17 : caractéristiques de l'aspergillose pulmonaire présumée invasive

2. Statistiques analytiques

a. Survie

Il n'y avait pas de différence de survie entre les 3 groupes prédéfinis de patients ($p=1$) (**figure 8**). Par conséquent, le fait d'avoir un terrain d'hépatopathie ou de pathologie onco-hématologique conférait le même pronostic sombre chez les patients admis en réanimation médicale.

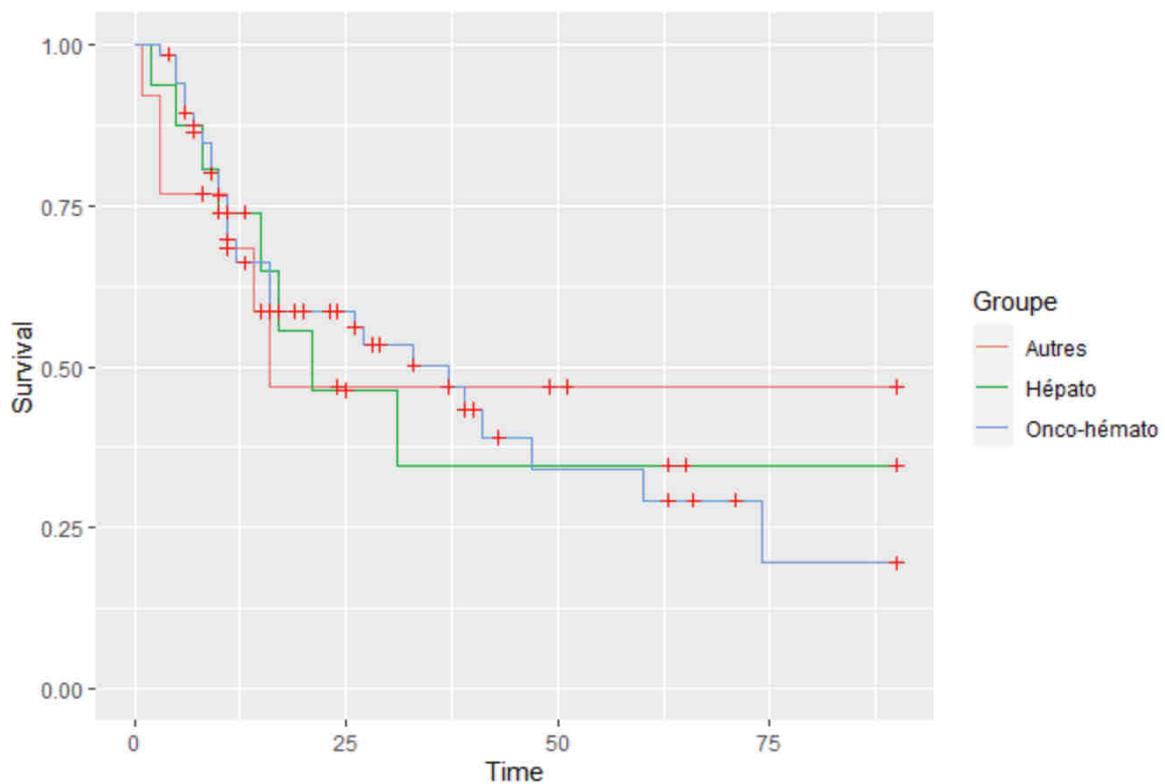


Figure 8 : survie des 3 groupes en fonction du temps

b. Analyse univariée

En analyse univariée, nous avons identifié plusieurs facteurs de mauvais pronostic statistiquement significatifs (**tableau 18**) :

- La présence d'une insuffisance d'organe chronique préalable, en particulier la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique chronique.
- L'admission en réanimation pour un coma.
- Un antigène galactomannane sérique au diagnostic avec un index optique compris entre 0,5 et 5.
- Un antigène galactomannane sérique maximal avec un index optique compris entre 0,5 et 5 ou supérieur à 5.

c. Analyse multivariée

En analyse multivariée, seuls deux facteurs sont de mauvais pronostic de manière significative : la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique chronique. La réalisation d'une transplantation apparaît comme un facteur de bon pronostic (**tableau 18**).

Variabiles	Résultat	Hazard ratio (univarié)	Hazard ratio (multivarié)
Age	62,1 (13,1)	1,01 (0,99-1,04 ; p=0,260)	-
Sexe féminin	32 (33)	0,61 (0,33-1,13 ; p=0,113)	-
IMC	25,2 (5,1)	0,99 (0,94-1,05 ; p=0,740)	-
Tabagisme actif	32 (33)	0,91 (0,50-1,65 ; p=0,750)	-
Consommation d'alcool	12 (12,4)	1,36 (0,61-3,04 ; p=0,452)	-
Présence d'une immunosuppression	62 (63,9)	0,93 (0,50-1,72 ; p=0,814)	-
Diabète	23 (23,7)	0,84 (0,44-1,61 ; p=0,602)	-
Insuffisance d'organe préexistante	37 (38,1)	1,96 (1,12-3,43 ; p=0,018)	-
Insuffisance cardiaque	3 (3,1)	0,57 (0,13-2,50 ; p=0,456)	-
Insuffisance rénale	13 (13,7)	2,60 (1,28-5,29 ; p=0,008)	2,38 (1,02-5,52 ; p=0,044)
Insuffisance respiratoire	7 (7,2)	1,01 (0,36-2,82 ; p=0,985)	-
Insuffisance hépatique	17 (17,5)	1,85 (0,96-3,58 ; p=0,067)	4,39 (1,89-10,19 ; p=0,001)
Radiothérapie	10 (10,3)	1,16 (0,46-2,95 ; p=0,748)	-
Antécédent de cancer	20 (20,6)	0,96 (0,46-1,98 ; p=0,907)	-

Variabiles	Résultat	Hazard ratio (univarié)	Hazard ratio (multivarié)
Maladie de système	9 (9,3)	1,56 (0,70-3,49 ; p=0,279)	-
Granulomatose	4 (4,1)	0,74 (0,22-2,51 ; p=0,631)	-
Antécédents d'aspergillose invasive	3 (3,1)	2,94 (0,90-9,54 ; p=0,073)	-
Corticoïdes	27 (27,8)	1,02 (0,56-1,84 ; p=0,958)	-
Catégorie de patient			
Onco-hématologie	68 (70,1)	-	-
Hépatologie	16 (16,5)	0,86 (0,40-1,87 ; p=0,706)	-
Autres	13 (13,4)	1,03 (0,45-2,32 ; p=0,951)	-
BPCO	11 (11,3)	0,64 (0,23-1,78 ; p=0,394)	-
Trouble ventilatoire restrictif	6 (6,2)	1,18 (0,42-3,29 ; p=0,758)	-
Transplantation d'organe solide	12 (12,4)	0,32 (0,10-1,04 ; p=0,058)	-
Transplantation hépatique	10 (10,3)	0,27 (0,07-1,12 ; p=0,071)	0,07 (0,01-0,36 ; p=0,001)
Motif d'admission en réanimation			
Sepsis	33 (34)	1,04 (0,58-1,87 ; p=0,894)	-
Insuffisance respiratoire aiguë	43 (44,3)	0,82 (0,47-1,44 ; p=0,492)	-
Insuffisance hépatique aiguë	9 (9,3)	1,25 (0,50-3,17 ; p=0,633)	-
Hémorragie	1 (1)	4,09 (0,55-30,44 ; p=0,169)	-
Coma	5 (5,2)	2,98 (1,05-8,43 ; p=0,040)	-
Choc	4 (4,1)	0,56 (0,13-2,46 ; p=0,444)	-
Admission chirurgicale	2 (2,1)	0,00 (0,00-∞ ; p=0,996)	-
Caractéristiques du séjour en réanimation			
Insuffisance rénale aiguë	69 (71,1)	1,90 (0,88-4,08 ; p=0,100)	1,56 (0,69-3,52 ; p=0,289)
Épuration extra-rénale	55 (56,7)	1,75 (0,92-3,35 ; p=0,089)	-
Syndrome de détresse respiratoire aigu	43 (44,3)	1,52 (0,87-2,67 ; p=0,141)	1,52 (0,80-2,88 ; p=0,202)
Ventilation invasive	92 (94,8)	1,07 (0,26-4,43 ; p=0,922)	-
Infections systémiques invasives	68 (70,1)	1,05 (0,53-2,08 ; p=0,888)	-
Bactérienne	57 (58,8)	1,07 (0,59-1,93 ; p=0,821)	-
Fongique	16 (16,5)	1,45 (0,71-2,97 ; p=0,305)	-
Réactivations virales	49 (50,5)	0,79 (0,44-1,40 ; p=0,413)	-
Infections respiratoires			
Bactériennes	77 (79,4)	0,88 (0,43-1,83 ; p=0,740)	-
Virales	48 (49,5)	0,59 (0,32-1,07 ; p=0,080)	0,79 (0,42-1,50 ; p=0,474)
Fongiques hors <i>Aspergillus spp</i>	81 (83,5)	0,83 (0,40-1,71 ; p=0,613)	-
Score IGS2	60,7 (17)	1,01 (0,99-1,02 ; p=0,334)	-
Score SOFA	10,4 (4,1)	1,05 (0,98-1,13 ; p=0,193)	-
Prescription de corticoïdes en réanimation	42 (43,3)	0,66 (0,37-1,17 ; p=0,154)	-
Catécholamines	88 (90,7)	2,26 (0,31-16,59 ; p=0,422)	-
Leucocytes au diagnostic	10,5 (13,8)	0,99 (0,97-1,01 ; p=0,222)	-
PNN au diagnostic	10,0 (11,5)	0,97 (0,94-1,01 ; p=0,108)	-
Lymphocytes au diagnostic	1,6 (6,6)	1,01 (0,97-1,05 ; p=0,638)	-

Variables	Résultat	Hazard ratio (univarié)	Hazard ratio (multivarié)
Galactomannane sérique au diagnostic			
<0,5	66 (71,7)	-	-
0,5-5	19 (20,7)	2,01 (1,04-3,88 ; p=0,038)	1,95 (0,96-3,96, p=0,064)
>5	7 (7,6)	2,25 (0,92-5,50 ; p=0,075)	1,83 (0,71-4,71 ; p=0,214)
Galactomannane sérique maximal			
<0,5	57 (60,6)	-	-
0,5-5	22 (23,4)	2,20 (1,13-4,29 ; p=0,020)	-
>5	15 (16,0)	2,03 (1,01-4,07 ; p=0,047)	-
Classification selon EORTC/MGS 2018			
Non classée	33 (34)	-	-
Possible	5 (5,1)	0,00 (0,00-∞ ; p=0,996)	-
Probable	55 (56,7)	1,22 (0,66-2,27 ; p=0,531)	-
Prouvée	4 (4,1)	2,23 (0,74-6,71 ; p=0,155)	-
Classification selon AspICU			
Colonisation	53 (54,6)	-	-
Non classée	1 (1,0)	0,49 (0,06-4,14 ; p=0,516)	-
Putative	39 (40,2)	1,48 (0,81-2,70 ; p=0,200)	-
Prouvée	4 (4,1)	2,37 (0,81-2,70 ; p=0,116)	-

Tableau 18 : recherche de facteurs pronostiques de la survie globale en analyse univariée et multivariée

C. Discussion

1. Pertinence des résultats par rapport à la littérature

La mortalité globale de notre cohorte de 97 patients est en accord avec la mortalité décrite dans les études portant sur l'aspergillose pulmonaire invasive en réanimation.

La plupart des diagnostics d'aspergillose pulmonaire invasive présumée ont été portés en respectant les algorithmes diagnostiques, il y avait en effet le plus souvent un terrain d'immunodépression ou de susceptibilité à l'aspergillose invasive. Seuls quelques patients n'avaient aucune forme d'immunodépression. Le diagnostic était le plus souvent multimodal, comme cela est recommandé, avec la réalisation de prélèvements sanguins sériés et de

prélèvements respiratoires, l'utilisation quasi-constante des biomarqueurs (antigène galactomannane et PCR *Aspergillus*) et la réalisation fréquente d'un scanner thoracique, plus sensible et spécifique que la radiographie simple.

Les recommandations en termes de traitement antifongique ont également été respectées, le voriconazole et l'amphotéricine B liposomale étant les deux antifongiques prescrits en première ligne.

Comme cela a été décrit dans des articles de revue, les facteurs de risque en réanimation sont souvent multiples chez un même patient, chaque facteur n'entraînant pas en lui-même une immunodépression profonde, mais la conjonction de plusieurs facteurs pouvant prédisposer à une aspergillose invasive (38).

Aspergillus fumigatus était l'espèce la plus fréquemment mise en évidence, comme cela est le plus souvent le cas dans les études effectuées en Europe. Dans notre cohorte, l'absence d'identification d'une espèce était moins fréquente que dans d'autres études, potentiellement du fait d'un biais de sélection des patients, étant donné que nous sommes basés sur les diagnostics faits par les cliniciens avant ou pendant le séjour en réanimation.

Les facteurs de mauvais pronostic en analyse multivariée n'ont jamais été décrits à notre connaissance. La transplantation hépatique a été décrite comme facteur protecteur dans une étude rétrospective menée sur des patients hospitalisés en service conventionnel et en réanimation. Dans cette étude, aucune explication n'était donnée quant au potentiel mécanisme (46). On peut présumer que la transplantation hépatique n'est proposée qu'aux patients ayant les plus grandes chances de survie et que, en restaurant une fonction hépatique normale, elle permet de s'affranchir des effets immunodépresseurs de l'insuffisance hépatique, bien que cette transplantation nécessite l'administration de traitements immunosuppresseurs.

2. Points forts

La période d'étude de notre cohorte est relativement longue, ce qui nous a permis d'obtenir le plus grand nombre de patients possible tout affectant le moins possible l'homogénéité des données recueillies notamment en termes de stratégie diagnostique, qui a pu se modifier au cours du temps.

Le recueil des données a été le plus exhaustif possible (l'intégralité des données recueillies ne sont pas présentées dans ce travail) tant sur le plan des caractéristiques démographiques, de l'existence d'éventuels facteurs de risque, des données relatives au séjour en réanimation et à l'aspergillose invasive.

3. Points faibles

Le principal point faible de notre étude est son caractère rétrospectif, qui engendre de potentielles erreurs dans le recueil des données et un manque de certaines données. Par exemple, la réflexion clinique sous-tendant la décision menant à considérer certains prélèvements comme le reflet d'une potentielle infection ou non nous a fait défaut dans la majeure partie des cas.

Par ailleurs, il se peut que le recueil des cas présumés d'aspergillose invasive n'ait pas été exhaustif. En effet, nous avons réalisé une extraction à partir du PMSI, ce qui nous rend tributaires d'une part de la bonne tenue des comptes rendus d'hospitalisation et d'autre part de la démarche diagnostique des différents cliniciens du service de réanimation médicale. Il se

peut que certains cas d'aspergillose invasive n'aient pas été diagnostiqués car non recherchés ou par manque d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques. A contrario, les cliniciens du service de réanimation étant particulièrement sensibilisés à l'existence de cette pathologie fongique du fait du recrutement préférentiel de patients immunodéprimés dans le service, on ne peut exclure la présence d'un sur-diagnostic avec l'inclusion de patients ayant de simples colonisations, les algorithmes diagnostiques étant imparfaits pour classer les patients de réanimation.

Il s'agit d'une étude monocentrique, avec un recrutement de patients très spécifiques, rendant les résultats potentiellement non comparables avec ceux d'autres réanimations.

La taille de l'effectif a restreint le nombre de variables que l'on a pu inclure dans le modèle d'analyse multivariée tout en gardant une bonne validité statistique. Le nombre de patient a également pu engendrer un manque de puissance. Ainsi le score IGS2, qui est censé être prédictif de la mortalité, n'était pas corrélé à la mortalité dans notre cohorte.

Les variables qui sont apparues comme corrélées à la mortalité ne sont pas forcément le témoin d'un lien de cause à effet mais peut être simplement le reflet d'une fragilité préexistante à l'hospitalisation en réanimation.

Du fait de la période d'étude de 7 ans, les outils diagnostiques disponibles localement ont évolué. En outre, une utilisation assez large (chez 60% des patients) de l'antigène galactomannane dans les aspirations trachéales a été effectuée autant à visée diagnostique que pour le suivi de la réponse au traitement sans que la technique ne soit validée dans ce type de prélèvements.

Conclusions

Chez les patients fortement immunodéprimés d'hématologie-oncologie, l'aspergillose grave (en particulier invasive) est décrite depuis 2002 selon les critères diagnostiques publiés par l'EORTC/MSG. Dans les autres populations, non immunodéprimées du fait d'une hémopathie ou d'une chimiothérapie, malgré les descriptions en nombre croissant de séries de cas d'aspergilloses invasives et/ou graves, ce diagnostic reste difficile, engendrant des retards de prise en charge et une vraisemblable surmortalité. Il n'existe pas de définition claire et concise de l'immunodépression applicable chez ces malades non onco-hématologiques, mais il est habituel de considérer que la prise chronique de certains médicaments (immunosuppresseurs, corticoïdes, ...) et l'agression par une maladie grave conduisant en réanimation sont des situations cliniques associées à des degrés divers d'amoindrissement de l'immunité innée et acquise, susceptibles de se compliquer de la survenue de mycoses profondes (notamment par des espèces d'*Aspergillus*). En réanimation, de nombreux patients échappent aux critères diagnostiques de l'aspergillose grave selon l'EORTC/MSG, raison pour laquelle des classifications différentes ont été élaborées pour un usage clinique plus pragmatique.

Dans notre étude rétrospective portant sur une cohorte historique de 97 patients suspects d'être atteints d'aspergillose pulmonaire invasive, 40% des patients ne présentaient pas de facteurs de risque d'aspergillose invasive selon les critères de l'EORTC/MSG, ce qui les exclut de cette classification. Une autre classification, développée spécifiquement pour les patients en réanimation par Blot et coll., permet de s'affranchir partiellement du paramètre de l'immunodépression au sens conventionnel mais nécessite une culture respiratoire positive, ce qui écarte les patients sans culture positive, qui représentent 30% de notre cohorte.

Nous décrivons dans notre série de 97 malades de réanimation une mortalité globale de 53,6%, supérieure à la mortalité globale des patients de réanimation, mais concordant avec les taux de mortalité décrits chez des patients de réanimation atteints d'aspergillose invasive. Cette mortalité n'est pas significativement différente entre les malades d'onco-hématologie et les insuffisants hépatiques : il est donc permis de conclure que, chez nos malades, il n'était pas moins grave d'être insuffisant hépatique que d'être en aplasie post-chimiothérapie en termes de survie même si, à l'admission en réanimation, la sévérité établie par des scores usuels (IGS II, SOFA) était identique dans les deux populations. En l'absence de cohorte avec des témoins appariés, il est impossible de décrire d'éventuels facteurs de risques d'aspergillose invasive chez les patients de réanimation. Cependant, chez les patients non classés selon les critères de l'EORTC/MSG, on retrouve dans la plupart des cas des facteurs de risque décrits dans d'autres cohortes de réanimation, comme au cours de la bronchite chronique obstructive ou de la cirrhose.

En analyse multivariée, les seuls facteurs de risque de mortalité statistiquement significatifs sont la présence préalable d'une insuffisance hépatique chronique ou d'une insuffisance rénale. La réalisation d'une transplantation hépatique, que ce soit avant ou pendant le séjour en réanimation, est quant à elle un facteur protecteur. A notre connaissance, ces facteurs de risque n'ont pas été décrits dans les études précédemment publiées chez les malades du même type. Par contre, la transplantation hépatique comme facteur protecteur est également rapportée dans une étude italienne (sans explication sur le mécanisme présumé).

En conclusion, pour des malades hospitalisés en réanimation et développant une infection aiguë grave à *Aspergillus* spp, le pronostic est aussi sérieux chez les insuffisants hépatiques graves que chez les malades atteints d'une maladie onco-hématologique en aplasie après chimiothérapie, même quand un traitement antifongique est prescrit dès l'obtention de

prélèvements positifs. Pour la survie, une transplantation hépatique chez les insuffisants hépatiques chroniques est un élément de pronostic favorable.

L'aspergillose grave demeure donc un enjeu vital en réanimation, réclamant vigilance et prévention autant que faire se peut compte-tenu de la mortalité à court terme.

VU

Strasbourg, le 13 Août 2021

Le président du jury de thèse

Professeur... *François SCHNEIDER*

F. Schneider
HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG
Hôpital de Hautepierre
Service de Réanimation Médicale

VU et approuvé
Strasbourg, le 01 SEP 2021

Doyen de la Faculté de Médecine,
Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBLIA



Annexes

Échelle des grades de recommandation et des niveaux de preuve associés (HAS, 2013)	
Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance - études comparatives non randomisées bien menées - études de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants - études rétrospectives - séries de cas - études épidémiologiques descriptives

Calcul du score Child-Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28
Taux de prothrombine (TP)	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (grade 1-2)	Sévère (grade 3-4)
Child-Pugh A : 5-6 points Child-Pugh B : 7-9 points Child-Pugh C : 10-15 points			

Calcul du score SOFA					
Score					
Système	0	1	2	3	4
<u>Respiration</u> PAFI (mmHg)	≥ 400	300-399	200-299	100-199 avec support ventilatoire	< 100 avec support ventilatoire
<u>Cardiovasculaire</u>	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5* ou dobutamine	Dopamine 5,1-15* ou adrénaline ≤ 0,1* ou noradrénaline ≤ 0,1*	Dopamine > 15* ou adrénaline > 0,1* ou noradrénaline > 0,1*
<u>Coagulation</u> Plaquettes (G/L)	≥ 150	100-149	50-99	20-49	< 20
<u>Hépatique</u> Bilirubine (µmol/L)	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
<u>Rénal</u> Créatininémie (µmol/L)	< 110	110-170	171-299	300-440	> 440
Débit urinaire (mL/24h)	-	-	-	< 500	< 200
<u>Neurologique</u> Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6

* doses de catécholamines exprimées en µg/kg/min

Calcul du score IGS2																			
Points	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	16	17	18	26
Variables																			
Age (années)	< 40							40-59					60-69		70-74	75-79		≥ 80	
FC (bpm)	70-119		40-69		120-159			≥ 160				< 40							
PAS (mmHg)	100-199		≥ 200			70-99								< 70					
Température (C°)	< 39			≥ 39															
PAFI (si CPAP ou VM*) (mmHg)							≥ 200			100-199		< 100							
Diurèse (L/24h)	≥ 1,0				0,5-0,999							< 0,5							
Urée (mmol/L)	< 10						10-29,9				≥ 30								
Leucocytes (G/L)	1,0-19,9			> 20									< 1,0						
Kaliémie (mmol/L)	3,0-4,9			< 3,0 ou ≥ 5,0															
Natrémie (mmol/L)	125-144	≥ 145				< 125													
HCO3 ⁻ (mmol/L)	≥ 20			15-19			< 15												
Bilirubine (µmol/L)	< 68,4				68,4-102,5						≥ 102,6								
Score de Glasgow	14-15					11-13		9-10						6-8					
Maladies chroniques										Cancer métastatique	Hématologie maligne							SIDA	
Type d'admission	Chirurgie programmée						Médicale		Chirurgie urgente										

* VM = ventilation mécanique

Calcul du score IGS2

Références bibliographiques

1. Bennett JW. *Aspergillus* : a primer for the novice. Med Mycol. janv 2009;47(s1):S5-12.
2. van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, Latgé J-P. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. Nat Rev Microbiol. nov 2017;15(11):661-74.
3. Conidiophore d'*Aspergillus niger* [Internet]. Wikipédia. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/wiki/Aspergillus_niger#/media/Fichier:Conidiophore_AspERGillus_niger.svg
4. Park SJ, Mehrad B. Innate Immunity to *Aspergillus* Species. Clin Microbiol Rev. oct 2009;22(4):535-51.
5. Tischler BY, Hohl TM. Menacing Mold: Recent Advances in *Aspergillus* Pathogenesis and Host Defense. J Mol Biol. oct 2019;431(21):4229-46.
6. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med. 30 avr 2009;360(18):1870-84.
7. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Thorax. 1 mars 2015;70(3):270-7.
8. Ratermann KL, Ereshefsky BJ, Fleishaker EL, Thornton AC, Buch KP, Martin CA. Fulminant Invasive Pulmonary Aspergillosis After a Near-Drowning Accident in an Immunocompetent Patient. Ann Pharmacother. sept 2014;48(9):1225-9.
9. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Chest. juin 2002;121(6):1988-99.
10. Balloy V, Huerre M, Latgé J-P, Chignard M. Differences in patterns of infection and inflammation for corticosteroid treatment and chemotherapy in experimental invasive pulmonary aspergillosis. Infect Immun. janv 2005;73(1):494-503.

11. Kyrmizi I, Gresnigt MS, Akoumianaki T, Samonis G, Sidiropoulos P, Boumpas D, et al. Corticosteroids Block Autophagy Protein Recruitment in *Aspergillus fumigatus* Phagosomes via Targeting Dectin-1/Syk Kinase Signaling. *J Immunol.* 1 août 2013;191(3):1287-99.
12. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1 oct 2007;30(4):782-800.
13. Lugosi M, Alberti C, Zahar J-R, Garrouste M, Lemiale V, Descorps-Desclère A, et al. *Aspergillus* in the lower respiratory tract of immunocompetent critically ill patients. *J Infect.* sept 2014;69(3):284-92.
14. Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The Evolving Challenge of Infections in Cirrhosis. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 17 juin 2021;384(24):2317-30.
15. Gustot T, Maillart E, Bocci M, Surin R, Trépo E, Degré D, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* févr 2014;60(2):267-74.
16. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S1-12.
17. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GAK, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatol Baltim Md.* sept 2007;46(3):831-40.
18. Holt CD. Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiol Clin.* sept 2017;35(3):365-80.
19. Mariñosa M, Soler A, Nogués X, Pedro-Botet J. Pulmonary coinfection by *Pneumocystis carinii* and *Aspergillus fumigatus* in a seronegative arthritis patient treated with low-dose methotrexate. *Clin Rheumatol.* déc 2004;23(6):555-6.
20. Stankovic K, Sève P, Hot A, Magy-Bertrand N, Durieu I, Broussolle C. Aspergilloses au cours de maladies systémiques traitées par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs : analyse

de neuf cas et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne*. nov 2006;27(11):813-27.

21. De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol*. juill 2003;24(7):477-82.
22. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2001;32(3):358-66.
23. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors Associated with Overall and Attributable Mortality in Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis*. nov 2008;47(9):1176-84.
24. Center for Disease Control. Aspergillosis Statistics [Internet]. 2019 [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/statistics.html#ten>
25. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 avr 2010;50(8):1091-100.
26. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and Clinical Features of Invasive Fungal Infection in a US Health Care Network. *Open Forum Infect Dis*. août 2018;5(8):ofy187.
27. Pagano L, Caira M, Picardi M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L, et al. Invasive Aspergillosis in Patients with Acute Leukemia: Update on Morbidity and Mortality--SEIFEM-C Report. *Clin Infect Dis*. 1 juin 2007;44(11):1524-5.
28. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007).

Clin Microbiol Infect. déc 2011;17(12):1882-9.

29. Gangneux J-P, Camus C, Philippe B. Epidemiology of invasive aspergillosis and risk factors in non neutropaenic patients. Rev Mal Respir. oct 2010;27(8):e34-46.

30. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 sept 2006;43(5):577-84.

31. Suzuki Y, Kume H, Togano T, Kanoh Y, Ohto H. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. Med Mycol. juill 2013;51(5):522-6.

32. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. Am J Respir Crit Care Med. 15 sept 2004;170(6):621-5.

33. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of Aspergillus spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. Crit Care Lond Engl. juin 2005;9(3):R191-199.

34. Vandewoude K, Blot S, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of Aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. Crit Care. 2006;10(1):R31.

35. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2 déc 2009;302(21):2323-9.

36. Burghi G, Lemiale V, Seguin A, Lambert J, Lacroix C, Canet E, et al. Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. Intensive

Care Med. oct 2011;37(10):1605-12.

37. Baddley JW, Stephens JM, Ji X, Gao X, Schlamm HT, Tarallo M. Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect Dis.* 23 janv 2013;13:29.
38. Taccone F, Van den Abeele A-M, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care.* 2015;19(1):7.
39. Loughlin L, Hellyer TP, White PL, McAuley DF, Conway Morris A, Posso RB, et al. Pulmonary Aspergillosis in Patients with Suspected Ventilator-associated Pneumonia in UK ICUs. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2020;202(8):1125-32.
40. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berré J, Eddafali B, Salmon I, Vincent J-L. Disseminated Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients: An Autopsy Study. *J Chemother.* janv 2003;15(1):71-5.
41. de Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimioulle S, Salmon I, Vincent J-L. ARDS: a clinicopathological confrontation. *Chest.* avr 2009;135(4):944-9.
42. Tejerina EE, Abril E, Padilla R, Rodríguez Ruíz C, Ballen A, Frutos-Vivar F, et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: An autopsy study. *Mycoses.* août 2019;62(8):673-9.
43. Bassetti M, Righi E, De Pascale G, De Gaudio R, Giarratano A, Mazzei T, et al. How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients. *Crit Care.* août 2014;18(4):458.
44. Vandewoude K, Blot S, Benoit D, Depuydt P, Vogelaers D, Colardyn F. INVASIVE ASPERGILLOSIS IN CRITICALLY ILL PATIENTS: ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR ACQUISITION AND MORTALITY. *Acta Clin Belg.* oct 2004;59(5):251-7.
45. Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis

in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. *J Hosp Infect.* avr 2004;56(4):269-76.

46. Corcione S, Lupia T, Raviolo S, Montrucchio G, Trentalange A, Curtoni A, et al. Putative invasive pulmonary aspergillosis within medical wards and intensive care units: a 4-year retrospective, observational, single-centre study. *Intern Emerg Med.* sept 2021;16(6):1619-27.

47. Herbrecht R, Bories P, Moulin J-C, Ledoux M-P, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci.* déc 2012;1272:23-30.

48. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* mars 1984;100(3):345-51.

49. Nucci M, Garnica M, Gloria AB, Lehugeur DS, Dias VCH, Palma LC, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect.* août 2013;19(8):745-51.

50. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Prospective Study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* juin 2014;20(6):872-80.

51. Herbrecht R, Natarajan-Amé S, Letscher-Bru V, Canuet M. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 19 avr 2004;25(02):191-202.

52. Girmenia C, Ferretti A, Barberi W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation: *Curr Opin Hematol.* nov 2014;21(6):459-65.

53. Graham BS, Tucker WS. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome.

Ann Intern Med. sept 1984;101(3):334-8.

54. Bakker RC, Gallas PR, Romijn JA, Wiersinga WM. Cushing's syndrome complicated by multiple opportunistic infections. *J Endocrinol Invest.* mai 1998;21(5):329-33.

55. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet Lond Engl.* 29 nov 2003;362(9398):1828-38.

56. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. *Med Mycol.* janv 2009;47(s1):S271-81.

57. Singh N, Husain S, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* déc 2009;9:S180-91.

58. Khoo SH, Denning DW. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 1994;19 Suppl 1:S41-48.

59. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol.* avr 2011;49(S1):S7-12.

60. Segal BH, Romani LR. Invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease. *Med Mycol.* janv 2009;47(s1):S282-90.

61. Martino P, Raccach R, Gentile G, Venditti M, Girmenia C, Mandelli F. Aspergillus colonization of the nose and pulmonary aspergillosis in neutropenic patients: a retrospective study. *Haematologica.* juin 1989;74(3):263-5.

62. Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, Juni BA, Dosland BM, Edin-Stibbe C, et al. Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest.* 5 nov 1997;112(5):1160-4.

63. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, Rowe JM. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol.* avr 2001;66(4):257-62.

64. Iwen PC, Davis JC, Reed EC, Winfield BA, Hinrichs SH. Airborne fungal spore

monitoring in a protective environment during hospital construction, and correlation with an outbreak of invasive aspergillosis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mai 1994;15(5):303-6.

65. Panackal AA, Li H, Kontoyiannis DP, Mori M, Perego CA, Boeckh M, et al. Geoclimatic influences on invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2010;50(12):1588-97.

66. Bailey RJ, Woolf IL, Cullens H, Williams R. Metabolic inhibition of polymorphonuclear leucocytes in fulminant hepatic failure. *Lancet Lond Engl.* 29 mai 1976;1(7970):1162-3.

67. Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol.* mai 2011;49(4):406-13.

68. Jeurissen S, Vogelaers D, Sermijn E, Van Dycke K, Geerts A, Van Vlierberghe H, et al. Invasive aspergillosis in patients with cirrhosis, a case report and review of the last 10 years. *Acta Clin Belg.* oct 2013;68(5):368-75.

69. Lahmer T, Brandl A, Rasch S, Baires GB, Schmid RM, Huber W, et al. Prevalence and outcome of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an observational study. *Sci Rep.* déc 2019;9(1):11919.

70. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo F, Peláez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect.* juill 2010;16(7):870-7.

71. Delsuc C, Cottreau A, Frealle E, Bienvenu A-L, Dessein R, Jarraud S, et al. Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a matched cohort study. *Crit Care.* déc 2015;19(1):421.

72. He H, Ding L, Li F, Zhan Q. Clinical features of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive respiratory diseases: a prospective study. *Crit Care.* 2011;15(1):R5.

73. Hartemink KJ, Paul MA, Spijkstra JJ, Girbes ARJ, Polderman KH. Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? *Intensive Care Med.* 1 nov 2003;29(11):2068-71.
74. Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, Armitage-Chan E, Garden OA. The Immunopathology of Sepsis: Pathogen Recognition, Systemic Inflammation, the Compensatory Anti-Inflammatory Response, and Regulatory T Cells. *J Vet Intern Med.* mai 2012;26(3):457-82.
75. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) in Critically Ill Patients. *Clin Chest Med.* déc 2008;29(4):617-25.
76. Girmenia C. New hematologic populations at risk of invasive aspergillosis: focus on new targeted, biological, and cellular therapies. *F1000Research.* 26 juill 2019;8:1202.
77. Varughese T, Taur Y, Cohen N, Palomba ML, Seo SK, Hohl TM, et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 16 août 2018;67(5):687-92.
78. Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux M-P, Damaj G, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood.* 26 avr 2018;131(17):1955-9.
79. Park JH, Romero FA, Taur Y, Sadelain M, Brentjens RJ, Hohl TM, et al. Cytokine Release Syndrome Grade as a Predictive Marker for Infections in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2018;67(4):533-40.
80. Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* oct 2018;6(10):782-92.
81. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, De Paep R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a

retrospective study. *Intensive Care Med.* nov 2012;38(11):1761-8.

82. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al.

Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 juill 2020;ciaa1065.

83. Lahmer T, Kriescher S, Herner A, Rothe K, Spinner CD, Schneider J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Results from the prospective AspCOVID-19 study. Magira E, éditeur. *PLOS ONE.* 17 mars 2021;16(3):e0238825.

84. Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, Buil JB, et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med.* août 2021;47(8):819-34.

85. Dabas Y, Mohan A, Xess I. Serum galactomannan antigen as a prognostic and diagnostic marker for invasive aspergillosis in heterogeneous medicine ICU patient population. Lazzeri C, éditeur. *PLOS ONE.* 23 avr 2018;13(4):e0196196.

86. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* janv 2005;18(1):44-69.

87. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med.* août 2020;46(8):1524-35.

88. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* mai 2018;24:e1-38.

89. Egger M, Jenks JD, Hoenigl M, Prattes J. Blood Aspergillus PCR: The Good, the Bad, and the Ugly. *J Fungi Basel Switz.* 27 janv 2020;6(1):E18.

90. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI,

- Falagas ME. -D-Glucan Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 15 mars 2011;52(6):750-70.
91. Lahmer T, Neuenhahn M, Held J, Rasch S, Schmid RM, Huber W. Comparison of 1,3- β -d-glucan with galactomannan in serum and bronchoalveolar fluid for the detection of *Aspergillus* species in immunosuppressed mechanical ventilated critically ill patients. *J Crit Care*. déc 2016;36:259-64.
92. Mennink-Kersten MASH, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*. juin 2004;4(6):349-57.
93. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wijngaerden EV. Invasive Aspergillosis in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2007;45(2):205-16.
94. Tudesq J-J, Peyrony O, Lemiale V, Azoulay E. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Nonimmunocompromised Hosts. *Semin Respir Crit Care Med*. août 2019;40(04):540-7.
95. Boch T, Reinwald M, Spiess B, Liebrechts T, Schellongowski P, Meybohm P, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and *Aspergillus* specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *J Crit Care*. oct 2018;47:198-203.
96. Yu Y, Zhu C, Shen H, Liu C, Guo R, Gao Y, et al. Galactomannan detection in bronchoalveolar lavage fluid corrected by urea dilution for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among nonneutropenic patients. *J Thorac Dis*. févr 2019;11(2):465-76.
97. He H, Ding L, Sun B, Li F, Zhan Q. Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study. *Crit Care Lond Engl*. 27 juill 2012;16(4):R138.

98. Prattes J, Hoenigl M, Krause R, Buzina W, Valentin T, Reischies F, et al. Invasive aspergillosis in patients with underlying liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Med Mycol.* nov 2017;55(8):803-12.
99. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [Internet]. sept 2019 [cité 29 août 2021];33(9). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13544>
100. Cruciani M, Mengoli C, Loeffler J, Donnelly P, Barnes R, Jones BL, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database Syst Rev.* 1 oct 2015;(10):CD009551.
101. Rath P-M, Steinmann J. Overview of Commercially Available PCR Assays for the Detection of *Aspergillus* spp. DNA in Patient Samples. *Front Microbiol.* 2018;9:740.
102. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA, et al. *Aspergillus* Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis.* 15 oct 2015;61(8):1293-303.
103. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, Haydour Q, et al. Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2019;200(5):535-50.
104. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid: A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 2008;177(1):27-34.
105. Farmakiotis D, Le A, Weiss Z, Ismail N, Kubiak DW, Koo S. False positive bronchoalveolar lavage galactomannan: Effect of host and cut-off value. *Mycoses.* mars 2019;62(3):204-13.

106. Vergidis P, Walker RC, Kaul DR, Kauffman CA, Freifeld AG, Slagle DC, et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan assay in solid organ transplant recipients with histoplasmosis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2012;14(2):213-7.
107. Boonsarngsuk V, Niyompattama A, Teosirimongkol C, Sriwanichrak K. False-positive serum and bronchoalveolar lavage *Aspergillus* galactomannan assays caused by different antibiotics. *Scand J Infect Dis.* juill 2010;42(6-7):461-8.
108. Park SY, Lee S-O, Choi S-H, Sung H, Kim M-N, Choi C-M, et al. *Aspergillus* galactomannan antigen assay in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect.* déc 2010;61(6):492-8.
109. Aberegg SK, Wolfe BM. Aspergillosis in the ICU: Hidden Enemy or Bogeyman? *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2021;203(8):1043-4.
110. Boch T, Spiess B, Cornely OA, Vehreschild JJ, Rath PM, Steinmann J, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1,3- β -D-glucan, *Aspergillus* PCR, multifungal DNA-microarray, and *Aspergillus* azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results of a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* oct 2016;22(10):862-8.
111. Imbert S, Meyer I, Palous M, Brossas J-Y, Uzunov M, Touafek F, et al. *Aspergillus* PCR in Bronchoalveolar Lavage Fluid for the Diagnosis and Prognosis of Aspergillosis in Patients With Hematological and Non-hematological Conditions. *Front Microbiol.* 2018;9:1877.
112. Cai X, Ni W, Wei C, Cui J. Diagnostic Value of the Serum Galactomannan and (1, 3)- β -D-glucan Assays for Invasive Pulmonary Aspergillosis in Non-neutropenic Patients. *Intern Med.* 2014;53(21):2433-7.
113. Heng SC, Morrissey O, Chen SC-A, Thursky K, Manser RL, Nation RL, et al. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the

diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Microbiol.* 2 janv 2015;41(1):124-34.

114. Mikulska M, Furfaro E, De Carolis E, Drago E, Pulzato I, Borghesi ML, et al. Use of *Aspergillus fumigatus* real-time PCR in bronchoalveolar lavage samples (BAL) for diagnosis of invasive aspergillosis, including azole-resistant cases, in high risk haematology patients: the need for a combined use with galactomannan. *Med Mycol.* 1 nov 2019;57(8):987-96.

115. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 12 sept 2020;71(6):1367-76.

116. Bassetti M, Scudeller L, Giacobbe DR, Lamoth F, Righi E, Zuccaro V, et al. Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUN gal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project. *Mycoses.* avr 2019;62(4):310-9.

117. Bulpa P, Bihin B, Dimopoulos G, Taccone FS, Van den Abeele A-M, Misset B, et al. Which algorithm diagnoses invasive pulmonary aspergillosis best in ICU patients with COPD? *Eur Respir J.* sept 2017;50(3):1700532.

118. Huang L, He H, Jin J, Zhan Q. Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/ MSG and ICU criteria. *BMC Infect Dis.* déc 2017;17(1):209.

119. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele A-M, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 2012;186(1):56-64.

120. Collaborative RESSIF group, Hamam J, Navellou J-C, Bellanger A-P, Bretagne S,

- Winiszewski H, et al. New clinical algorithm including fungal biomarkers to better diagnose probable invasive pulmonary aspergillosis in ICU. *Ann Intensive Care*. déc 2021;11(1):41.
121. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 8 août 2002;347(6):408-15.
122. Russo A, Tiseo G, Falcone M, Menichetti F. Pulmonary Aspergillosis: An Evolving Challenge for Diagnosis and Treatment. *Infect Dis Ther*. sept 2020;9(3):511-24.
123. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 20 févr 2016;387(10020):760-9.
124. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 janv 2007;44(1):2-12.
125. Raad II, Hanna HA, Boktour M, Jiang Y, Torres HA, Afif C, et al. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: posaconazole compared with high-dose lipid formulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin. *Leukemia*. mars 2008;22(3):496-503.
126. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. mars 2017;102(3):433-44.
127. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the

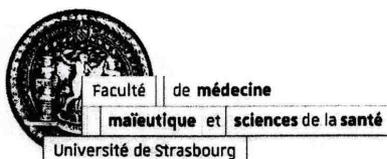
Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 15 août 2016;63(4):e1-60.

128. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. J Antimicrob Chemother. mars 2017;72(suppl_1):i39-47.

129. Reischies F, Hoenigl M. The role of surgical debridement in different clinical manifestations of invasive aspergillosis. Mycoses. sept 2014;57:1-14.

130. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 20 juin 2012;307(23):2526-33.

131. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Crit Care Lond Engl. 4 févr 2013;17(1):204.



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : CUNAT Prénom : Libylle

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires
ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée
ou incomplète*

Signature originale :

Libylle

A Paris, le 20/03/2021

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

L'aspergillose invasive est une infection fongique invasive grave causée par le genre *Aspergillus*, un champignon filamenteux ubiquitaire dans l'environnement. Elle touche majoritairement des patients immunodéprimés notamment dans le cadre d'une hémopathie maligne, d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, d'une transplantation d'organe solide ou de la prise de fortes posologies de corticoïdes systémiques. Cependant, depuis plusieurs années, d'autres situations à risque d'aspergillose grave ont émergé, en particulier les hépatopathies aiguës ou chroniques. Dans ces situations, le diagnostic est rendu plus difficile du fait d'un tableau clinique et radiologique atypique, et aussi à cause de l'absence de validation formelle et consensuelle des outils diagnostiques biologiques spécifiques. La certitude diagnostique ne peut être obtenue que par une preuve histologique d'invasion par *Aspergillus*, dont l'obtention est particulièrement complexe et risquée chez des patients de réanimation instables ou atteints de troubles de l'hémostase. Cependant, l'aspergillose invasive étant grevée d'une mortalité élevée, il convient d'établir le diagnostic rapidement pour débiter un traitement antifongique le plus précocement possible. Nous avons analysé 97 cas d'aspergillose grave, présumée invasive, chez des patients hospitalisés dans le service de réanimation médicale de l'hôpital de Hautepierre, afin de déterminer s'il existe une différence pronostique entre les patients d'onco-hématologie et les patients porteurs d'une hépatopathie sévère. La cohorte était composée de 68 patients traités pour une hémopathie maligne ou un cancer solide et de 16 patients atteints d'une pathologie hépatique. Les 13 patients restants n'appartenaient à aucune des deux catégories précitées. La mortalité ne différait pas entre les 3 groupes, la mortalité globale en réanimation étant de 53,6%. En analyse multivariée, nous avons mis en évidence deux facteurs de risque de mortalité : la présence d'une insuffisance rénale chronique préexistante et la présence d'une insuffisance hépatique chronique préexistante. La présence d'une transplantation hépatique était quant à elle un facteur protecteur.

Les patients de réanimation développant une aspergillose pulmonaire invasive présumée ont un pronostic sombre, quel que soit leur terrain sous-jacent, même si un traitement spécifique est rapidement administré.

Rubrique de classement : Médecine Intensive Réanimation

Mots-clés : aspergillose pulmonaire invasive – hémopathies malignes – transplantation hépatique – cirrhose – réanimation – immunodépression

Président : Professeur Francis SCHNEIDER

Assesseurs : Professeur Vincent CASTELAIN

Professeur François FAITOT

Professeur Luc-Matthieu FORNECKER

Dr Valérie LETSCHER-BRU

Dr François DANION

Adresse de l'auteur : 5, rue du moulin à porcelaine
67100 Strasbourg