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

ANNÉE: 2023 N°: 193

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

## Diplôme d'État Mention D.E.S. de Maladies Infectieuses et Tropicales

Par

#### **Coralie LE HYARIC**

Née le 01/10/1995 à Rennes (35)

\_\_\_\_\_

Aspergillose invasive chez le patient transplanté hépatique Une étude cas-témoin multicentrique entre 2007 et 2021

Président de thèse : Professeur Yves HANSMANN

Directeur de thèse : Docteur François DANION



#### FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

DESGO SERTEMBRE 2022 année universitaire 2013-2023

· Brigitary de l'Université W. DOLLSON Michael + Seyonde la facultó PLEMIL LOS · Hourylère Vius Brysnoede la Faculté PHONE EMPTE, OVER 1970

· Bayers honoreires : (1222-1500) M. MANTZ Jago Horse (2111-2114) W. ATMORMATCH Day W. OPRONOMI FROM (peec-secul)

(Dans Jerra) Chargé de mission auprès de Doyen w. winner of born · Sequession advisionant w. Criminals desiring

on commentant

HOOFFALK UNIVERSITABLES termanous section Observer ghidral; M. Kasy without



#### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

reamen remember Childre "Schedige franches" (2) compare disenting prints

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

Aurelly systems province require bloroglypus CHARLES AND LOS MANAGEMENTS Lieneringe einerlie

#### A3.- PROPESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-DH)

SELECT PROCESS	er.	tentral hispholorum volter (Sarahuster		bran metter, du Zonnell Aplianal des Lotateutte
AZAM TERMIN	6375	+ YiFe de Pagnerel inservebue	20,01	Chiralyis or tropic igns a Creamaradogicas
	.00	-service d'expansionales des progenoes de fraumandage. Les		12
ANJADRIS CHATH	nite	- Tota de Trynéouvegor Chitatrique	1431	Tyroughous Course upon physics open making
Secretary and Co.	62	- turyiqui de Gymanlogia-abstiti kom filit		Militar - Cyrobindegle-Obstätzigum
ANERES Symmetry #4	60%	- Hille de Hildestre Interne, Hisamondagie, Hutmiter, Enderstabligie,	13.80	Uprion i medicates between
ACM - 154/01/2015	G	Michigani in MANNED)		HIMANA ISCANTINGACING CO
		- familie de Médicil e (Marie, Siglébour) Médites (Médites Médicil especial)		
AMERICAN SAMPLE IN	MARKET	+ ille Duarroy (VIII	25.00	Meurologia
	HCL.	Service de Georgiagia (1882 noi de Hauteplante		
More Anthri Maria (1991)	Hitto	+ Ulade Wolone	40.00	Historica embyenest et cytoge-dition
	6.9	- vervice de ovrhuntete (intestral de -quireptenn-		(uptics binnighted)
		- mritist s'i-implage / l'acutie de Médicine		M
MINE ARTON TURNS 14	HATE	+ Mile Phragoria	- 47.70	C24COTOSE TRANSMINADE
200 200 200 200 200	1,000	- interior de tituli attérique ( ) CAMI.	= 1/4	Caralle Control
A TOWN D GARREST	1000	+ 1 Sept AMBRICO	100	- Changebook
WASHING GROWING	MCI	- tendro de thursdonigle i vilutal de equipplemi		The state of the s
BAD GUIDA PHI LOSS	100	+ Falle des Fattschag es eigesthom, hapatiques et sie la transplaiteil en	81.10	District strategy
DO-CHIEF PRITIES		- Surv. By Ethnoring of Engantonia. Tepartiques of serie transparent of - Surv. By Ethnoring controls. Tepartiques of endousing the et Transplantationals is	13424	Depth fores
BASISTA GALACTER	7.3	- This is Winds	100	
BUTTON SHIRTING	Have	- 3	47.8	intermediate (station pagestates)
	CI	- Julius article of Intercentalization intercept and thousand House Co. C.		
	12.12.4.4	- nution afternance again at afference degrad through a finite for a finite control of the contr		
GAUNTIT Trampa	HRFE	+ 705e (viscotto dispersiti pre /)166 pinal COVII	15-31	
	a	- brothad in Necharyty nor his Mainthat ninder of Répartagent/Fes		fortin hesaulogia
MYES BEAU-PALISH MICHIEF	99900	+ tile demokaje	44.30	<ul> <li>Multiplie Callables Expelies Mileographic</li> </ul>
	HCH.	- uniccossion de Harmanis et de Aldegie mobboulike / He		
MUNICIPAL FROM	0051	Palis Ellingaria - DHE / Activitius anwessalis	+0.00	: Bulkivg) ast meagarte madicate
	13	<ul> <li>tantif del Mesermaliatogia i eteropriti a Malfie 3 Milgital de moctopia na</li> </ul>		Bigroue (Belly), (C
RECHELLE FLOORS	6,55%	e =ale modeured marginal da Modal) in	84.00	the againstantle
	ACL	- bendes de Dúnaryk ditilatikpus ( ichjúru) de klemnykere		
seno ratio	steri	<ul> <li>Micute Psychianie, Sandyneriski et GARLindagie.</li> </ul>	49.03	mychiatric distutus ; Addictorage:
	ia.	- Lengtre de Asychiante i Fistiala (Cal)		fatten: Psychiatria d'Adubas
markovskie	817	- Hille de psychiterre et de sarañ mentair-	at mi	ingetilatrie d'adultée
	- 44	Gerstra de Paychistria i / Nitpitul Coli		
MINERY GUETALITE	AHA.	* HM * disriger e	41.00	multitude et imagede médicale (optios alletrue)
	AIL	- Service of Program II - New processing in Program Author (Mallare Pedict) (APP)	1.531115	
WUNAJET TOCOM	1973	e 1986 d'Organico à Répri Hattani o rédición / ISAP	44.00	Richterfen ( Mittelle d'Argenne
	.0.	- landra des simprom médico-statuminales acustes, ) (ib. :		Datum stateche d'arquese
BEARC FIRENCE	4176	- Woods Serious	63.35	Attining Democratical spin
	611	Laryte Dynamics - Lamerte - Hotel a de la laction time		maten : germete et trampe zu elektmerre ti
suit a potential	NIST.	e Pilé de Chinagie koalis-Selbie, maquistique et centratricije.	90.60	chiturgle Hastique, becaratrumtre et
	417	- Sarvice de Chinargie Plantique et maville fociale ) (könne (Cal)		Earth-Adepter; Entiring to
никумпиум	A116	4 Wile maletins-chimargical de Aletiennie	5600	sédarbi
0.0000000000000000000000000000000000000	611	Service de Réfletite 1 - Houtel de Hallagratte		
HUNGORT François	ARRE .	+ Otie de l'apparei imministr	1400	chirungia protessabilitata el irramanologoppo
SICALIES ALTONO	· a	- Service of Selfrounds-from nationals in the nation inflation (NP)		HWA THE OCCUPANCE AND ADDRESS OF THE PARTY O
BOOGEREW Tributers	5200	6 Halle de Crischaltes ment avec-Catta yna highe / 1941	15/05	G Chia rep loade
	ALL	- funds of Optical molegie / Norwell HOpOla Staff		

HOM IT PERSONS	EE.	Geratom Respiration autretitus / Localizator		co-exclor successed wednest desurfaments
DIRECT Acr La	180	Por Trival Co. CETO	65.23	Her chy a
100000000000000000000000000000000000000	O\$	Eartice de Hair stog e - Mir Linda Earnmeil / Hüsstal Sink	U 20 00 in	
Are OF GAAD CILIE	ARRO	+ 90's alon Authorsplaced good you, injured good of the latency besterfactor	53.31	She right game as
PURE TO PROPERTY AND ADDRESS OF THE PERSON O	1/C3	Tarvice de Dimurgia génerale et Digardon (10°	*****	The second second second second
REMACH RECORDS ENTREMENT	12	Per de l'Appensificazioni della      Careta de Crimagia Mantaga et Mantin, Laureta      Per	50,14	Spots, Chroge pasitics, recognished have salished
THE CALLWIS OF EMAKER SOUTH	1890	Para de Sancia con crischados Cathabrada por 15/10	****	Nacrindage
The particular to F Latest South	10	Service de Nazorosbay & Biatras el Transplantation ( W. C.	34.00	The state of the s
SSTELLIN Morent	1000	+1W+1/mances - Manifestigon/thActionist/ (Arms and polace)	48.11	Maranadae
- Charles Control	662	Eartha de Saurération manifela i Harial de l'actepante		300000000000000000000000000000000000000
-cest nati	1464	+ Wir district well median comprehensive the strength in	71.14	Christian and the modern consistence
-15 -17111-2	CS.	- sers, secondarje wedname et de transcrimistra récise se:		upther can humbe engrubile
-confidential Page	2460	- Mande Copporelitatometer	Sh,dd	Uning a article figure of transcringing
5200 WARTER	103	- Canada de Cale della d		ESSONTANCES CONTRACTOR CONTRACTOR
ere Circuit table (1996)	1600	• IN 6 de Lattring è montrose	(44,35	. Conyest comple (or perform hits long in 196)
Construction Control (In cons	100	- Catalon de Chystologie en citoplamifonsfarmtementes (AMI)	1.21111.1	HANDLE CONTROL OF STREET CONTROL OF STREET
HA CHARPICE AND	RPV	+ Para Teles at Casa - Casa -	35.21	Ole mass wegge cuts
	160	- teru, sinte-entra-anyrographe et de Chirargie exteks -facte e (-1)		
ern CIEVALL H.L. Harte Finers	1890	I Para da Biología	42,23	Anathra a ut 1200 pella pellahagappa.
Charles Traces Line on the	5	- service de contratigle / Marcol de Hautegheire	_55	(Optiver: 3043 glepun)
CONTRACT COMPANY	ann.	- Disease Edggarrellum meters	47.17	Airthorn Chatter betann, in Transan
and the second	-5	+ (ender Aprengateles marrantogic en membre supident) en	-115-7	Antomorphist.
CELANCE CRA N	(RPU)	+ 800 mil Alagathian ("Tharamathana chironga calan) DAMA (1977)	40,77	Amethiciologie Stanmetton, Wicksel
	40	+ Groke Americating (+ Waltering of America)		As injuries (system executed clogic-selection co.
SOTO COLUMN TAN		HAMILTON CONTROL CONTR	- 300	Type Thisture
SCOOM DOTTS MILLIANS	A886	+ 60 to Tel Wall Esta CETO	45.31	naciólogia
299522-290	360	+Cento Coverigidos Chiques 600 et 40		and the same of th
ASSES Dentaria	1130	- Au a vi Unu spie, Mentishuru et Sermettikinge	50,11	Dermata Verendalogie
	45	- Service de secretariogie i Marini dad		
EBLAY da GARTIONELE	175	+ Pira shi Pathabagay Entraction	11.11	Breartabase
Garage Colonia	CI.	Sansky de Erawindoger / Hyurel Hapital Clvii	120.745	SALESCONICE C
la EE2C Serona	VISA)	Onto the elicity (CDD)  Control the engalater Designa (CD) (600) Hazzarine Hautajanne	45/23	Rectorage
ISEN de al en	45	+ 60's Towns Country CETE	44.41	Cta thine laying/capie
EDIN CHEETEN		Lets, 1'01s many length of the thirty to carries ledge / 9	31.31	CO Tribe atjugation
eated to lett hos	nit.	- 10 r do Hyndridg V-Hyndrid gas	66.14	vycilna spie-aberdatique; nymérologie
Chief (Chief Chief	482	Entered the Extractional Contract Contract on Contract Co	****	mechanic opters gyrectory woutstroom
Personnie-yschapecia/Merc	1000	· (Windowskitzele		interriginal type of riginal
	Œ	Service de Comesseu Mésticale (Hispool de Les destagrame	2100	
AM PAGEO CONTRACTOR	HART.	File and Against Historopean	144.03	Ebbymin intropedate et imministratue
	60%	- Senine allumbaged a-Traumparatogle du mercane Inférieur ( est	300.00	
Marie 1977-MARL Filmsofter	HAT.	- File meths-chinaginal be related to	M.m	idelative
	404	-Septite on Idel and all a Michal as Hacinotern		
Mmetal Awalle	Here	- if the first appared lacomorphis	VE DE	the right perceptakya or transmissiogiya
MORRO CONTRACTO	06	- Service as Chinagle da la visit - Bill visit publication de surpay error	0.000	::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
Mina CAT (DEMES Serris	HERE	-Stin in Oliver	33.00	Sectionalizate Mintegin; Healers recorded to a
CONTRACT CONTRACTOR C	G	- aborton in Vision C de Missingle / F/Winds in Facilité	3,533	(price surrécisingle-viralingle blourique
E GTCT Transpass	HET	r Sale da Matemagia chasalinas, hispoliques et de la cranadantation	53.07	Discours 1909 45
	405	- Sery, de Imburgle genérale, éépatique et melaprolèsses et l'immigratation (m)		
04305 Plane Constant	HITEL	- Acia ya Hadayeyia (kanadaya	50.05	De regalitariorque et padro emprate
	H25	Service on Changes That exprise? Married Happard Chris	100	
rosettsstam Maden	HEE!	• Tule d'Orar Hernauterie	47 m	Hämglelegia: Translauer:
COMPANY OF THE PARTY OF	HE	Dervice of harmondages + ICANE	20500	Decor Percelange
GAILO: Ournall	HES	- Will the stal (Head left Westerstane - Epitial Get)	41.00	Tedorgical image is moduce
ha sec at the	ADA	· (file di nopelle	- Charles Charles	sathreely etimage/le medicar
WAR STORES	66.7	- Senior of magnife Africanian discrete / Second World (Feb.		(1) politica e de la company
Marian laker	HAT	+ of the distribution in the second s	44.00	strikerik ettengele nåtene
	Hot	- Secure changerie Alteresentatrelle ( seconi HACINI III.)	2.000	incorrections.
NAME AND DESCRIPTIONS	Mark	- FFM are ipida ble Misirales - optoximalogie / SMI)	1100	ignorated a
54120 HT 1997	000	- Security of Lightenins display ( Mayora in Epitol ( Ind)	0000	19224162200
MRS Mercant	HILL	- Infile de contracete intreacleur	##05	Heystribgie Sentinn bistriptiquisi
T-4/40500:17	G.	- Service on Physics and the appropriate Propriate Park 18-4	411400	- 3 - 10 - 10 - 10 - 10 - 10 - 10 - 10 -
GOOD WARREN	HEE	r Side d'actività macina i denorgiara Godo mandane	35.06	Chirargia susualaire; respective experier of Open
ALL CALLED	405	- Sery de Olivarde Ceruda de militeratura paradon desele ( il ile.	A. W. A. C.	committee astrables
arcourt, Videopor	HITT	- Policinadas charagada se Podedaja	3410	Designatifiards
	12	Service on Cornery of Payable con a May be in Mediante by	7-14	
SCIENT PARTIES	HEEL	* Toke in Maine no morne Strangerbage, Habitan, Erangerbage	54.00	Transportings, shakey storeholes
	п.	Distributing in (MINED)	0.00	Hiteritaes
	11.57.5	- Service on military life incoming of the number ( ) - 1		ALCONO DATES
CONTRACTOR PRODUCTION OF THE PERSON OF THE P	1000	- Table de Carlla Deschare et more en Vorce)	41.00	Hisfautre wountly an Vergil
Mana DOVZALIE Maria				

HIM SCHARGE	100	nocules eneptralien en continu ( carellentien		nan-saction du Larmeil Har busti des un beerstide
na enemically medic	1000	<ul> <li>cille de médectio procés, un arandagie, munitius, enfant ralogie.</li> </ul>	49,69	(transali-
	369	:bt/rring = 040 mm()		
		Simplier de El sanst aktyte i ittalied i lys lepke i s		
WHITEOUTHE HIS !!	1850	- Pelerin Spatia filia maana ee. Ontramanges ( 1940	52,00	Negfo copts
***************************************	33	- word to dis submitted and desire of maniphotopics ( man		
ARBHANN THE	FP0	. File in tontia ing matakan - Catlantinglar 190	45.00	Option: Histories se equipmen
SHEET THE STATE OF	1600	- service tectromicies inferrieuses as trouvelys? NH:	_00 ~	
Chicken on tale	Middle	- 12 de lingencies - (Handicioris se médicides / Lemme autipoison	44.44	inference states as triangularities
	1402	Service in Beachtration Westwele ! Heaved that by Circ!		The state of the s
design extraget	10000	+ (816) (Mrt mr (#1) + (#1))	44.00	period at the
F1000 3135 60	MCI	Service de Mourologie y Dispisal de Nacionagne		NACAMORA.
MRSBALC Florida	18000	- Fold Ettingwid	41.00	Thursy was at residuant technics
	46.0	- winder in uniquelles une don't a se transporte ses describes ) a basis		
THE HOSDOCH Waste Live	\$76	- Side in Hindochie Physicus et de fénération	43.80	Histories Physican of Biocharton
	16	- ambro (Aleenbath Welderbyrotten (Literatura))		3.6
AN ALL ARIGH	ing the	- 1786- by Milliothe	45.00	:prior: southfliegte-andre Giorcipes
	25	braites Caberdickal in Bealer stope / 27W HLS at Facets	50000	
THE EXPLICIT HAVENING	service.	- 1786 de Millertine america, en cromologia, munificación de factorización e	14.00	erstormologie, ribbles en mandles
	22	Cinterioting a (MEHEED)	1	mentologic
	-27	- words Thrate South by Manble of restriction ( )		(0011.000000000000000000000000000000000
THE RESECTORES LABOURED	160.00	- 170 sacraré mési vi-chin missis luntu-avorable	400000	combinate
out the Street Dentity	MCE	Service de Constitute / Novel (Berte Oni	57550	. 9 SC(9 SC(84))
10000022000001	100	The District Control of the Control	VV 557	100000 000000000 to 02000000 000000
in numers needed	996	- ritle to who make	44.00	nerick, gleanly et liange is skillingered
	-13	Service de Middedme Islamine - Cambrille (Hitpital de la Patiernae)		
Cold Married M	0.000	- Secret - Shorter - controls / - Epholosia Laboraria	100	192 L 192 L 193 L 194 L
Abin to employments	HEAL	- FAR- 15 Maje-pie Autoros in Transcolle Hillians - intraspolite	14.00	segantierely geins studyge
	Miles	(BMYING) (MINH)	1000	Mathematical and
		Service d Brake, bedages, Diagram, Naturilani et Makandages, Med. 3 (1).		
CELERBATAN	HER-I	- Fil-fa da Petit akog a Depusitigua	11.01	Presentation
	MIZ	Service de Procesta logis (Nices e templad 258)		
CHOO HILES	18000	- Pola Fact a terrolology chategogically Cardini respectation	11.00	Christofa Hanse spin at surfur Versiders
	46.0	- Service in Chronice conduction and the Control of the Chronic Cont		
Alm Carlotte March Control	44900	- Fille de nadela bie made per construencia ( Nes)	44300	reconclusie (spidan charue)
	186	- service to medicate among and morning right in time? Well		
(artyra strokana	ing this	- FWe Financeds	4tw	todayayte et troperte atêlica e treitas :
111	2.5	Service thager will intermedia belong to since (Rebelled IP)		Lhisped.
Citi Date	HOP	- folio madrus strong and correct at the	14.01	Post all to
A 4114AA5		Service de Médica Aleghe et Télemonal nombrandade Médicatais (IV)	4100	CHECKE
OMITE Anni Cristianical	(81)	+ Mira d Drais Historickopa	45.21	Option   Cartist Ingle (diregos)
West and Francisco	BIA	- Seriely of a Emprodulps / CAM.	-0.24	Spinistra (Se Sugar La 1999)
Mary Academy Courses	march.	+ ONE e de l'agritante, saint parince et arabbolog a	400.18	Paythants Cooking Additionage
	00	- speaker of a sale property ( a Cophair ) will		highlyn simblerkegig
Alan restor	SNET.	- of a de l'aming a provingue réconstruent de sativitate, a thur de noulle-	40.16	undate
	HES	Facility Marylaskign in Sarmatoraphi	-	(170.5)
	nis	- February de Historia in Deutschaften de State		
ALIGO: Writing()	1883	i Para macaca a fatargical da Pacistria	3411	Selbine
Maria Santa Partir	0.	+ landey de Adrarde + Velighal on Remations		- AND REAL PROPERTY OF THE PARTY OF THE PART
HAM EMATER	murff.	cirke d'acidit della centrejana campiana	11,10	igrico : r titurgie vanges re
	RES	Comition des Contrargio institubilità e el de finanza planta son monde i III. E		NAME OF THE PARTY
Allegania marcinistica	1000	+ ONL est mayorie	65.17	Anonomie
	HES	Institut of Anatomics His make Chaudia and Nobelia		
included in the control of the contr		<ul> <li>Benden de Assanced Lingle, d'Image de Deblace incluier en transvertranse l'écoli</li> </ul>		n : 1956 - ma (1950 - ma 1950 - ma 1
PARAMAN MERCATE	1696	+ (At pain sindage)	67.41	A packet specification to the state of the
and Harmon Advances	650	<ul> <li>I abstrate ha de Harra eve générala se epéria lette (1 666 2666).</li> </ul>		000000000000000000000000000000000000000
		Laboralistic de Maulerre et de Dédagée redaudées l'Hautophere		
USSECT CHAIL	69665	) Para da Cercarga pholique reconstructurar endatinosa, Chicargia marife	20028	Terrata setunatega
OCHRESON.	RES	fucule, Harpladage ut Darmata opiu		21 Mary 2000 Line Sec. 40
	0.500	- sepalar de aminana este i Majori a Mil		
AND MERCALD THE LOOP	105	SOME de Maranel Rocamone	(0.2)	(Hine) eartspittige temperaturitye.
The state of the s	NES	Sarykia de Ostrurgia de le Marin, 200 Pean / Hastial de Nacionario		430
estili FreMiti	Bast.	(Mediary-Manuscia	400.00	Canadratagie, methyphotole
	ncs .	Service of Street upda trade (10466)	21.11	Delaw : Carbo veglo
dittaliano		PAS de Datage	41.44	CALL STORY AND RESIDENCE OF STORY AND ADDRESS OF THE STORY AND ADDRESS
data martine	HEFE		-4011	2015 gwie minimine suidendassamen.
	HIS	Daniel Level ( Servenane ferst vande ekserner 7/55HC		at on la man adapter tigitan biologicas)
<b>м</b> ытитемну	MARKE	( Para da Specialità mediada) - Optical reduga / SMD	47,78	Arrena kupa fagtani aleeqael
	90%	<ul> <li>lander de refere en etterte de El recouradog y Elikpio (1804)</li> </ul>		
energiaschundlie	murff.	Color de como egla freméria	81,19	maunitogic; odd rm i je
	80%	« Serialità de l'improcação ) Horral Hópetic (IXI)		
CONTACTOR COME	mark.	+ Other Recognition of the control o	44,14	Agralicatagla-obstitutique (1746-yilogie
	a	Serve de Berengie ) KANT		Methode
deposits beginning	HEFE	Pare of Seco Herestologie	47.22	Himstologia; Transfestor
	10.1		7117	CSY1000-101-254 N.1000Y-1010Y-
S2407AT/056T	25	Laboratok a d Transititing a Diokspigua - Hopeta da : autaphora -	771	Ophian Hirradakspa Manapagas

HDM pi Francens	ϡ	Earstree Hospitaliers autnethut/Licalisation		us-seitlich du Conneil Hatinnel des Universités
WATTHEFORE IT I HOR D'ESTIPE	Hills	<ul> <li>Nile d'actatté ministration plus e Certin-mounte</li> </ul>	\$1.77	Chinary's thanacitase et exists was a refer
HALL-CAS V FLOO	H	- Service de chirurgia condiens socialne / Hauvel Night i civil		Jersey School W. W. C. C. C. C. C.
Withheld tridle	MING	+ = Gle du plakejla	42,77	Paras teregia et mycologie
re season in	975	- Laboratistre de Personnongie en de Myching e mêtionie/1704 (L.S.	3100.11	(option illaingique)
MERTES Deal Martel	100	<ul> <li>Tele d'Ameriné imagle / Vesagmations charagicales / SAVII-SAUII</li> </ul>	38,04	Option (engine description
deren Alain	#	- service d'enesthèsic logie-réammentes chirurgics et fent	255000	((spanists)
ALTER ALONS	Ming	nedun de Physiologie / reculté de Médedine	44.04	Physiologie (cptio) silalogique)
	ME	- 26le de l'ambiagle incarèque		
Carallet and a section of the carallet and the carallet a	- Manky	sarvice de Physiologia et d'Exprorations fon crionnalius / III-s	9696	A RECOGNICA CONTRACTOR OF CONT
MEYER NECERIA	HTP\$	e site de santé postique et santé autravait » esterature de l'aministriques à l'apropi Cadi	49,5%	Mostadialiques, influmatique Middicals et Technologies de Communication
	1060	- skatatist ques en informatique i nacultil de métudine / Höstlaf til» t		footion skiloslaud
dispare rection	armo.	+ 186 urgenous - Béarlmartans médicales ( cordy a-titudisin	46.00	Carlo
	77	Service de Resourcation Medicale / Risped Mittel Clair	3500	total (Fidelin)
#ONASSEE majoret	Hiller	· Title de Platroacie-ofaceat sinje	48.25	Aption: Pharmacologie "cogamentale
OCCUPACE DISTRICT	11	- Labor, de Neureolologie en Promiscalogie cardio-kascolaire - sutzes/ roc		146000000000000000000000000000000000000
WORKS INTO NO.	iens)	+ vide d'activité mitéra-chine place cardio vasculaire	11.77	(2rdkoleda)
(20056) (A)	14.55	- Secular de Certifologie / Noticel Hitpital Civil	77114	1403552
ACKE IN TRESION	Mare	- Title de Specialités médicales - Ephilalmybride (1970)	375(01)	H#phrispg#
ATHERET AND	12	· pervice de régulirologie-clayse et manap amatien ( Arro		and the contract of
europa aktike	444	- ≥de+ésato disestif de l'héată Cel	52.14	through diparties
	MES	- Secutive die Chicumpie Womenste et Nignesties / HHC	1883	
Andril texte lacques:	Hille	+ This Altragade	63.01	Rephysique et médathra hieléstra
WASHINGTON TO STANDARD	II	pervice de Médicine nucléaire et magaria visiéculaire maiss	A French	PERSONAL RECORD THE VIDEO OF THE PERSON OF T
edita descripes	Hite	A-Title d'irregaria	47.02	Construing is ; Redictheraple
	1600	- Service de restativample / Colifs	and the same of	Option Sedemberapse Malogique
WORL THE	Hares	- Title d'Assentitésie Béarlmatten Chinungesia SAM, - CM-B	44,04	Assethéntalagie-Témproties
	HCL	- sarvice An eather ologie at de sear knatten chirarg cale - Her		Political self-self-self-conservation
Brack Michael	HIP	+ = ôle d'imagarla	48.00	sadio ogie en Imager le médicale
A STATE OF THE STA	1675	- Service of Imagerie B - Imagerie vischnals et constituementation (WAT)		(option disigne)
N) With W Perfici	1111	Pole d'arrighe medico-commisse fandid-concritaire	\$1.57	Cerdininger
17000917159119	11	sarvice de sardiologie / nouvel nijpitel civil	1111111	Taking the Co.
MATE OFF BRIDGE THE	HUIG	r =8te de xedialogia murosique	22,53	through the recition of continuous along
	1475	- Secular de Chicagle Huracique ( Noissel Myrins CM:		
Ame AULIAND Calter to	nate	Pile mistro-criticargicale de Perllatris	34,04	Pédiatrie
Halle A. V. S. C. C. C. C.	58	- Serviça de Pârilatrie (Fri Youta) de Hautspierra	5-00	::-:::q:
ELACON Thursy	11770	<ul> <li>Site d'Armothèsia / Adaminantion di trungitarea 3 sanya-savon.</li> </ul>	46.05	Réal Institut Miderine d'urgente
	16.5	-Centra de Immantia et lle content le en périogagie des chentre de la suite/		Battan   Medicine Conjunction
		rcord		
MINUTERINETTA SINUNA	N MES	• Póla Hépata-digastif de "robpita) tivel	52.01	chicurate diguative
22222222	ALS:	- service de chinurgia electrole et bigastive / resuvel relatiot civil		72 no 17 W// N/ 17
REPORTE PAINTING	RIPPE	- Pitte des Perindagies digestions, republiques et de la transdactionism	10.10	Civirite Streettes
Market Co. C. C.	65	- Service de Chinogra Absérula et Rignetive / Neuvel Mishai fluit	7 Feb. 440	Checks of Charles of the Washington Courts
HT.T Dieny	or p	+1007	47.07	Consistingle : Restationers option: Cancerated eclinique
DATABANE	15000	- Dispersement de médecine éncologique	1000	ODEN CONTRACTOR WINDOWS TO A STATE OF THE ST
4001364W	NEST	- Departments on states on operating year	12.02	Cancirologie; Hatilottärätie Eprion : Cancerologie Christia
OTHORN LINE	NRS.	Pille of Angeltielde ( Begrimsticke untiturbisses ( ) SAML-CARE		Anrethésisionia-réantmation
AT (Repeat Julier)		- tarvice d'Americana de de Répresentation de la regione / nontraction a	40.01	moderane d'ungonce (option s'inheue)
MADIONACATAN	nnet.	- Páig de Mádache marine, illiumaratade, nutrition, proportirolagie.	2000	Autificia
MADELING ALIII	BES.	Dishiritary (Winst)	14.04	- NATIONII II
		- tarvise de Maledino Interne et munition i malitar de Mautagliana		
HUKAT PISHOOTE :	west:	+ Mile 1010 urrou	69012	negrochistale
Marie I College	105	- Service de Maurichthumple i Magne de Magnetierne	10000	200000000000000000000000000000000000000
- Sittli Jean-Sellamien	6894	- Dille de Buirque	16.01	Mederine légale et dont de la samé
	13	- sarvice de Médicine Légale, cardultation d'urgroppes militair luticities un		
	-	Absorbtion de Trickritege ( Gazulià el MAC		
		+ mattut de wâdec'he uigale / racultă de mêdecine		
EMUNC July YOU'V	HHEE	« Millo des Particulars de digentivas, inéganiques et de la managlantation	52.00	option; costre-entirologie
	NES.	- Service (Newston Gastro-Toyanson) et d'Assistance Burrillon (1987)		
- AUT Somes	nave	- Poten de il ninge	44.01	Montime et binione moléculaire
Small man	nu	- Hilperturnent biologis de pôve ou pomern et caltures pouches Promes		SINESSICAL SECTION SECTION OF
ORE SUIGH	hm=1	Púla des rodistagles digentivas, hépanjques et de la managlamadon	20007	chkurşle gönörülü
4,000,000	65	- Service de Chinume decetale en Digentiya (Infl		The second control of
NONE AND MANUSE.	RIGHT	- Differ they feet program disjectively, the partiques, white is transplantation.	13.43	Chyuntin ghiphrala
Philosophia.	865	- survivo de chinurgio pénéralo et pigestive ( NP		
PINA REES BOOK BETTORED SAVAN	west:	+ Mûle mûdico-stêrurg cal de Mûslamte	54.82	Midiale
es alter, aves assistantes.	htz	- tarvax de #60kbrtes / #5pkb/de Namepierie	ಾಗಂಡನೆಗ	erentiet :
eme koy catherbre	P16942	• Mile d'imagerie	43.02	Hartichicle at imagene médicale mot. d'inique!
**************************************	175	- Service d'Imagente S magente verteure en carri n-vent daire / MAC	7.50	
		The state of the s		
MANAGE WATER	Aber:	- Ditte de Gandenangle-Ciellerique	1154.03	Gynácologie-Oluctérique; gynárottoja másica

HUM OT PHÔTHMA	O.	nervines maggitalion europhyst/ cacolisation	- 34	uu-tectien du Cantoil National Horunivertitös
DESTRUCTION	5818	<ul> <li>(Vierde Spécialités médicales - Ophyamologie 7 (90))</li> </ul>	5500	Ratistinologie
	933	- Service C'Optrocrystogie / Assisel Higgs of Dott		
AULENI E-K-Anira	\$0.50	- Princia Sarrià pula squa el Sarrià du Vendi	41.01	Bezeighötigung, ett constigue tradicale et
	912	- batvice de samé Hustique Chépital Civil		Technologica de Communication
		- Scotalbitiques et Informaticies i Feculté de meneure / HC		(tagricon bits log social)
ALSS NO CHEWING	1056	- Price d'Actologie, Morphatogie et Dairre-Voltain	52,04	Molegie
	43.	- sarvice de Chicagio prologique i neuvel négotal CM	5575 E	-440.00.50.50
wine scenara croude	1411	<ul> <li>i-Kie-du spécialités minicales - aprisonnalisale / avec</li> </ul>	50405	turtatnoogie
	64	- herotes amphragratisgle / source infigurations		
HYW STALUT - BOLAND Cardina	5870	4 Petier de Gadante	47.00	Saradque lestins trologiquel
	Sec.	· Laborato na sile Magnesotic Simeriopus / Novembroup hal titol		
SCHIEFT FUNDAMEN	wind	<ul> <li>Não proprieta — eleminariora médicales) como e propoidor.</li> </ul>	48:02	hispi medan
Service Control of the Control of th	-21	- Serotua de Securrat do mantidate / Reptus de Realigname	77,500	1.4667Wh6W2
utmyr stilleblatti Carmen	5819	e INVe de Asyrtamie et de lanté munisle	24.04	Militage eyeth fathfile ( with involving a
	123	- BEPARO DE PROCHOTHÈRADI E BI UN ENTERNS ET Adolescente I MIL		
CHUTZ Pidlings	SHEET	- Pote Tate et Cou - DTIU	55,01	Uto ettita laryinga pigie
STEEN = 706	468	- Sendoe d'illo-rhito- aryegologie et de Comunie centino-carrier (Hill	6850	
SERIALY LOWFOLTSS	world	<ul> <li>Pôlo des Pothologian digretivos, hépatiques en de la transplantation.</li> </ul>	0230	napro-emicologia; edgandogia; eddiktologia
25/00/00/00/00/00/00/00/00/00/00/00/00/00	-	- Santhua of regulato Gastinia Consolicitoria et il Augmentarica Ricini Grazi (III)	1000 /	Ration: Highertalogie
SMIA Jean	5878	4 (M.a. da Mediction (Homos, Ricomotologia, Notettion, Ricomotogia).	33.01	Hrymatisha) (4
	90	Manded Light Developed	7717.	
		Salvice de Afrancoscopie / Hostial de Hautepierre		
TETHAN Seminary	5816	+ Pole & with the medica-chinamicale Carolis-vesticelre	51.04	Ration : Médenne mercalaire
01-2-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1	176	- isrolm ers walled en ansocial en-elle et a manifed el infantive.	3,777	Internal National State (1)
Hine SEARCHORF The STREET	5878	*PANTON AT CONTENT	45.85	Mairokok
	03	· Service de Resurcioque ( Rightet de l'austenante	0.000	Fillesons
WELLOW PROCES	Seed	- iste dimigrate	40.07	enfolisje er meger'e mfalisle
	29	- batolog gardigoria I knogette vibedrole, biologi planimekte (* int		tepton cinquet
ELTZV Victori	SHITE	- Provide Santé tuttique el Santé du traval.	45.85	Spinaninispa, économo de la natre
100000	905	- Département de Serié Dublique / Section à « Epidémissage et égateurie de la	110	et universion tradica histogrami
	0.00	Sente / Writtel Guil		2000 BE22000 K2200 EEE K0 (0.4 )
		- Later make d'egisten wigge en de saint praficue ( HV / monté		
N'STER GENER	10018	- (Ste-4e Meliertae mempe, Mumaratagia, familian, Respectivatas)e,	\$2.07	Datter : Geme-emerdage
731744-1744	93	Dislateration (Material)		
		- condition to be before the interme, intermed according to businesses.		
DONNE Herry	4904	Dile de franchische et de vante mentele	46.75	mychinis databes
The state of the s	Lan	- sorvice de veschlande e'urgeness de l'alson et de	44145	ingle to the passing of
		sychonomycoupy / whotel chill		
(DOLLE DOLLAR)	5600	- Trie de Octionie	tooler	Radagie et mésecine du filhwingpemen
100 TO 10	40	Latin two red in Farad to high set the Matthologies tropicates Amerika	44174	en de te reprintiectar donion blefogligadi.
DOLL HOUSE	RESI	- Pile de mi ker u	46000	Octor Gellatria of Blabons du Haffissarrant
COLUMN TO COLUMN	ĆI.	Sorub a da solon de sucte et réadantation qui turreque/Atotial de la Polisetta-	200	- NA CORP SALISMENT OF STREET, STRE
wasti seguindomic post team.	new	- INTE de spécialités médicales - Optralmouvie I SAC	63.00	Harris Welletine stratte
ara district	33	- sandar de ryédedne internet i souvel wantal dwi		The state of the s
aCLT NVAppe	5004	Pile des Patrologies digentees, himaliques et le le verapientation	***	Commis pirricule
was steame	503	- Service de Chrumble Générale et se Transcharations multimaters (AP	11.22	Charles de leine
	200	- production in the factories of the framework of the contribution of the sec-		
Manus MOLTH Waller In	SPRA	Fight time at Cas	Spirite :	Hazar chasi ki

Com.: Comultant Hountalet (pourante des forctions bespirelleres sens thefferte (e service)

dire birestaur

#### AA - DRIOFESSEUM ASSOCIÉ DES LIMINERSITÉS

Mild of Principal	635	Services magnification authoritant / Land Seption	brus-contian du Connell Nettonal des Universités
DEMETER/OR	bue	<ul> <li>pělé spéděthás měliktaku – upřívounologie s běta</li> </ul>	Amile Méduriné paklodas
m	- 13	Sarvice de State publicate/1800	
MARRATTON Francis	676	i. Féle Héputo-phyentif	17.41 Gerry-Britishing
WORLH SOON DON'T THE	lin-3	- service de cappe emárologie - serti	XX-XXXXXXXXXXXXX
SALVATH'C	- 0	- Főlé 1932-téu	68.54 Thürupderigon, Maccohre 100 to destruct,
		Carrier of Beating part of the Printerness, the be Caudana (1919)	Asidestodyspie

ed : His char chait - His phas de Heuregoerne - His C. Heure I Higherd Chait - 70 ha - Distribut Gertarigue de Importantique de Importantique

CD: Chaf g'unite fanctionnelle

<sup>#</sup>C. =Sile 69% (Vassersatia du +ôfa) pu wort (hen Seazersatia de +ôfa).

### BE - MATTHEE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MDH at Frânces	tervises moghallen on territor (Lecofication	Sess-saction du Conseil Retional des Universitäs
ADIN RETURNS	<ul> <li>Differ d'Imagazia</li> <li>Salvatio de rabidos per cución y en en appello moder aborn a cones.</li> </ul>	43:31 Birphysique et Madestra mudéair a
Wikis Horman series of the orwin	- MG C-de municacióngle - Monte de Pharmacación adréque i Feaulte de Madechie	45.53 Pharmacologia fondamentale , pramocolog parayae ; włószpieje
EDIOTHANS (No.	+ På e na specialitis mackgras-opinaworcyra / swit	Oprion : plue massisse tendamentala 12,03 Michologia
WAS THE REAL PROPERTY.	- Taricia de Wightelegia Transparentian / KAC - NS e de Wighele	Alian Westpur Berein Melegiquit
LICHDET CYCLE	- Esterature de Osgrésific Séverages / Nouvell-Garantidal - Pole Allina peris	ELEE Stanfordigue et macentre municipales
MONDAY CYCLE	- bandos de Médecino midibales en resguire mortes la ministra	(applied Wight)
IDALESS STATE	<ul> <li>Pólo de Biología</li> <li>La copropa de Biocharia en de Biocopa meléculares ( «P.</li> </ul>	44.02 Black tria of blange moleculars
(Dried Marrie	+ 600 do sidego: - Partico de destablecada (Faculta do Militacina	ak, it szczittelogie virologia ; wygline iestą cziline Optom Bactor olegiu Wielegie trziogiowa
titus AMI Valeria	- Princip Butarte	ALUT Personage et dystalige
	<ul> <li>Lagoratairo de remetoragos en de legoragos médicaleático les estimo de legoratoraços / Paparté de Adriações</li> </ul>	Lapdon triologicus)
Meral Blinds Cape The	Diffe (1) magazie     Torodor de moderne auditaine et braugerte multiculaire / ICANE.	(I.i) Burkystpa et necestra nurieere
DEATH Eghall	+ Prior de Ordregia	47.22 innuncings
- Company	Laterosara d'Arenanalogia dia sgi eus i nouve méphal DMI	and an antique of the case of the case
3426 ib inhorto	- Mile d'imagerie . - Sendre (l'imagerie a l'incoventifes pelle ( mel.)	es ne santywyże minogerie módkało Doptem dielowy
Mere II BIII A Heldere	- Pille Täte-Cisi - Satulae on Mourestinungia ( NP	49,00 Nejmotánorgie
COALME JULEYN	Prior de Baltigle     Prior de Baltigle	47.72 Consideringle (Sall otherspie Institute (Alexandre)
D-system values at	- pile de élologie + pale combin el movimologie plo rej eur ( neuvre elépitul (bill)	41.24 Immunaligis ingriso bisingiguri
Segunt Hetpor	+ Pire (Imagerie - 19527 - Imagerie Makatolica ) Mf	ALEL Shiphysipe or natural transferie
SURE KRIL TAJAMATI	- Pile Vigeres - Risminshers midhalas / Commantipasion	45.02 Migrandian
mré constrautions Hilbos	- Reporte de Rendization mentique / Attaite de Havilegrania - Mile d'activité médico-minurgical é cardio-vasquistra	x1.14 dotter: Moderne vaculare
DAU-YOUTEF ASSISTANCE	- sandze din maluffer variouskus -H.a. Marmarologie differun (net:     - Shi de 242 agus	44.21 - Macinta vi Skeega merinalana
www.te.iconcres	- Laboratoria de Ricorteros el Motogra roces charac (ANC - Atta de spáticibles robultados - Aptrocomologia y Sako	44.54 (grien) standes infertisone
m=00000000	- service des regadies infortionses of tropication files.	
SELHORME Jean Gestala	<ul> <li>Scholing Medickspins ubbinitions, happendame at the la transplantation:</li> <li>Service de Chinargie, périenne et Objenition (AD)</li> </ul>	ILO Dragagiores
ievsodur	- Hite do escrição     - Laboratura da Diagnosio: poriotessa / Novvel Hispital Cell	er, se sonitrique appron blologis ust
Vèrre DINGULA/SITE VICE	4 PEIN THE AT COURSETTS	49.74 Meundogia
INTE NOO!	- Sendra de Maumingle / Lingital de Lacraciación  - «Cla de alaragia	44.28 sluthinings tixogis malastum
wire PMC+C wine	<ul> <li>Litzerujima za Dzielemia jil Intergio melikurana / Mit</li> <li>Tille da Palifologia disensi sue</li> </ul>	ALIE Hydrites
Uma Kasalika urawak alamp	- Service de Unyobi egia en d'expansificas functionnelles / nume. - Pilo de Biologie	46.04 Marjacher l'égale et thirt de la carrié
	General de Médic ne Lagala, Consultation d'Engenper, médica qualit aires et palocombe de l'admingle (Parché et H.	
TREATEN Remark	rentrol de Militerine Legale (Parutidade Militerine     Filla Tillardi Cita - IIIT)	60.24 Thirtigan, High more than to dealers,
marriant a	Come of recongruent ER-laye (att) - ARB / Highter de managemente - offer de elegação	Additionally  As se introduction mycologic faction bringings
MODERNAME.	- cabo, de forestrologie er de legatologie médicale (1936 lei0, et Faralle - restrologie Physiologie / Sepubli de Welderde	46.25 Shyadapin (untura brique)
790-07W6=0	<ul> <li>Ste de Nay-Deathe et de name mentale</li> <li>Service de Pay-Deathe y / Histori Dyll</li> </ul>	DATE OF THE PERSON OF THE PERSON
SSN HINI HTTM	+ (The construction	st. 24 incentialogic-steelingle: sygrine weights like
2000/00 Mergher to	- Laboratora (instruct de 9 rolegia / Friti Hus et raciotó. « Pola de Sathología (baracioux	option accramatogie Wirelogie Metgraus 84.00 Physiologie (aption Metgraus)
ана vіосот	Senitra de Physiologie et d'Arganorines tatetiannélée (* 1841)     « d'Ar de apécialités mésicales - apécimislagés (* 1841)	+r.ts immendigle (option divigue)
SSRIL DV Armine	- Sarress de Midai na Pricone at d'immunologia Civilgae / M € C'ille de Billorde	(E.D.) Dynam   Bachiniclagie-wrotzes
SOUTH PROPERTY.	- restruit (Lautoria volt de mech (Model / II Maries et sopera	11/10/09/2000

MCDE of Printers	CI* Derviset Hospitaliers on Institut / Local Settion	Sour partition du Corpoli National des Primareties.
BORNAL Extr.	codin desirangin	44.03 Historie reliables Inplies blood rate)
Contract Con	- Laborato de discribida en de Rislaga, mode (Blav.) (Al	
SHEED /* AUCTOR	e influe du Spécialités métilicales e norminarity ( 444 )	\$2.05 (mmma nigle (option olimpie)
	Service de précédin brande et d'oronamit ple discipus ( Bull.)	
the later bare care	+ Palvid Imagerie	45.01. Draphty law or fredering residence
HAROCER C	Service de Pricio de Machierre et Prografe Mariachere / 1985	
MOCLE CALINDO	Pole (Trage to	43.01. Displication of modernie mideans
	Service in Missions coolings of Strape of Voluntary (1048)	
Control of the Control	Survive de Biophysique v. de Mausone Budder y (HIC	F122000 VAVARO TVALCA - CARRO LAGOA
We are uniform	<ul> <li>inter de Richage</li> <li>intermentent Advantage für etter richt er concer (1186)</li> </ul>	#5376 Wyantabra felicieutragalabra)
the ALMAST Venerage	· Púls de Buloum	Application of the second seco
THE ALPEYEL REMOVEDOR.	- Laboration de Michigan et de Michigan qui établise / Mil	4431. Biccombinet rolego matecularo
roch Callanne	frat lot d'Irratorne Konnale i Faccità da Médechie	42.01 Assigns (References)
VI =1.0000000	Weeks Chineses Common Vertices of Common	14 ASS-14 ASS A CONTRACTOR AND A STATE OF THE ASSAULT OF THE ASSAU
AND THUS BY COLUMN TO THE	<ul> <li>Principal de subbracción e l'establem en de sebicalproduc.</li> </ul>	23 / M. WEGERN Phytonic er Dendomic na
	(-institut underestable de béautation (/liferentes)	395710 115 140 243 300 W TWO SELL 0079 121000
drag (Athird and See	nite drainge	Maint Historials of pickets in Moutain
	- Unberwegte de Wardfarde et de Richage ma écolore ( int	
Anna LA MINES Trianning	· Iras tan d'Assistage / Tara te da Mañan ser	AZOG Historiago, Emeryclopic of Cytogenetique
Oversemelenen	Pole de Balege	(open anlegigad)
	- Sendon de Darbisangia / Anglinti de Hautreplanto	11/18/17/19/6-17/2017
Name Thorne	- Pale de Buloga	44205 Diskups whatever
needs (eMoSS	Lafturges on du Continue et du Cologne margochine / IIII	TANK PERSENCE TERRET
WOMEN IN THE	Hitle de Gyotin er Je-umsteringer	Milit Genéeskig e- Astholique; gynhowede mêskri
	Service de Cynecologia Cauciu que / Ingalia de Heateste no	Option ( Option 100) a villately time
Programme Extric	- PAN de Chinagie mod ki-tochie, ber chalogie et Dermaiologie	WEGS. Carregon-Vandrehousele
	- Sendon de Committalogie ) Hâstral CM	
LERM TO DWING	· Pále de Bulga	42.00 Apatareit et entelages patiellagrappe
-20-20112/2000 CT	Service de Parlicioque / 1000 tal de martigagne	TISSAGE SOMYTTHE AND ITEM WHOLESOOF !
CATE Asset Characteries	Pâle de Carry de destigan necesatructrico el entretus, Carry de registro	\$5.00 Congressante latin est construction
	Facility, 140 photogeral Computatory	
	Service de Clerurgia Pisategue et Manéllo fac de Pitaglial Chris	AMMONIO WALESTON AND AND AND AND AND AND AND AND AND AN
M SHET DUTHE	- Principality	MANUS MOUNTS PROPERTY.
emember	- Laterator de d'Hécratoring e triplographe (Hépital de Harraghier et Aux	Type crome : classekguel
HAN MOUTOL-CARNA	· Pale da Dichoge	24.03 District of modeling the devotas portrict
ry, accominen	The anti-state of the transposition of the particular (1900) security factors	et de la reproduction (critico titrico) que)
H.L.Ell, MAD	- Pile de Beloge	47.0% Caresigne (extrambinanticul
	Laborato ne de Diegoscito, garriagos / Novem Highlat Carl	
serve will nery wethoday.	+ Differ the Santiff published sent and mount	#HB2 : //ederlifes.es/Same NV Travel/(200100)
	- Sendry de Octobragie profestionnelle et de Welschreite du towal / et /	-tWqim)
PERCECE IL ELMAN	Patricia trakegor	44.01. Bioliere at biebige traffen eine
SECURE PROPERTY.	Calabata ne da Biachères et unéagie replicable su fit 🐔	THE STREET OF THE STREET
PEAT Managing	. Pale de Baloge	48,02 Bereifelige attreverses
SOSCI TALIFOTOS SE	Laborato ny de Paramongo et de Mycongo manduta (FTM III.S.	NESSAN ELEMENTS (CASA CASA CASA CASA CASA CASA CASA CA
Same (100 married)	+04w de Hickopk	a) no illeeding Somon tin retrief
	- I shown on the transporter greening of Amil.	
FOR Facul	+ Bile I I mayor o	45.02 Fadalogs of trage of red are
	Unité de transcription que la terromagnitad la limitad de l'auteur en a	Justion Christian)
Him TOTTON WAAA	- Arie is Brisqu	AT IN Considere Communication
And the Control of the Control	Carrier de Garattique Machade Crispital de Reviente na	AND COMPANY OF THE PARTY OF THE
(MISSSTATE)	+ (Mwite Millingle)	AS AT THE PRINT : Besterfuleple-strategy (Transplyte)
	-matter) shoretane) in named alogo i (MM III is or excite)	
HING HIDCSON, EVIC HINGSON	+ Dily le Belogie	47,00 (entrarrabagin foption liveling com)
	— I stooms in 43 mountains of a Makinglique / Normel Witchel Chill.	
Herm FESC Calladia	· Water de Michago	43.01. Serriparus al tradecine rudial le
	Calanda re-da Bactinia et Chilagie tradicale re t fi 🖫	
	Samue in Chringia (15ME	
Mare DCD Measures	F Malo de Nadra ceta Granzantos	#4.02 Prestogn enten dimoni
	Service de Physiologie et embergiero (entretare las / 1810)	1-2-1-21
CHAIR SHEET OF AN	+ Ditle de Mongle	salam. Alartitisch et tillstegle meilenzabe
	- I shoom in de leuchinde en livitatio prelimité de l'écolo en l'écolo	Station Manighted
HTHE FOLLAND DUDING	· Palacide Backegae	ATUL Hümatalogle; baralyasın
	calibratore d'Herratorique le alogrape / Highte du Hautagne re	Topse snove (herralologie)
Carried States of the Control of the		At Mr. Sout shops
New TORKECT Chadren	r Rule Tulia el Cou	
Here SURVEY Chadren	Service de Recru ogle : Dieté de Padoutopie du Service (f. 165	Many - Control
F0084487454007II	0.08523005030474	as as minutengy manage
F.COSERSTER (00.71)	Service de Neutro ugla : Unità de Pedintopia du Symmet / IKC	95.00 Paradicings or manaciple (arriver biologistus)
F.COSERSTER (00.71)	Service de Neuro egle : (heté de Padintagia du Symmet) (165 +05 % de Nickoja)	24.100 - 1.00 (1.0
Manu 2002 CAT Chadasa'a Serve Salitic Califor Serve Salitic Califor	Service de heura cyle : Deté de Padoduție du Svenent (195 + Din de Hologie - Laboratio de l'obstituingle et de Alychagie médiciel (1966)	24.100 - 1.00 (1.0

HDM of Prinome:	o,	Service tropitalism so testitut ) Laculatius	3000	section du Conseil Mational dus Maire milita
SC MANNEY PERSON		- Pite in Gringle - Internal (Japanessins) or Gentlefeldings / If Market et Schaff	45.01	(tytten : matteriologie strategie (Herogly, e)
Here SSEE Margare		Princia Technique     Laboratore de Groboque i Hibital de Hazzagoere	41.01	Sectionalogie Virologie : Sectional Expellation Option: Astronomy (- Virologie
Hos cause chryslife		<ul> <li>of to so reducing interest, the materiality is, near than, and active energy, published in the materiality.</li> <li>Derives on the materiality (Herrish the Neutroborne).</li> </ul>	30.01	mturperolugie
мта (и малистила (mBa)		OSto to violegie     Institut (pasietnorio) de sociáriologie / Prierros et Sociátil	44.01	(grico : Marchiningle-Vocante (Diologicus)
tal ida Bairta		Prie se Parrelagie Managrase     Service de Physiologie et aughandia in fanctionnelles (1976)	84.00	Shakitajie jujenin dinuud
ene avas verte		- offin militar-chinogica de tédigaria - service co Offingio e éstantique / edyltal de assumplemo	3419	(Magis Infanils
THE SHE AND		Prior de Biologie     Reporte de Biologie de la Regrossamison ( Chico-Schilligheile)	24.00	Madage et estarine du 159/etapperant et 150 (e. opraticitat (carrol Malophie)
WINGON		PSN de diologia     Auber atore d'interessing la Pietropone - Ripriel de Peutes jerre	47,01	Michaelogie, Translus en Bellen Hertafologie Mologique
HTH WE WHITE WATER		+ otio se kielegin + Caborsnako de eksilogio eHEpitot (Inil	45.01	inachirlologi e-Albeingle ; Hygiline Hospitalilar ; Option contributogi e-Albeinglia cologique
Here VIII WID Out #		PER in Britiste     Have the forcettabage style begin right modernia.) (The interest flag.)	41.00	, Personaling le se mycologie (leptum biompique)
ини Ли (КОНГ АНМИ) Пр. Минганиция		- 956 Wilder-Chicagos de técleros - Separa de Africa (a ) à -April de -paneixeme	VATO	DAIL DAIL DAIL DAIL DAIL DAIL DAIL DAIL
ZOLL Julivey		Phile de Battalagie Harrandus     Revite de Physiologie et Miggiorendus facciliernelles (140)	##.fd	Prysidigle (sprins discuss)

	D2 - PHOFESSIONS DES ONNERSITÉS (Moncoppar	16540	t)
Av (KS)(All (Detectato 2002).	Laboratorie al Establemologie (sei Sciences de la Via et de le Santé (25595) Paritorial Raumonde Portugaçõese	1995	Aphilemetryle - (Americ des relatives et des Formégique

#### 83 - MATTRES DE CON-ÉRENCES DES UNIVERSITÉS (mandappartemant) NAME OF ADDRESS EASING ENDS 4998 7557 - Equipa MIL / Faculté de Médochia Search arket м, ил. инверии жалым/Туре Automotive / nachogaptives / Appropriative contin 100 MOURPHISCORY. MY MESSEL WILL appointment of trainformologic data salamage by to violes do to take (125 vib.) anicom stagle - reporte des sciencias et ess 22. mettur d'Animonnia Pothologique FEDRIQUES MY. CAMPLE FROM state-main trey - squipe east / a count its indirected Meurelteres animateriale of Epistemologie des Sciences de le Velet de la Santé (1856) Egisternelage - Howeverdes existing or the MITTER MEAL IS CHIE 72. parlitus of Agracultura Defination case ediarateira d'Epistèrasisque sea Griancea de la Melec ap la Carriè (La Nel) White SCARROW SWITTERS letitempingia admire des schries et des perthat of sourceole (witering) suefarttilgen. laboratorie d'Espatieralisque des Saismande (et le Meier de le Berté (LESE)) Epiteline legie - House das atlantas et das Pring THERMAL MARIETY section of Approximate Producting pain resknitanisky in – Haroline dest padynami yst dest NO MAGNETICE HOLDERS woodmake displatementale pur schender de lie Meuri de in santé Sasiniè mitten d'animorale larbajogicus hathelques MI EMMERIANA usboratorie d'Epistérratogie des Sistenans de la Vie et de la Sainté (12595) Episterrafagio - Historio das Sciences en das mutitut d'Assocrés Pathologique fammyası.

#### C - ENSIGNANTE ASSOCIÉS DE MÉDECIME GÉNÉBALE.

#### CL-PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉRÉRALE (mi-temps)

Den Aus, Delekt Calme
de den Gebek man-int
den Aus, Delek man-int
den Aus, Delek man delek meter
de den Gebek delekten
de den Aussiehend Geben

#### C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

OF DAMES AND THE

#### CS - MAITIRES DE COMPÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDISONE GÉRÉRALE (INI-MINUS)

Dre DELECTUR COLOR CITOMOLISM APPEIRE CITAGOLISMON EQUAL CITAGOLISMON APPEIRO EDUCACH CITAGOLISMON APPEIRO EDUCACH CITAGOLISMON APPEIR

#### E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES.

Di ASTRUC Datriey colo	<ul> <li>- Mille médico-dynamytica ou Médiquiée</li> <li>- service de adominarian pédiatrique spécialiste en de survei tende continue / +u/</li> </ul>
г.: <b>т.мкори</b> марти	<ul> <li>- itāle anceksēja ir dalīga chirurgikara ar strāmatalagāja ekeprām stakontagie ielātismie i iklaitis.</li> </ul>
Were Dru SOURSELF Detection	Pale de Prantage: plantaciónge     Servica de Martinación sia liberten r neuvel tròpica dell'
DY HAROLET RAVIES	<ul> <li>Yelo de Califalita</li> <li>Serviça de Soira de Suita de Lungue purde al d'Adbergenierr gélitatique (la rivac / la bertaca</li> </ul>
OF (EFERMED Moreon)	- Pale to Special this Admittation - Optimization or - Tryphology (SMC) Service des Malacine infactivities et 1s optimization (Maurel - Aptival Chit
Cr NSAMI Sabriel	- Tible de Seroe Poblègne en Seroe austrancé Serona de Seroe Poblègne - (CDF) i dipital CNF
Merie Greater of Flore	<ul> <li>Adde im Special Hea Weeklanden Ophramichtigen legische (Sectional)</li> <li>auf De</li> </ul>
ne-research (False)	- Mile of Gyrécologie et d'obrétateur - Servico de Synécologie dissistration (1990)
Control tower	- Atle Graf allule prophision - Cartalongueja / NATI - 11.4 (nati d'antagn - Centre de Salacule ) infection par Mikk / Mancel Hitpite Cell
MOCUTE TONOR CUE TEAL UPDAY	e lijke commune - Service de Calvangie Stypische i Wightei die Haumesleiche
weene universalishi	- rille se synössingle statabenfrésse - lanne Chian nikligip estaket (sec
Di 70 BY ARCY CAME	<ul> <li>Polis Mediçor di monglical dis Passion No.</li> <li>Servico des limportus Médico Chi anglicano pódicimicas / mágnaticos materipleme.</li> </ul>
MWATER WESS WITH	- Tile Wignicks - ENWETT - Milliochia Unerson al Mignifration - Sport

#### F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

is also desirt and exist transition (b) (matrix)).

Copyrigity from a (acceptance on attransport reconstitutes).

WANDEL wer Land a Commercia obtratagle enablitation en melbentral

#### is prior trade one (See regisembles 3076 etc.25 entit 2023)

mujutos see-vierra (pende de l'anhaiogic)
conscionan amie. (vantel es infectiones en migrame)
(parties anno logo flume)
(parties manie) (bloys for la slogigam)
(conscionante) (bloys for la slogigam)
(conscionante) (bloys for minoritalism en en amida)
(conscionante) (bloys for minoritalism en amida)

#### n peur mais eus (Zer septembre 2922 eu 33 coût 2024)

Depth Also (Febboard as a with interfel)
DEPTH ST. Herrs (Americally specific attention of the grade)
LEPSH COTT Beauty Jernstein (Americally St. 1998)
Depth Secretary Chinage to combined

o peur mais aux (her septembre 2022au at soit 2009). Over ((1606-2006en (her mangle)

#### F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

With the control of t

#### F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÀ

Re-D-WANDER DOTH NAME	(2019-2020)
an well expect	time-remove
PETASO NODES Q	(2014-000)
Se toda-6 accorde	(540.4+5050)
pr www.ma.ii.armibe	\$100,0-100,00
er see acques	\$101,045,000.00
PROJECTION OF THE PROPERTY OF	(2000-0000)

#### G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

spices educat libbing a signer (at 1 place). Parts (Parts of part) (Parts of the contract o Permit have your beauty that with ENDOGRAME FIRE INSURING FAT ENGINEE FALLOWS Depleted and Literate part is with stopped (DLOCC). and the control of the state of evening Way (makehal) from te e part Matel Degree rengine of first state Part Constitution (and be received by the state). BLCC+ Filling Sedictories + 84,1000 STREET DOWNERS WAY THE MARKET A CHARGE All hist Plants Facility add velocity ntegyr www.homourka.a/ataw.m enterest (miles they exply interes A SCHOOL SCHOOL SERVICE STREET, STREET Linguage General Schler, 1000. Like Film Barts Feder red father fortungs Contraction, where the education of farthers through you can di-CORREST -- THE PROPERTY OF THE PARTY PRINCE PROPERTY OF PARKING A J. P. 19 ... response to each procedure of the state of COLLY Jerseleid to Disgrard: gardined , Canada DALLAGER Lacous (Otherste gentes in / Ot. 15.15) hisport real-materiate eigh-relaction in their the state are only to whole you from the processing the book only by a month of a medicing for the tra-CHITCHASS, was quite found another a consul-DESCRIPTION SANTON PROPERTY OF SANTON ELC., Stemard Retains Gente - goatstofel i F., in Ja remarks as foot too a track at the exstatistics and the production of the sentences NOT UNKNOWN PRODUCT PRODUCT CONTRACTOR OF THE PARTY. reported the regardingle of the other of the course Hippopole Pechal Peldigate / Co. LL. LLD PLANEAT JICE and Sphilatery right I E ... JAJA Exercised Deposit governor visiting of Len en his Part in ant or in Course and Jon anna. mornische Wille (Chemater voll and John B. CALIFORNIA SATES SHOW SHOW BOOK BOOK TO A SALES OF

STATE THE STATE AND ADDRESS OF THE PARTY. THE SHALL PRINTED BY LANGUAGE SPECIFICATION. TARREST HAVE A DOLL FOR HOLDING A PICTURE IEW Man Hart (Kellumb) Fall (2001) CONSIDER OF BUILDING PROPERTY OF THE CONTROL SHOOT DOMESTIC PROPERTY OF FREE Best of the bottom or a convert, to pain. the market of Section of the reduction of the Making interfered (Sciences) / (New York) Mercan Profite Problems separation as an Personal Debring Neurology 1704,00,00 PARTICIAN ENGINEER PROPERTY AND ADDRESS OF A COLUMN earn company of the board being in bloom of the earn Neith Contraction (New Arts.) promote the philosophy opening / extrant PD/DI Herry I Farmitistique Informatique ved 11 3000 10 Web'ck two farmith ugw/encha. PESSAGE Jane Harty Care hand of 7 or \$4.50 speaks for a half-an and the fact that all the co TERRETORN DESIGNATION OF CHICAGO PARTY state and previous there exists a library for them. NATE & Within Commitmental Company of treates and a fight in its firm a reducted of the state of expense of home expenses in with the tenth of the population of the tenth of the tent tracettings (things sports) / no raise with the first that the state of the state o and the presentable of the disposements in all the con-SHALLER SANTENONING INTO SELECTION. SUPPLIES AND CONTRACTOR OF PERSONS AND ARREST PROPERTY. Married of things are strong of the Western Day Surviview - Tird-man I than in K-MARCH Sent and Inches of the Contract SCHOOLS Server ! Auctorophysical / CLD A.L. tack here between a surrelative ask as STANJANE CALCULATION STANJANIAN productioned at the production. pint the er de wines / Interes Plane William Herryalte Minaratel (#1200.12) Plants Savie Selection Printer? \$456.00. (D) Caree Surfeither Parties visiting / Parties meet to discount // distant elementaria in ger totale des planes en conservant que en elemente de la conerrord is a recognitive particle and further to marks out West the temperature of the same wildenen Veraftere de terretant contact. wilk hards (Chinargia et al. Ber Nedale) Fill Lock III.

estamente Began (Contrata

of transactions (March 27)

MANTENANTA Francis Substant W/700.00 EV

#### Litzerite Det achressen

Part Car and the register to the many their many of the Constant and Carting Till the Carting St. Cart. Cart

HARTMAN VINNEASTAINES DE STRAGGERRAG BRIST:

net Macentelipila Caffe', eller de l'erprod-fit dins es sotti mischargen dins trè, dit be el et di

- or Migrockfold, ", there is the end by the are are other ment augmented for the little than the end

- 47 milyelistat its adaptavory. Service decision - 1927 all - 19 access to be less of Johnson - 1761 (1928) 17 bit 10

Makeline to teleproperation in the immediate of a Child Street purposed on TM in bit at 122 Street

Allgorated Disserts, materials - Child Street, - 18 - Cash - St. A.

INCOMES TRANSPORTER

segmentation on the Contract

ANTO John San United by Joseph St.

and appointment of the line.

east encodes introduced more /orders

stern from a year or particularly for the re-

#26 years 12 Surple or purpodous? OLOS XII.

annen gemein begreich geber ein.

a term or produce personal in consequence in him of the part and the

was the of part of a regulation of the title of fattering

(Mess-miller de Construige of Salaring : 67 mail 6 bert Greene - 6760 breaking - 18.; 64 av 2007 67

CHOICE THE CONTRACT CONTRACT OF CONTRACT CONTRAC COLU, - Training to a provide groups of the lower. The province manages - NO. The Print Black of the Colon C

BUILT PLANTAGE OF THE COLUMN TO A SECRET THE COLUMN TO A SECRET THE SECRET OF THE COLUMN TO A SE

Hitz - minter un intertaine de Madagorido Diemandeau - C-, de Grandong et UCCAM-Wildon pour le Laurbe des Californieses des Californieses

Statement erwane West Strate pyrister

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

Marshor Oliver divit, Conservateur:

LA PACCI, TÉ A ARRETT QUE LES OPRIGNES ÉMISES DANS LES DISSIPATATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES. DOWNAT ETHE CONSIDEREE COMME PROPERT A LEWIS AUTEURS OF GUTELLE H'ENTERD NI LEE APPROUVER, NI LEE IMPROUVER

#### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

#### REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Hansmann, merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Merci pour vos enseignements, votre gentillesse et votre soutien.

Au Docteur François Danion, merci d'avoir dirigé cette thèse. Merci pour ta disponibilité, tes remarques toujours justes et ton soutien. Je suis fière d'avoir effectué ce travail avec toi. Après avoir assisté à mes débuts d'interne, la boucle est bouclée. Merci pour tout ce que tu m'as appris.

Au Docteur Thierry Artzner, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour tes enseignements, médicaux mais aussi non médicaux, et merci de former le plus beau couple des HUS avec Baptiste.

Au Professeur Herbrecht et au Docteur Bru, merci de m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Au Docteur François Lefebvre, merci pour la réalisation des analyses statistiques et votre regard expert sur la question.

\_\_\_\_

A toute l'équipe médicale du 2401, je suis heureuse d'avoir traversé la France il y a quatre ans pour devenir médecin à vos côtés. Je n'aurais pas pu rêver mieux. Votre pédagogie, vos connaissances, votre gentillesse et votre disponibilité sont un exemple.

Au Covid Squad: Yves-Jean, Antonin, Adrien, Charlotte, François, Yvon. Il n'y avait pas meilleure équipe pour commencer l'internat et encore moins pour vivre cette folle période. Je crois que le paquebot a gardé le cap.

Au Docteur Charlotte Kaeuffer, je suis ravie d'avoir effectué mon premier semestre à tes côtés. J'ai tant appris. Merci pour ta rigueur, ton empathie, ta bonne humeur, ta passion des synthèses et pour tes incroyables imitations (quelle affaire). Quand on me demande à quel médecin je voudrais ressembler plus tard, c'est toi que je cite.

Au Docteur Yvon Ruch, merci pour ta pédagogie, ton exigence bienveillante, ta gentillesse. J'ai beaucoup appris grâce à toi et suis heureuse d'avoir encore plusieurs années devant moi pour que cela continue.

Au Docteur Baptiste Hoellinger, enfin plutôt à mon ami Baptiste, merci beaucoup pour ce semestre rempli de presque autant de rire que d'apprentissage. Tes connaissances sont infinies, merci pour ta gentillesse et ton soutien.

A tous les autres médecins qui par leurs enseignements, leur façon de voir la médecine et la vie, ont enrichi mon internat et avec qui ce fut un plaisir de travailler. Une pensée particulière pour Nicolas Lefebvre, Axel Ursenbach, Olivier Hinschberger, Anne-Florence Dureau, Mathieu Baldacini, Elise Toussaint, Iliès Benotmane.

A tous mes co-internes avec qui ce fut un bonheur de passer ces semestres.

Aux équipes paramédicales aux côtés desquelles j'ai aimé travailler et apprendre, particulièrement aux équipes du 2401 et d'hématologie.

-\_\_\_\_

A mes parents, mon frère et ma sœur, merci d'avoir été à mes côtés. Maman et papa, vous avez toujours œuvré pour que l'on puisse faire ce que l'on voulait, merci infiniment pour ça.

A ma marraine, je suis heureuse et fière d'être ta filleule. Merci d'être présente en ce jour particulier.

A mamie Douce-Douce, j'espère que tu es fière. Tu me manques.

\_\_\_\_\_

A Lauriane. Te savoir à mes côtés depuis maintenant presque 10 ans est un grand bonheur. Pour les indénombrables moments de joie, les 56 visionnages de Five, les balades à Cancale, les nuits en roulotte, les fous-rires, l'amour partagé de la douce vie biscuit, et bien plus encore, un merci infini.

A mes amis de Rennes, particulièrement Adèle G, Adèle H, Boubou, Charlotte, Jean, Lauriane, Mathou, Melbiche, Zineb. Votre présence, les footings, les légumes/saucisses au four, les soirées au Stanley, les parties de tarot, les fous-rires, les révisions entre Bruz, Lancieux et Guichen, et bien d'autres choses encore, ont rendu ces années de fac inoubliables et adouci cette année de M6.

A Marion, petit soleil. Il y a des rencontres qui changent une vie. Je suis si heureuse que nos chemins se soient croisés à Mumu. Ta douce énergie, ton ouverture au monde, ta présence solaire m'ont rendue meilleure. Merci d'être. Je veux continuer à entendre ton rire pour des années infinies.

A Laura. Il aura suffi d'un semestre, et surtout de l'ultime question « Raconte-moi ta vie depuis ta naissance », pour que tu deviennes une de mes plus proches amis. Tu es une de ceux qui me connaissent le mieux. Ton regard et ton écoute rendent la moindre chose intéressante et importante. J'espère que nos grandes discussions ne s'arrêteront jamais et que ce n'est que le début de nos voyages à vélo.

A Clara, Louis V, Louis B, Matttthieu. Vous êtes les premiers à avoir fait de Strasbourg ma (nouvelle) maison. Il suffit de peu pour que certains deviennent de grands amis, ici : une cigogne puis un poulet dans les Vosges. J'ai hâte aux futurs moments que l'on passera ensemble, que ce soit dans un bain nordique dans les Vosges, sur le balcon de Bettmeralp ou autour d'un plateau d'huîtres à Pléneuf, je sais qu'ils seront remplis de rires et de joie (et de tarot). Bonheur bonheur !

A Léa, ce fut un bonheur de passer ce dernier semestre à tes côtés, ton humour inégalable et ton rire inimitable n'y sont pas pour rien. Tes grandes qualités de médecin non plus, ton implication auprès des patients, ta gentillesse et ton empathie sont un exemple. Je suis heureuse que tu reviennes bientôt en Alsace : bières, vélo, mots fléchés, discussions littérature et jeux de mot seront au programme. Service plaisir !

A toutes les autres personnes qui ont rendu ou rendent la vie à Strasbourg encore un peu plus douce, notamment Gwen, Thomas, Clément et Axel les meilleurs coachs de tennis, Margaux, Elodie, Pauline et Marine.

\_\_\_\_\_

Enfin, merci à la Bretagne.

### **TABLE DES MATIERES**

TΔ	BLE D	ES ABREVIATIONS	19
IN	DEX D	ES TABLEAUX	20
IN	DEX D	ES FIGURES	22
l.	Pre	mière partie : Introduction	23
	A. 1	ransplantation hépatique	23
	1.	Généralités	
	2.	Indications à la transplantation hépatique	
	3.	Complications de la transplantation hépatique	
	4.	Focus sur la cirrhose	
	B. L	'aspergillose	
	1.	Physiopathologie	
	2.	Facteurs de risque d'aspergillose invasive	
	3.	Diagnostic de l'aspergillose invasive	
	4.	Traitement de l'aspergillose invasive	
	5.	Prophylaxie anti-Aspergillus	
	6.	Pronostic de l'aspergillose invasive	
	C. J	ustificatif de l'étude	48
II.	DE	JXIEME PARTIE : RESULTATS	49
	A. I	Natériels et méthodes	49
	1.	Schéma général	49
	2.	Objectifs	49
	3.	Identification des patients et recueil des informations	50
	4.	Données recueillies	
	5.	Ethique	
	6.	Analyse statistique	52
	B. E	tude cas-témoins – Facteurs de risque de faire une aspergillose invasive	
	1.	Population	
	2.	Caractéristiques démographiques, comorbidités	
	3.	Maladie hépatique ayant amené à la transplantation hépatique	
	4.	La transplantation hépatique	
	5. 6.	Prophylaxie antifongique  Survie des cas et des témoins à 3 mois et 1 an	
	7.	Analyse univariée des facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive	
	8.	Analyse multivariée des facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive	
	C. <i>A</i>	Aspergillose invasive post transplantation hépatique	75
	1.	Diagnostic selon les critères EORTC/MSGERC	
	2.	Les différentes formes d'aspergillose invasive et les organes atteints	75
	3.	Délai depuis la transplantation hépatique et focus sur les aspergilloses invasives survenues	s avant 3
	moi	s 77	
	4.	Focus sur les aspergilloses invasives chez les patients transplantés en contexte d'ACLF	
	5.	Immunosuppresseurs au moment de l'aspergillose invasive	
	6. 7	La clinique au diagnostic	
	7. °	La biologie au diagnostic	
	8. 9.	Les espèces aspergillaires identifiées Les marqueurs mycologiques	
	9. 10.	L'imagerie thoracique	
	11.	L'imagerie du système nerveux central	
	-	5 ,	

12.	Traitement de l'aspergillose invasive	87		
13.	Prophylaxie secondaire	91		
14.	Les co-infections fongiques	91		
15.	Statut de l'aspergillose invasive à 3 mois	93		
16.	Mortalité à 3 mois	94		
. F	acteurs pronostiques de mortalité	97		
1.	Analyse univariée des facteurs pronostiques			
2.	Analyse multivariée des facteurs pronostiques	101		
	DISCUSSION	102		
1.				
2.				
3.	Diagnostic d'aspergillose invasive			
4.	Facteurs de risque	105		
5.	Prophylaxie antifongique	110		
6.	Traitement de l'aspergillose invasive	115		
7.	Mortalité à 3 mois de l'aspergillose invasive	117		
8.	Facteurs pronostiques	118		
9.	Points forts	120		
10.	Limites	121		
11.	Perspectives	122		
CONCLUSION				
IOG	RADHIE	125		
	13. 14. 15. 16.  . F 1. 2. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11.	13. Prophylaxie secondaire  14. Les co-infections fongiques  15. Statut de l'aspergillose invasive à 3 mois  16. Mortalité à 3 mois  . Facteurs pronostiques de mortalité  1. Analyse univariée des facteurs pronostiques  2. Analyse multivariée des facteurs pronostiques  DISCUSSION  1. Prévalence de l'aspergillose invasive  2. Délai de survenue  3. Diagnostic d'aspergillose invasive  4. Facteurs de risque  5. Prophylaxie antifongique  6. Traitement de l'aspergillose invasive  7. Mortalité à 3 mois de l'aspergillose invasive  8. Facteurs pronostiques  9. Points forts  10. Limites  11. Perspectives		

#### **TABLE DES ABREVIATIONS**

AI: aspergillose invasive

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ASAT : aspartate aminotransférase

ALAT : alanine aminotransférase

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive

CGR : concentré de globules rouge

CMV: cytomégalovirus

CRP : protéine C réactive

HR: hazard ratio

HTA: hypertension artérielle

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IMC : index de masse corporelle

IRC: insuffisance rénale chronique

LBA: lavage broncho-alvéolaire

LCS: liquide cérébro-spinal

OR: odds ratio

PCR : réaction de polymérase en chaîne

PNN: polynucléaires neutrophiles

TOS: transplanté d'organe solide

TP: taux de prothrombine

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

### **INDEX DES TABLEAUX**

Tableau 1. Stades d'ACLF et définition	27
Tableau 2. Critères diagnostiques de l'aspergillose selon EORTC/MSGERG 2019 (25)	
(donnelly, cid, 2020)	40
Tableau 3. Nombre de transplantations hépatiques par centre entre 2007 et 2021	55
Tableau 4. Principales caractéristiques à l'inclusion	57
Tableau 5. Maladie hépatique ayant amené à la transplantation	59
Tableau 6. Indications de transplantation hépatique	60
Tableau 7. Transplantation en situation de décompensation aiguë sur chronique de cirrh	ose
	61
Tableau 8. Transplantation hépatique	63
Tableau 9. Molécules immunosuppressives utilisées	65
Tableau 10. Suites de la transplantation péri-hépatique	67
Tableau 11. Complications infectieuses dans l'année suivant la TH	69
Tableau 12. Prophylaxie antifongique	70
Tableau 13. Analyse univariée des facteurs de risque d'aspergillose invasive	71
Tableau 14. Analyse multivariée des facteurs de risque de présenter une aspergillose	
invasive	74
Tableau 15. Organes atteints par l'aspergillose invasive	77
Tableau 16. Comparaison selon le délai de survenue de l'aspergillose invasive	79
Tableau 17. Immunosuppresseurs au diagnostic d'aspergillose invasive	81
Tableau 18. Clinique au diagnostic d'aspergillose invasive	82
Tableau 19. Biologie au diagnostic d'aspergillose invasive	83
Tableau 20. Marqueurs mycologiques chez les cas	85
Tableau 21. Anomalies au scanner thoracique	86

Tableau 22. Modification du traitement immunosuppresseur	0
Tableau 23. Espèces responsables de co-infection fongique9	3
Tableau 24. Evolution à 3 mois9	4
Tableau 25. Décès à 3 mois selon la forme d'aspergillose invasive9	5
Tableau 26. Analyse univariée des facteurs pronostiques de mortalité significatifs9	7
Tableau 27. Analyse univariée des facteurs pronostiques de mortalité non significatifs9	8
Tableau 28. Analyse multivariée des facteurs pronostiques de mortalité à 3 mois10	1
Tableau 29. Etudes cas-témoins des infections fongiques invasives dont aspergillose invasive	Š
chez le transplanté d'organe solide dont hépatique, classées par ordre chronologique10	5

### **INDEX DES FIGURES**

Figure 1. Nombre de transplantations hépatiques par an en France	23
Figure 2. Centres de transplantation en France et leur nombre de TH en 2021	25
Figure 3. Répartition des indications à l'inscription sur liste d'attente de transplantation	
hépatique en France en 2021, données de l'Agence de la biomédecine	26
Figure 4. Répartition des cas dans les centres de transplantation hépatique	54
Figure 5. Survie des cas et des témoins à 90 jours	70
Figure 6. Survie des cas et des témoins à 365 jours	71
Figure 7. Diagnostic selon les critères EORTC/MSGERC	75
Figure 8. Répartition des formes d'aspergillose invasive	76
Figure 9. Répartition des formes d'aspergillose invasive chez les cas transplantés en situation	on
d'ACLF	80
Figure 10. Répartition des espèces d'Aspergillus isolées	84
Figure 11. Répartition des molécules antifongiques utilisées en première ligne	88
Figure 12. Traitement de première ligne : monothérapie ou association	89
Figure 13. Molécules utilisées en prophylaxie secondaire	91
Figure 14. Statut vital à 3 mois	94
Figure 15. Survie chez les cas à 3 mois du diagnostic d'aspergillose invasive	95
Figure 16. Survie chez les cas à 1 an du diagnostic d'aspergillose invasive	96

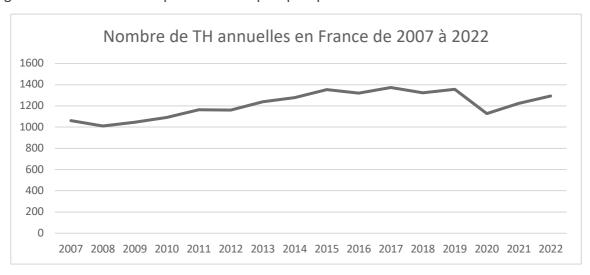
#### I. Première partie : Introduction

#### A. Transplantation hépatique

#### 1. Généralités

Depuis la première transplantation hépatique (TH) en 1963, la transplantation hépatique est devenue la deuxième plus fréquente greffe d'organe solide après la transplantation rénale. En 2021, en France, 1 225 TH ont été réalisées (dossier de presse ABM) dont 84 à Strasbourg, ce chiffre s'élève à 1 294 en 2022 (1). Globalement, en dehors de la pandémie COVID-19 où une baisse du nombre de TH a été constatée en 2020 (2), ce chiffre ne fait qu'augmenter au fil des années, les patients éligibles étant de plus en plus nombreux, malheureusement sans que l'offre de greffons n'augmente en parallèle. En 2017, il existait 2,4 candidats pour un greffon disponible (1).





En France, la répartition des greffons est régulée par l'Agence de la Biomédecine, basée sur le « Score Foie » national. Un tournant a eu lieu en 2007 avec l'intégration à ce score du score Model for End stage Liver Disease (MELD). Reposant sur l'INR, la bilirubine et la créatinine, il est le reflet de la mortalité à 3 mois. En parallèle, il existe des patients avec un score MELD bas mais présentant des situations médicales justifiant d'une priorisation, par exemple les ascites réfractaires, le syndrome hépato-pulmonaire, le syndrome de Budd-Chiari ou bien la polykystose hépato-rénale. Egalement, les transplantations hépatiques en superurgence, pour hépatite fulminante par exemple, dérogent à ce « Score Foie ».

Depuis 2014, l'Agence de la Biomédecine a mis en place un protocole de prélèvement d'organe sur donneurs décédés après arrêt circulatoire à la suite de la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques, correspondant à la catégorie III de la classification de Maastricht révisée en 2013. Cet élargissement des conditions de prélèvement d'organe a permis d'augmenter le nombre de greffons disponibles, mais représente une faible proportion des transplantations en France. Ainsi, en 2021 en France, 130 TH sur 1 225 ont été réalisées à partir de donneur décédé après arrêt circulatoire (1).

En France, 16 centres réalisent des TH chez l'adulte : Besançon, Bordeaux, Clermont-Ferrand, Clichy Beaujon, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille Conception, Montpellier, Nice, Paris Pitié-Salpêtrière, Rennes, Strasbourg, Toulouse, Tours et Villejuif Paul Brousse. Les centres de Bordeaux, Clermont-Ferrand, Lyon, Rennes et Strasbourg réalisent également des greffes pédiatriques, auxquels s'ajoutent Le Kremlin Bicêtre, Marseille Timone et Paris Necker.

AP(-02 - 131).

Rennes - 136\*

Iburs - 102

Besançon - 35

Clermont Ferrano - 13\*

Chromotoriller - 64

Montpellier - 64

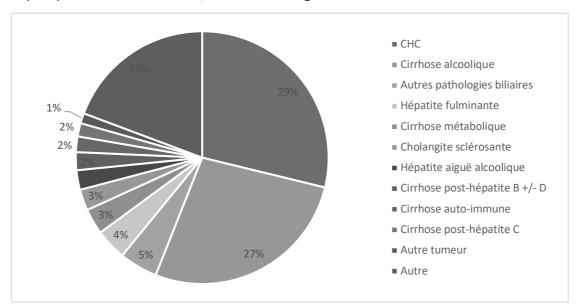
Figure 2. Centres de transplantation en France et leur nombre de TH en 2021

Pour les villes suivies d'un astérisque, le nombre de TH regroupe les transplantations adultes et pédiatriques.

#### 2. Indications à la transplantation hépatique

Dans le monde, l'hépatite C et le carcinome hépato-cellulaire constituent les deux principales indications de TH. En France, on retrouve en tête des indications le carcinome hépato-cellulaire (28,3 % des inscriptions en 2021) et la cirrhose alcoolique (24,9 % en 2021).

Figure 3. Répartition des indications à l'inscription sur liste d'attente de transplantation hépatique en France en 2021, données de l'Agence de la biomédecine



Pour certains patients, la TH représente la seule thérapeutique curative disponible. Elle est cependant grevée d'une importante mortalité, la survie à 1 an s'élève à 87,2 %, puis s'abaisse à 60,8 % à 10 ans (1).

a) Focus sur la transplantation hépatique pour décompensation aiguë sur chronique de cirrhose

La décompensation aiguë sur cirrhose, appelée couramment ACLF (Acute on Chronic Liver Failure en anglais), correspond à la dégradation aiguë de la cirrhose du patient, incluant une défaillance hépatique associée à une défaillance d'au moins un autre organe. En fonction de l'organe atteint et du nombre d'organe atteint, on peut différencier trois stades d'ACLF.

La survenue d'une ACLF alourdit le pronostic du malade, la mortalité à 28 jours sans transplantation hépatique varie entre 6 et 18 % pour l'ACLF-1 et entre 42 et 92 % pour les ACLF-2 et -3 (3).

Tableau 1. Stades d'ACLF et définition

	Défaillance rénale isolée
	OU
ACLF-1	Défaillance d'organe isolée (foie, coagulation, circulation, poumons)
	+ Créatinine entre 133 et 168 μmol/L
	Et/ou encéphalopathie hépatique grade 1 ou 2
ACLF-2	Deux défaillances d'organe
ACLF-3	Trois défaillances d'organe ou plus

D'après une étude rétrospective européenne menée entre 2018 et 2019 (4), parmi les 1 216 patients transplantés hépatiques pour décompensation de cirrhose, 19,2 % présentaient une ACLF, dont respectivement 24,8 %, 33,3 % et 41,9 % en ACLF-1, -2 ou -3. La proportion de patients en ACLF variait entre les pays européens. La survie globale à 1 an de la TH était de 80 %.

L'ACLF met en exergue le paradoxe de la transplantation : intérêt individuel de la TH versus intérêt collectif (5). A titre individuel, le bénéfice positif de la transplantation hépatique a été démontré. Cependant, le pronostic de ces patients étant moins bon, il peut faire questionner l'intérêt de la TH sur un plan plus collectif, particulièrement dans le cadre de

l'ACLF-3. Afin de pallier cela, plusieurs paramètres doivent rentrer en compte dans la discussion de transplantation hépatique chez ces patients, et permettent alors d'optimiser les résultats post-transplantation (5).

#### b) Deux situations particulières

La transplantation hépatique auxiliaire consiste en la mise en place d'un greffon entier ou partiel en conservant le foie natif. Celle-ci est réalisée chez des patients sévèrement malades, dans des situations d'hépatite aiguë après intoxication par exemple. Ces receveurs sont extrêmement sélectionnés. L'objectif, autant que possible, est de retirer le foie greffé une fois le foie natif guéri.

La transplantation de foie partiel, couramment appelée « split », correspond à la mise en place de la moitié d'un greffon, l'autre moitié allant chez un autre patient sur liste d'attente de TH. Le foie est le plus fréquemment partagé entre un adulte et un enfant.

Ces deux situations sont rares.

#### 3. Complications de la transplantation hépatique

#### a) Complications chirurgicales

Il existe de nombreuses complications à la TH. Nous pouvons tout d'abord citer les complications chirurgicales, au premier rang desquelles la thrombose de l'artère hépatique, rare mais grave, imposant parfois une re-transplantation hépatique (6).

La transplantation hépatique peut se solder également par des complications vasculaires autres ou par des complications biliaires : notamment sténose anastomotique, cholangite ischémique.

#### b) Complications immunologiques

Associées à ces complications chirurgicales, il existe des complications immunologiques, avec en tête le rejet aigu cellulaire, le rejet humoral étant une entité reconnue depuis récemment en transplantation hépatique (7). L'incidence du rejet aigu cellulaire en TH varie entre 10 et 30 % (8). En fonction de sa sévérité, la présence d'un rejet aigu cellulaire peut imposer la majoration du traitement immunosuppresseur : bolus de corticoïde par exemple, plus ou moins associé à une modification des molécules immunosuppressives. Dans le cadre de la TH, celles-ci sont principalement représentées par les inhibiteurs de la calcineurine : tacrolimus et ciclosporine et par les antimétabolites : mycophénolate mofétil, associées aux corticoïdes.

Ces immunosuppresseurs sont également à l'origine d'effets secondaires, par leurs toxicités propres, notamment néphrologiques et cardiovasculaires, mais également du fait de l'immunosuppression induite, exposant le patient aux complications néoplasiques ainsi qu'aux infections bactériennes, virales ou bien fongiques.

#### c) Complications infectieuses

Les complications infectieuses de la transplantation hépatique sont variées. Nous pouvons différencier trois périodes, exposant chacune à des complications différentes (9,10).

Dans le premier voire les 3 premiers mois post-transplantation, le risque infectieux repose principalement sur les infections nosocomiales, notamment à des germes multi-résistants, ainsi que sur les infections issues du receveur parmi lesquelles nous pouvons citer *Aspergillus spp.* et *Pseudomonas aeruginosa*. Il existe également plus rarement des infections à des germes issus du donneur telles que *Herpes simplex* virus (HSV) ou *Cryptococcus neoformans*.

Entre 1 et 6 mois post-transplantation, les complications virales sont les plus fréquentes, au premier rang desquelles l'infection à cytomégalovirus (CMV) survenant entre 8 et 65 % des patients selon si le receveur est immunisé ou non (11), associées au risque de pneumocystose. Ce risque est actuellement diminué du fait de l'utilisation de prophylaxie universelle contre ces deux germes. Entre 3 et 6 mois, les infections représentent la première cause de décès (12).

Après 6 mois, le panel infectieux est large. Le patient est exposé tant aux infections communautaires qu'aux infections de l'immunodéprimé : infections fongiques, infections virales, ...

Concernant le risque d'infection fongique invasive, le réseau de surveillance américain des infections chez le transplanté (13) a rapporté une incidence à 1 an s'élevant à 4,7 % chez le transplanté hépatique. Soixante-huit pour cent des infections correspondaient à une candidose invasive et 11 % à une aspergillose invasive (AI).

#### 4. Focus sur la cirrhose

Dans le cadre de la transplantation hépatique, le risque infectieux peut être majoré par la présence d'une cirrhose.

En France, les principales causes de cirrhose sont l'exogénose chronique, la stéatose hépatique non alcoolique, l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

La cirrhose résulte à elle seule en un état d'immunodépression, via deux mécanismes principaux : immunodéficience et inflammation systémique chronique, à travers des atteintes de l'immunité tant innée que adaptative.

Tout d'abord, la fibrose ainsi que la constitution de shunts porto-systémiques réduisent la clairance des microorganismes, notamment via la diminution en nombre des cellules de Kupffer, qui sont les macrophages des hépatocytes, et l'altération du système réticulo-endothélial hépatique (14).

Ensuite, la cirrhose altère quantitativement et qualitativement les cellules de l'immunité (14) :

- Polynucléaires neutrophiles (PNN): diminution de leur nombre par séquestration splénique, altération de leur capacité de phagocytose, diminution de leur chimiotactisme.
- Monocytes: augmentation en nombre mais altération de leur capacité de phagocytose
   et persistance d'un état d'activation qui s'accompagne d'un coût énergétique
   cellulaire, ainsi les capacités de phagocytose et chimiotactisme sont affaiblies.

- Cellules NK : diminution de leur nombre, altération de leur réponse aux cytokines.
- Lymphocytes B: diminution de leur nombre, altération de leur fonction mémoire, persistance d'un état d'activation.
- Lymphocytes T : diminution de leur nombre, principalement des lymphocytes T helper
   et cytotoxiques, persistance d'un état d'activation.

Il existe également un déficit de production protéique hépatique diminuant les capacités d'opsonisation par le complément.

Par ailleurs, la cirrhose est responsable d'une inflammation intestinale au niveau du tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Ainsi, la barrière intestinale est déficiente, majorant la translocation bactérienne, alors responsable d'une activation du système immunitaire, perpétuant alors un cercle vicieux. Les cellules immunitaires intestinales joueraient également un rôle dans la production de peptide antimicrobien, rôle altéré dans ce contexte.

Cet état d'inflammation chronique se retrouve également au niveau systémique, secondaire à :

- Une stimulation répétée des cellules immunitaires par les bactéries et les motifs moléculaires associés aux dégâts secondaires à la dégradation des cellules hépatiques ;
- Une majoration du burst oxydatif des PNN;
- La production de cytokines pro-inflammatoires : TNF  $\alpha$ , récepteurs solubles du TNF  $\alpha$ , Il 6, Interferon  $\gamma$ , ...

De plus, l'inflammation chronique serait responsable à un stade tardif de la cirrhose d'une immunotolérance, notamment via un défaut de production d'Il 10 et une absence de rétrocontrôle après stimulation des TLR4. Il existerait également un épuisement des lymphocytes B à la suite des stimulations antigéniques répétées.

Deux phénotypes immunitaires ont été extraits de ceci : le premier pro-inflammatoire et le second immunodéficient, qui répondent à une dynamique dépendant du stade de la cirrhose. Dans le cadre d'une cirrhose compensée, le patient présente un état pro-inflammatoire. A l'opposé, a été décrit dans les décompensations aiguës sur chroniques, un état de paralysie immunitaire, semblable à celui présent dans le sepsis.

Ainsi, le patient transplanté hépatique se retrouve fortement exposé au risque infectieux et notamment au risque fongique. Nous allons nous intéresser spécifiquement à l'infection invasive par *Aspergillus*.

#### B. L'aspergillose

Aspergillus spp. est un champignon filamenteux ubiquitaire responsable d'infection exogène. Il est présent dans l'environnement sous forme de spores, appelées conidies, que l'homme inhale de façon quotidienne. Il ne sera responsable d'infections invasives que chez le patient immunodéprimé.

#### 1. Physiopathologie

La première ligne de défense immunitaire est le tapis bronchique muco-ciliaire qui va expulser les spores. Les conidies qui parviennent à passer cette barrière atteignent alors les bronches plus distales puis les alvéoles, elles peuvent alors s'y transformer en hyphes (15).

Ensuite, les macrophages alvéolaires phagocytent les conidies d'Aspergillus tandis que les cellules épithéliales bronchiques et les macrophages recrutent par chimiotactisme les cellules de l'immunité innée (16).

En premier lieu, les PNN ont une action fongicide ou fongistatique via plusieurs mécanismes :

- la production d'espèces réactives de l'oxygène,
- la production de peptide antimicrobien qui va former des pores dans la paroi du champignon,
- la production de lactoferrine qui chélate le fer, ce qui va empêcher la germination du champignon,
- la NETose qui correspond à une extension de leur cytoplasme piégeant les spores.

En parallèle, les cellules NK sécrètent des perforines et granzymes qui vont respectivement former des pores dans la paroi du champignon puis le détruire.

Par ailleurs, en opsonisant les spores et les hyphes, le complément a une action fongistatique mais également fongicide via la présentation aux cellules immunitaires.

Enfin, les lymphocytes T et B, principaux représentants de l'immunité adaptative, jouent également un rôle essentiel dans la défense de l'hôte. Après présentation des antigènes fongiques, et en fonction de celle-ci, la réponse immune se polarise vers différentes voies. Alors que Th1 augmente la phagocytose, Th 17 va accroître le recrutement des PNN. Th2 et Th9 sont quant à elles deux voies pro-inflammatoires.

Dans la plupart des cas, le système immunitaire est compétent et élimine l'Aspergillus.

En cas d'immunodépression, le champignon n'est pas éliminé. Les hyphes capables d'angio-invasion vont pénétrer au-delà du système respiratoire et pouvoir disséminer aux différents organes, constituant alors une aspergillose invasive. Le spectre d'atteintes est large, de l'aspergillose pulmonaire invasive à l'infection du système nerveux central, en passant par l'infection abdominale profonde. Le type d'atteinte varie selon le type et la profondeur de l'immunodépression.

Les espèces d'Aspergillus les plus fréquemment impliquées dans des pathologies invasives en Europe et aux Etats-Unis sont Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus niger et Aspergillus terreus (13,17).

#### 2. Facteurs de risque d'aspergillose invasive

De nombreux facteurs de risque d'aspergillose invasive ont été décrits.

Les plus anciennement reconnus sont représentés par :

- la neutropénie, le risque augmentant avec la durée de celle-ci, principalement à partir de J10,
- l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, notamment lorsqu'elle est compliquée d'une maladie du greffon contre l'hôte, où les patients associent notamment le risque induit par la neutropénie et par les molécules immunosuppressives. L'incidence s'élève à 8,1 % dans l'étude de registre européenne SAIF (18),
- les hémopathies autres (leucémie aiguë, lymphoprolifération, ...),
- la corticothérapie.

#### Nous pouvons également retenir :

- les maladies systémiques auto-immunes ou auto-inflammatoires qui pour certaines imposent l'utilisation d'immunosuppresseurs,
- l'infection par le VIH,
- les déficits immunitaires tels que la granulomatose septique chronique (GSC), le déficit en STAT-3 ou bien le déficit en CARD-9,
- les grands brûlés chez qui la barrière cutanée est altérée et représente une porte d'entrée pour Aspergillus.

A cette liste, s'ajoutent désormais des situations médicales considérées comme des facteurs de risque émergents (19,20) :

- les lymphoproliférations,
- les patients diabétiques,
- les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive,
- les infections respiratoires par le virus de la grippe Influenza ou par le SARS-CoV-2,
   constituant alors respectivement une IAPA ou une CAPA: Influenza ou Covid-19
   Associated Pulmonary Aspergillosis,
- le sepsis en réanimation, à l'origine d'une immunoparalysie,
- la dénutrition.

#### a) Aspergillose invasive en transplantation d'organe solide

La transplantation d'organe solide représente également un facteur de risque reconnu.

Dans une étude rétrospective observationnelle cas-témoin entre 2008 et 2014, l'équipe suisse de Neofytos a constaté une incidence de l'aspergillose invasive de 8,3 % pour les transplantés pulmonaires, 7,1 % pour les transplantés cardiaques, 1,3 % pour les transplantés rénaux et 1,2% pour les transplantés hépatiques (21). Ils ont pu établir des facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive : l'insuffisance rénale, la reprise chirurgicale et la survenue d'une infection virale ou bactérienne.

Une étude cas-témoin espagnole publiée en 2005 (22) a recensé 156 cas d'aspergillose invasive dans les suites d'une transplantation d'organe solide. Dans 57 % des cas, l'aspergillose invasive survenait dans les trois premiers mois. Les facteurs de risque de présenter une

aspergillose invasive étaient alors une période post-opératoire compliquée, des infections bactériennes répétées, la survenue d'une maladie à CMV, l'insuffisance rénale et la nécessité d'une épuration extra-rénale. Dans les 43 % d'Al survenant après trois mois, les patients étaient plus âgés, plus immunodéprimés du fait d'un rejet ou d'une dysfonction de greffon et présentaient une insuffisance rénale chronique.

Concernant la transplantation hépatique, une équipe australienne a réalisé une étude rétrospective observationnelle entre 2005 et 2015 recensant 28 cas d'infection fongique, incluant principalement des candidoses, des aspergilloses et des cryptococcoses (23). En s'intéressant plus précisément à l'aspergillose invasive, la re-transplantation, la reprise chirurgicale, l'épuration extra-rénale, l'hépatite fulminante aiguë et un score MELD supérieur à 30 étaient identifiés comme facteurs de risque de développer une aspergillose invasive.

Il existe cependant peu d'étude s'intéressant spécifiquement à la survenue d'une aspergillose invasive dans les suites d'une TH.

## b) Aspergillose invasive et hépatopathie

La cirrhose comme abordée précédemment mais également les hépatites aiguës constituent un facteur de risque d'AI.

En 2011, Falcone décrit dans une revue de la littérature 74 cas d'aspergillose invasive avec hépatopathie sous-jacente. Quarante-huit pour cent des patients présentaient une cirrhose avancée, 44% une hépatite aiguë et presque 6% une hépatite alcoolique aiguë (HAA).

Il est intéressant de noter que 58,3% des patients recevaient également une corticothérapie (24). Des résultats similaires ont été rapportés dans une revue de la littérature de 43 patients hépatopathes et présentant une aspergillose invasive (25).

Le lien entre aspergillose invasive et HAA a également été rapporté dans une étude rétrospective belge, sur 94 patients présentant une HAA, 15 ont développé une aspergillose invasive, dont 6 infections prouvées et 8 probables (26). Un score MELD supérieur ou égal à 24 et l'hospitalisation en réanimation constituaient des facteurs de risque indépendants de présenter une AI.

## 3. Diagnostic de l'aspergillose invasive

Le diagnostic de l'aspergillose invasive repose sur l'association de critères d'hôte, de critères cliniques et de critères microbiologiques. Les groupes EORTC European Organization for Research and Treatment et MSG Mycosis Study Group ont établi une définition, publiée pour la première fois en 2002 et révisée pour la dernière fois en 2019 (27).

Trois catégories de diagnostics ont été différenciées : aspergillose invasive possible, probable ou prouvée, répondant à l'association plus ou moins complète de critères d'hôte, radio-cliniques et microbiologiques.

Tableau 2. Critères diagnostiques de l'aspergillose selon EORTC/MSGERG 2019 (27)

	Aspergillose possible	Aspergillose probable	Aspergillose prouvée		
	Neutropénie récente >	10 jours (PNN < 500 / m	m3)		
Critères d'hôte	Hémopathie maligne				
	Allogreffe de cellules so	ouches hématopoïétique	S		
	Transplantation d'organe solide				
	Corticothérapie prolor	ngée <u>&gt;</u> 0,3 mg/kg, <u>&gt;</u> 3	semaines dans les 60		
	derniers jours				
	Immunosuppresseurs	T tels que : anti-calcine	urines, anti-TNF alpha,		
	anticorps monoclonaux	anti-lymphocytes dans l	es derniers 90 jours		
	Immunosuppresseurs E	3 tels que : inhibiteurs de	Bruton tyrosine kinase		
	Immunodéficiences co	ngénitales sévères telles	que : GSC, déficits en		
	STAT-3, déficit immunit	taire combiné sévère			
	Maladie du greffon cor	ntre l'hôte aiguë de stade	e 3 ou 4, de localisation		
	digestive, pulmonaire o	ou hépatique résistante a	ux corticoïdes		
	Aspergillose pulmonair	e : au moins 1 des 4			
Critères clinico-	- nodule +/- signe du ha	alo			
biologiques	- croissant aérique				
	- excavation				
	- consolidation parench	nymateuse			
		rération trachéo-bronch			
	membrane, plaque ou	escarre en bronchoscopi	е		
	Rhino-sinusite:				
	- douleur sinusienne ai	gue			
	- ulcère nasal	La carta a			
	- invasion osseuse et ex	ctension			
	Infaction du système n	erveux central : au moins	1 dos 2		
	- lésion focale à l'image		s I ues z		
		gé à l'IRM ou au scanner			
	Terradosement mennig	Culture positive d'un	Documentation		
Critères		prélèvement	d'Aspergillus à partir		
mycologiques		respiratoire	d'un prélèvement		
, 5575814465		. 350 350 3	stérile		
		Examen direct positif	- culture		
		d'un prélèvement			
		respiratoire	- examen direct		
			- PCR associée à un		
			examen direct positif		
	l	l			

Antigène	
galactomannane	
- sang : ≥ 1,0	
- LBA : ≥ 1,0	
- sang $\geq$ 0,7 + LBA $\geq$ 0,8	
- LCS : ≥ 1,0	
PCR Aspergillus	
- sang: au moins 2	
PCRs	
- LBA: au moins 2	
PCRs	
- 1 PCR dans le sang et	
1 dans le LBA	
I	

# 4. Traitement de l'aspergillose invasive

## a) Traitement médicamenteux

Une fois le diagnostic d'aspergillose invasive retenue, un traitement antifongique est initié. Plusieurs sociétés savantes ont établi des recommandations de traitement (28–30).

Trois principales classes d'antifongiques sont utilisées.

### i. Les azolés

La première et plus importante est les azolés. En inhibant la synthèse de l'ergostérol de la membrane du champignon, ils ont une action fongicide. Les principales molécules sont :

- le voriconazole qui est la molécule de première ligne (31);

- l'isavuconazole qui a l'avantage de présenter une meilleure tolérance et moins d'interaction médicamenteuse, lui permettant d'être utilisé en parallèle des traitements immunosuppresseurs. Sa non-infériorité par rapport au voriconazole a été démontrée (32);
- le posaconazole dont la non-infériorité par rapport au voriconazole a également été démontrée (33) et qui est principalement utilisé en prophylaxie chez les patients d'hématologie;
- l'itraconazole.

Rappelons que Aspergillus spp. est naturellement résistant au Fluconazole.

Les effets indésirables des azolés sont nombreux. En sus de leur toxicité de classe : hépatotoxicité et troubles digestifs notamment, chacun présente des effets secondaires spécifiques. Nous pouvons citer la toxicité neurologique et ophtalmologique du voriconazole ou bien la toxicité cardiaque de l'isavuconazole. Leur utilisation est optimisée par une surveillance biologique stricte des concentrations sériques de ceux-ci.

Dans le contexte de transplantation hépatique, l'hépatotoxicité peut être source de difficulté. Celle-ci advient le plus souvent dans le premier mois suivant leur introduction. Le spectre d'atteinte est large, allant de la simple élévation des transaminases sans retentissement clinique à la rare hépatite sévère voire la nécrose hépatique. La toxicité est le plus souvent réversible en deux semaines après l'arrêt ou la diminution de l'azolé.

Le voriconazole est l'azolé avec l'incidence d'hépatotoxicité la plus fréquente, avec une hausse des transaminases dans 12 à 19 % des cas. Il semblerait exister une relation entre sa concentration sérique et la survenue d'une hépatotoxicité, une majoration de 1  $\mu$ g/mL de cette concentration prédirait une majoration des ASAT et ALAT de 13,1 et 16,5 % respectivement (34).

Il est intéressant de noter qu'il ne semble pas exister de réaction croisée entre les différents azolés.

### ii. Les polyènes

Ensuite, les polyènes tels que l'amphotéricine B qui agissent en formant des pores dans la paroi du champignon peuvent être utilisés. Ils sont indiqués en alternative aux azolés, notamment en cas d'isolement d'un *Aspergillus* résistant à ces derniers, en cas d'aspergillose invasive survenant chez un patient qui reçoit une prophylaxie antifongique par un azolé, ou bien en cas de co-infection avec un autre champignon filamenteux résistant aux azolés. Les principaux effets indésirables sont une néphrotoxicité associée à une hypokaliémie et hypomagnésémie parfois profondes.

#### iii. Les échinocandines

Enfin, les échinocandines, principalement représentées par la caspofungine et la micafungine, inhibent la synthèse du  $\beta$ -1,3-D-glucane de la paroi du champignon. Elles sont bien tolérées, ont peu d'effet indésirable. Cependant, il ne s'agit pas du traitement antifongique de choix pour *Aspergillus*. Elles peuvent être utilisées en situation de sauvetage,

principalement en association aux azolés, il n'y a cependant pas de recommandation forte concernant les combinaisons de traitement.

#### iv. Nouvelles molécules

Cet arsenal thérapeutique relativement limité est complété par de nouvelles molécules pour lesquelles des études sont en cours (35) :

- Ibrexafungerp qui inhibe la synthèse du β-1,3-D-glucane, son site d'action étant différent des échinocandines. Deux études de phase 3 sont en cours.
- Fosmanogepix qui inhibe la production de glycosylphosphatidylinositol qui est un composant de la paroi du champignon. Pour l'Aspergillus, une étude de phase 2 est en cours.
- Olorofim qui empêche la synthèse de pyrimidine et donc la synthèse d'ADN et ARN. Il est disponible sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Concernant la prise en charge de l' aspergillose invasive chez les patients transplantés d'organe solide, l'American Society of Transplantation (AST) a établi des recommandations (36). Le voriconazole reste la molécule de première intention. En alternative, sont proposés l'isavuconazole ou l'amphotéricine B liposomale, puis les échinocandines, l'itraconazole ou le posaconazole. Il n'y a pas non plus de recommandation forte en faveur d'une association de traitement.

#### b) Durée du traitement médicamenteux

Concernant la durée de traitement, il n'existe pas de recommandation établissant une conduite à tenir précise. Cette durée se discute en fonction du patient et du terrain d'immunodépression sous-jacent, du type d'atteinte et de l'évolution clinique et radiologique sous traitement. Le traitement est souvent maintenu jusqu'à la guérison complète des lésions scannographiques (30,36).

Une étude européenne observationnelle conduite chez les patients d'hématologie a montré une durée médiane de traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive variant entre 6 et 11 semaines selon le type d'hémopathie, et une disparité importante entre les pays (37).

Dans les recommandations américaines chez le transplanté, les auteurs ne se prononcent pas sur la durée recommandée mais évoquent une durée de traitement généralement de 12 semaines (36).

Dans certaines situations, la prise en charge médicale doit être associée à une prise en charge chirurgicale (38).

### 5. Prophylaxie anti-Aspergillus

En raison d'un diagnostic d'aspergillose invasive parfois difficile à établir, un traitement long et exposant le patient à des complications, une incidence élevée chez certains patients, l'indication à une prophylaxie est retenue dans certaines populations.

Elle est par exemple établie chez les patients d'hématologie chez qui est réalisée une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une leucémie aiguë myéloïde (30).

Chez les patients transplantés, l'AST a établi des recommandations en 2019 (36) :

- Prophylaxie ciblée par voriconazole ou échinocandines pendant 2 à 3 semaines chez les transplantés hépatiques en cas de re-transplantation, de recours à l'hémodialyse à la TH ou dans les 7 jours suivants, de reprise chirurgicale thoracique ou abdominale ;
- Prophylaxie universelle ou stratégie préemptive basée sur des LBA itératifs chez les transplantés pulmonaires, reposant sur l'utilisation d'amphotéricine B nébulisée ou per os ou des azolés pendant 4 à 6 mois ou 3 à 4 mois selon la stratégie. Avec un niveau de preuve équivalent, une prophylaxie ciblée est proposée en cas de colonisation aspergillaire pré-greffe ou dans l'année suivant la transplantation pulmonaire (TP), de transplantation mono-pulmonaire ou bien de culture per-opératoire positive en cas de mucoviscidose;
- Prophylaxie ciblée par itraconazole ou voriconazole ou échinocandines chez les transplantés cardiaques en cas de colonisation aspergillaire, reprise chirurgicale thoracique, maladie à CMV, hémodialyse post-transplantation, autre patient du programme de transplantation ayant présenté une aspergillose invasive dans les 2 mois avant ou après la transplantation du patient, présence d'Aspergillus dans le service de réanimation;
- Il n'y a pas de recommandation pour les autres transplantations d'organe solide.

### 6. Pronostic de l'aspergillose invasive

L'aspergillose invasive est une pathologie au pronostic grevé d'une mortalité importante.

Sans distinction de terrain sous-jacent, d'après une étude de registre française, la mortalité globale s'élevait à 44,8 % à 3 mois (18).

Chez les patients d'hématologie, la mortalité varie selon les études. Chez les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, elle se situe aux alentours de 60 % (18,39,40).

Concernant les patients cirrhotiques, une méta-analyse indienne de 2021 a retrouvé une mortalité de 81,8 % en cas d'aspergillose invasive (41). Dans la revue de la littérature de Falcone décrivant 74 cas d'aspergillose invasive chez des patients ayant une hépatopathie, la mortalité s'élevait à 71,6 % (24).

Chez les patients transplantés décrits dans l'étude rétrospective observationnelle castémoin de Neofytos, la mortalité à 3 mois s'élevait respectivement à 4,2 %, 26,7 %, 25 % et 85,7 % pour les transplantés pulmonaires, cardiaques, rénaux et hépatiques (21).

#### C. Justificatif de l'étude

Ainsi, nous avons exposé la susceptibilité des patients transplantés hépatiques aux infections fongiques et plus particulièrement aux aspergilloses invasives, sa fréquence, sa prise en charge et son pronostic sombre.

Comme énoncé dans la sous-partie traitant de l'aspergillose invasive chez le patient transplanté d'organe solide, quelques équipes se sont intéressées à la survenue de l'aspergillose invasive chez ces patients. Cependant, ces études sont rares, parfois anciennes, rarement de design cas-témoins, souvent de petits effectifs, et concernant parfois tous les transplantés d'organe solide sans distinction ou bien toutes les infections fongiques invasives (21,23,42–44).

C'est pourquoi nous avons conduit une étude rétrospective observationnelle cas-témoin dans dix centres de transplantation hépatique en France entre 2007 et 2021. Les objectifs sont de décrire la population de patients transplantés hépatiques présentant une aspergillose invasive, tant sur le plan démographique que clinique et radiologique, et d'identifier des facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive, d'établir la mortalité chez ces patients et mettre en évidence des facteurs de risque de mortalité.

### II. DEUXIEME PARTIE: RESULTATS

## A. Matériels et méthodes

## 1. Schéma général

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective cas-témoin multicentrique dans 10 centres de transplantation hépatique en France, s'intéressant à la survenue d'une aspergillose invasive après une transplantation hépatique réalisée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2021.

Les cas sont des patients majeurs ayant présenté une aspergillose invasive prouvée ou probable selon les critères EORTC/MSGERC décrits dans le tableau 2 et survenue dans les suites de la transplantation hépatique.

Pour chaque cas, un témoin a été sélectionné, correspondant au patient transplanté immédiatement après le cas. Dans la situation où le patient consécutif est également un cas, les témoins respectifs de ces deux cas sont les deux patients suivants.

### 2. Objectifs

L'objectif principal était d'identifier des facteurs de risque de développer une aspergillose invasive après une transplantation hépatique. Les objectifs secondaires étaient d'établir la mortalité de cette infection ainsi que des facteurs de risque de mortalité.

#### 3. Identification des patients et recueil des informations

La méthode d'identification des patients était laissée à la discrétion des différents centres. Ils ont pour la plupart fait appel au registre du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de leur hôpital, au logiciel informatique du laboratoire de mycologie ou bien à des bases de données locales déjà établies.

Un cahier d'observation distinct pour les cas et pour les témoins étaient remis aux correspondants de chaque centre qu'ils étaient invités à remplir puis à nous renvoyer.

### 4. Données recueillies

Nous avons recueilli les données suivantes :

- Les caractéristiques démographiques des patients : sexe, âge,
- L'IMC,
- Les principaux antécédents tels que : hypertension artérielle, diabète, tabagisme actif,
   BPCO, insuffisance rénale chronique, dialyse rénale, maladie auto-immune,
   antécédent de transplantation hépatique,
- La maladie hépatique ayant amené le patient à la TH, son traitement le cas échéant,
- La date de la TH, et si elle était effectuée depuis le domicile, l'hôpital ou bien un service de médecine intensive réanimation,
- Le score MELD à la TH ainsi que le score de Child-Pugh,
- L'indication de la transplantation hépatique : cirrhose, hépatite aiguë, ACLF, CHC ou autre,

- La réalisation d'une transplantation combinée et l'autre organe transplanté le cas échéant,
- La réalisation d'une transplantation hépatique auxiliaire ou de foie partiel,
- L'antécédent d'infection fongique ou bien de colonisation fongique,
- Les caractéristiques de la transplantation hépatique : à donneur vivant ou décédé, le statut CMV, la durée de la TH, le temps d'ischémie droite, le nombre de culots de globules rouge transfusés, la nécessité d'une épuration extra-rénale per-opératoire,
- Les suites de la transplantation hépatique : durée d'hospitalisation en réanimation, nécessité de ventilation mécanique, nécessité d'un support vasopresseur, nécessité d'une épuration extra-rénale, la ou les reprise(s) chirurgicale(s), la dysfonction primaire de greffon, l'existence d'un rejet,
- Les complications infectieuses de la TH: infection à CMV, le nombre d'infection bactérienne dans l'année suivante, infection à *Pseudomonas aeruginosa*, infection à *Clostridioides difficile*, infection à levure, infection à mycobactérie,
- Le schéma d'immunosuppression après la TH,
- La mise en place d'une prophylaxie antifongique,
- Le diagnostic de l'aspergillose invasive, sa date, le nombre et le type d'organe impliqué,
- Le schéma d'immunosuppression en place au moment du diagnostic d'aspergillose invasive, et si celui-ci a été modifié du fait de l'infection fongique
- La clinique au diagnostic,
- Les complications de l'aspergillose invasive,
- La première imagerie anormale réalisée et les lésions présentes,
- La biologie au diagnostic,
- Les marqueurs fongiques,

52

- L'espèce d'Aspergillus identifiée et son anti-fongigramme si disponible,

Les différentes lignes de traitement antifongique conduites,

- L'association à un traitement chirurgical,

La présence d'une co-infection fongique,

L'évolution à 3 mois et aux dernières nouvelles.

5. Ethique

Le comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg a rendu un avis favorable le 29 octobre 2021 (référence : CE-2021-135).

Les patients vivants ont reçu une notice d'information et de non-opposition.

6. Analyse statistique

L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle.

L'analyse descriptive des variables quantitatives a été réalisée en précisant la moyenne et écart-type ou la médiane en fonction du caractère gaussien. Ce dernier a été testé par le test de Shapiro-Wilk et par des diagrammes quantiles-quantiles.

Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et les proportions de chaque modalité dans l'échantillon. Chaque fois que cela a été utile, des tableaux croisés ont été donnés avec les effectifs, les proportions par ligne, les proportions par colonne et les proportions par rapport au total, pour chaque case du tableau.

L'analyse inférentielle pour les variables qualitatives s'est faite soit avec un test du  $\chi^2$  soit avec un test exact de Fisher, selon les effectifs théoriques des tableaux croisés.

Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), avec correction éventuelle pour tenir compte de l'hétérogénéité des variances (test de Welsh), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

L'étude des variables explicatives du critère de jugement principal a été réalisée avec des régressions linéaires univariées puis une analyse multivariée a été réalisée avec l'ensemble des variables significatives (p < 0,05) lors de l'analyse univariée. Une méthode de sélection descendante pas à pas basée sur la minimisation de l'AIC a été réalisée.

Une analyse de survie a été réalisée. Des modèles de Cox univariés ont été réalisés puis une analyse multivariée a été réalisée avec l'ensemble des variables significatives (p < 0,05) lors de l'analyse univariée. Une méthode de sélection descendante pas à pas basée sur la minimisation de l'AIC a été réalisée.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R dans sa version 4.3.1 ainsi qu'avec tous les progiciels requis pour mener à bien les analyses.

## B. Etude cas-témoins – Facteurs de risque de faire une aspergillose invasive

## 1. Population

Nous avons inclus 148 patients ayant présenté une aspergillose invasive dans les suites d'une transplantation hépatique réalisée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2021, et 148 témoins. Dix centres de transplantation hépatique ont participé à cette étude : Bordeaux, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Montpellier, Rennes, Strasbourg, Toulouse et Tours. La répartition des patients selon les centres est décrite dans la figure 4.

Figure 4. Répartition des cas dans les centres de transplantation hépatique



Le nombre de transplantations hépatiques réalisées dans chaque centre pendant la période de notre étude est rapporté dans le tableau 3, soit un total de 8 827 transplantations hépatiques.

Ainsi, la prévalence s'élève à 1,7 % dans notre étude.

Tableau 3. Nombre de transplantations hépatiques par centre entre 2007 et 2021

Bordeaux	Clermont- Ferrand	Grenoble	Lille	Lyon
829	215	596	1000	879

Montpellier	Rennes	Strasbourg	Toulouse	Tours
965	1650	1104	556	1033

## 2. Caractéristiques démographiques, comorbidités

Parmi les cas, il y avait 67,6 % d'hommes, d'un âge médian de 56 ans et d'un IMC moyen de 26,2 (tableau 4). L'hypertension artérielle était l'antécédent le plus fréquent, suivi par le tabagisme actif puis l'insuffisance rénale chronique. Cette dernière était présente presque deux fois plus fréquemment chez les cas que chez les témoins : 25,7 % des cas dont 47,4 % étaient dialysés versus 14,2 % des témoins dont 38,1 % de recours à la dialyse.

Dix pour cent des patients présentaient une maladie auto-immune. Un témoin et 2 cas étaient atteints par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Du fait d'une maladie auto-immune ou d'un antécédent de transplantation, 12,2 % des cas étaient sous traitement immunosuppresseur, dont 9,5 % sous corticoïdes et 10,8 % sous anti-calcineurines. Une corticothérapie et un anticalcineurine étaient associés chez 6 patients.

Les cas avaient significativement plus fréquemment un antécédent de transplantation hépatique antérieur à leur inclusion, de même ils présentaient plus fréquemment un antécédent d'infection ou colonisation à *Aspergillus*.

Quatre cas présentaient un antécédent d'hémopathie :

- 1 leucémie lymphoïde chronique 5 ans avant la transplantation hépatique,
- 1 lymphome du manteau,
- 1 leucémie aiguë (sans plus de précision) ayant nécessité une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
- 1 leucémie aiguë myéloïde ayant nécessité deux autogreffes 23 et 24 ans avant la transplantation hépatique.

De plus, un patient a reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une maladie de Crohn 8 ans avant la transplantation hépatique.

Tableau 4. Principales caractéristiques à l'inclusion

Sexe masculin	Population totale N = 296	Cas N = 148	Témoins N = 148	Analyse univariée
	211 (71,3 %)	100 (67,6 %)	111 (75 %)	p = 0,158
Age à la TH (années),	56,0 (50,3 ;	56 (47,8 ;	57,0 (51,0 ;	p = 0,297
médiane	62,0)	62,0)	63,0)	0.100
IMC à la TH (kg/m²), moyenne	26,4 <u>+</u> 5,4	26,2 <u>+</u> 5,4	26,7 <u>+</u> 5,3	p = 0,466
Antécédents				
Hypertension artérielle	111 (37,6 %)	51 (34,7 %)	60 (40,5 %)	p = 0,300
Diabète	92 (31,1 %)	47 (31,8 %)	45 (30,4 %)	p = 0,802
Tabac	80 (27,7 %)	41 (28,3 %)	39 (27,1 %)	p = 0,821
BPCO	33 (11,2 %)	18 (12,2 %)	15 (10,1 %)	p = 0,579
IRC	59 (19,9 %)	38 (25,7 %)	21 (14,2 %)	p = 0,013
Dialyse	26 (8,8 %)	18 (12,2 %)	8 (5,4 %)	p = 0,040
VIH	3 (1,0 %)	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	p = 1,000
Maladie auto- immune	30 (10,1 %)	15 (10,1 %)	15 (10,1 %)	p = 1,000
Traitement immunosuppresseur	33 (11,2 %)	18 (12,2 %)	15 (10,1 %)	-
Corticoïdes	21 (7,1 %)	14 (9,5 %)	7 (4,7 %)	-
Immunosuppresseur				
(ICN,	23 (7,8 %)	16 (10,8 %)	8 (5,4 %)	-
antimétabolites,)				
Azathioprine	7 (2,4 %)	1 (0,7 %)	6 (4,1 %)	-
Methotrexate	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	_
Antécédent d'infection ou	15 (5,1 %)	13 (8,8 %)	2 (1,4 %)	p = 0,004
colonisation à Aspergillus	13 (3,1 /0)	13 (0,0 /0)	Z (1,4 /0)	p - 0,004
Antécédent de TH	25 (8,5 %)	18 (12,2 %)	7 (4,7 %)	p = 0,021

### 3. Maladie hépatique ayant amené à la transplantation hépatique

Le tableau 5 détaille les maladies hépatiques ayant amené à la TH. Pour certains patients, ces pathologies pouvaient s'associer, telles qu'une cirrhose virale VHB et un CHC chez 7 patients par exemple.

En première position, nous retrouvons la cirrhose, représentant 88,1 % des étiologies chez les cas, mais significativement plus fréquente chez les témoins (93,2 %). Les étiologies de cirrhose sont diverses : au premier rang, la cirrhose alcoolique qui était significativement plus présente chez les témoins (64,2 %) que chez les cas (49,9 %), puis la cirrhose métabolique, suivie par l'infection par le VHC puis par le VHB. Quasiment 30 % des cas présentaient un CHC.

Parmi les autres causes de maladie hépatique non précisées dans le tableau 5 nous retrouvons notamment la polykystose hépato-rénale (n= 3 cas), la sarcoïdose (n=1 cas), l'hémochromatose (n=3 dont 1 cas) ou bien le syndrome de Budd-Chiari (n=1 cas).

Tableau 5. Maladie hépatique ayant amené à la transplantation.

	Population totale	Cas	Témoins	Analyse
	N = 296	N = 148	N = 148	univariée
Cirrhose	261 (88,2 %)	123 (83,1 %)	138 (93,2 %)	p = 0,007
Alcoolique	163 (55,1 %)	68 (45,9 %)	95 (64,2 %)	p = 0,002
Métabolique	35 (11,8 %)	18 (12,2 %)	17 (11,5 %)	p = 0,857
VHB	20 (6,8 %)	14 (9,5 %)	6 (4,1 %)	p = 0,064
dont VHB et VHD	3 (1,0 %)	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	-
VHC	59 (19,9 %)	33 (22,3 %)	26 (17,6 %)	p = 0,309
Cirrhose auto- immune	4 (1,4 %)	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	-
Cirrhose biliaire primitive	5 (1,7 %)	4 (2,7 %)	1 (0,7 %)	-
Cirrhose biliaire secondaire	2 (0 ,7 %)	2 (1,4%)	0 (0 %)	-
Cholangite sclérosante primitive	8 (2,7 %)	0 (0%)	8 (5,4 %)	-
Hépatite aiguë alcoolique	9 (3,0 %)	3 (2,0 %)	6 (4,1 %)	-
Hépatite auto- immune	13 (4,4 %)	8 (5,4 %)	5 (3,4 %)	-
CHC	92 (31,1 %)	43 (29,1 %)	49 (33,1 %)	p = 0,451
Dysfonction de greffon	4 (1,4 %)	3 (2,0 %)	1 (0,7 %)	-
Cholangite ischémique	2 (0,7 %)	2 (1,4 %)	0 (0 %)	-
Autre	24 (8,1 %)	15 (10,1 %)	9 (6,1 %)	-

### 4. La transplantation hépatique

## a) Indications de transplantation hépatique

Les indications de transplantation hépatique sont résumées dans le tableau 6. Pour certains patients, les indications de transplantation pouvaient s'associer, telles que cirrhose et CHC chez 67 patients.

Les deux principales indications de transplantation hépatique étaient la cirrhose et le CHC, significativement plus fréquemment chez les témoins. A l'inverse, les cas étaient quasiment 8 fois plus fréquemment transplantés (15,5 % versus 2,0 %) pour une défaillance hépatique aiguë (couramment appelée Acute Liver Failure ALF).

Tableau 6. Indications de transplantation hépatique

	Population totale	Cas	Témoins	Analyse
	N = 296	N = 148	N = 148	univariée
Cirrhose	211 (71,3 %)	97 (65,5 %)	114 (77,0 %)	p = 0,029
CHC	84 (28,4 %)	33 (22,3 %)	51 (34,5 %)	p = 0,020
Acute liver failure	26 (8,8 %)	23 (15,5 %)	3 (2,0 %)	p < 0,001
Autre (rejet chronique, polykystose hépato-rénale,)	40 (13,5 %)	29 (19,6 %)	11 (7,4 %)	-

Concernant la transplantation en situation d'ACLF, elle représentait 20,3 % des TH chez les cas (tableau 7).

Tableau 7. Transplantation en situation de décompensation aiguë sur chronique de cirrhose

	Population totale	Cas	Témoins	Analyse
	N = 296	N = 148	N = 148	univariée
Acute on chronic	62 (20 0 %)	20 (20 2 %)	27 (10 2 0/)	p = 0,253
liver failure	62 (20,9 %)	30 (20,3 %)	27 (18,2 %)	
Stade 1	14 (4,7 %)	6 (4,1 %)	8 (5,4 %)	-
Stade 2	7 (2,4 %)	6 (4,1 %)	1 (0,7 %)	-
Stade 3	14 (4,7 %)	7 (4,7 %)	7 (4,7 %)	-

## b) Caractéristiques de la transplantation hépatique

Ces caractéristiques sont présentées dans le tableau 8.

Les cas étaient transplantés significativement plus fréquemment que les témoins depuis un service de médecine intensive réanimation (49,3 % versus 37,2 %) et les témoins significativement plus fréquemment depuis le domicile (64,9 % versus 41,9 %).

L'ensemble de la population a été transplanté à partir de donneur décédé, le plus souvent en situation de mort encéphalique (97,6 %). Une greffe en situation de Maastricht III a été réalisée chez 2,0 % des cas.

Le score MELD était significativement plus élevé chez les cas, où il atteignait 26, que chez les témoins où il était de 19, témoignant d'une sévérité hépatique plus importante chez ces premiers.

Le mismatch CMV, c'est-à-dire un receveur non immunisé contre le CMV associé à un donneur immunisé, était présent chez 19,4 % des cas contre 29,1 % des témoins, sans différence significative avec les témoins.

Dix-sept transplantations combinées ont été réalisées, principalement des bi-greffes foie et rein, représentant 7,4 % des TH chez les cas. La transplantation auxiliaire a été réalisée chez 1 témoin qui présentait une hépatite fulminante dans les suites d'une intoxication aux champignons. De même, 1 témoin a reçu une transplantation partielle.

Chez les cas, la transplantation a durée en moyenne 6,8 heures et le temps d'ischémie froide était de 421 minutes, sans différence significative entre les cas et les témoins. Les cas ont reçu significativement plus de CGR en per-opératoire. Ainsi, 44,1 % des cas ont reçu plus de 8 CGR contre 26,2 % des témoins. Le recours à la dialyse per-opératoire était significativement plus important chez les cas (25,7 % versus 8,1 %).

Tableau 8. Transplantation hépatique

		T		1
	Population totale N = 296	Cas N = 148	Témoins N = 148	Analyse univariée
Depuis le domicile	158 (53,4 %)	62 (41,9 %)	96 (64,9 %)	p < 0,001
Depuis l'hôpital	28 (9,5 %)	13 (8,8 %)	15 (10,1 %)	p = 0,691
Depuis la réanimation	110 (37,2 %)	73 (49,3 %)	37 (25,0 %)	p < 0,001
Donneur décédé	296 (100%)	148 (100 %)	148 (100 %)	-
Mort encéphalique	289 (97,6 %)	145 (98,0 %)	144 (97,3 %)	-
Maastricht 3	7 (2,4 %)	3 (2,0 %)	4 (2,7 %)	p = 1
Mismatch CMV D+/R-	68 (24,3 %)	27 (19,4 %)	41 (29,1 %)	p = 0,059
Score MELD, médiane	22,0 (14,0 ; 34,0)	26 (16,3 ; 37,8)	19,0 (11,0 ; 29,0)	p < 0,001
MELD > 30	98 (33,6 %)	62 (42,5 %)	36 (24,7 %)	p = 0,001
MELD > 35	70 (23,9 %)	48 (32,9 %)	22 (15,1 %)	p < 0,001
	Chi	ild Pugh		
А	54 (20,8 %)	20 (15,7%)	34 (25,8 %)	-
В	56 (21,6 %)	28 (22,0 %)	28 (21,2 %)	-
С	149 (57,5 %)	79 (62,2 %)	70 (53,0 %)	
Transplantation combinée	17 (5,7 %)	11 (7,4 %)	6 (4,1 %)	p = 0,212
Rein	15 (88,2 %)	9 (81,8 %)	6 (100 %)	-
Coeur	1 (5,9 %)	1 (9,1 %)	0 (0 %)	-
Pancréas	1 (5,9 %)	1 (9,1 %)	0 (0 %)	-

Transplantation auxiliaire	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	p = 1,0
Transplantation partielle	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	p = 1,0
Durée de la transplantation (heures), moyenne	6,7 <u>+</u> 2,1	6,8 <u>+</u> 2,1	6,5 <u>+</u> 2,1	p = 0,334
Temps d'ischémie froide (minutes), médiane	431,5 (348,8 ; 510,0)	421 (350,0 ; 505,0)	440,0 (346,5 ; 515,0)	p = 0,681
Nombre de CGR per- opératoire et post- opératoire immédiat, médiane	5 (2 ; 10)	6 (3 ; 10)	4 (2 ; 8)	p = < 0,001
CGR <u>&gt;</u> 8	98 (34,9 %)	60 (44,1 %)	38 (26,2 %)	p = 0,002
CGR ≥ 10	72 (25,6 %)	45 (33,1 %)	27 (18,6 %)	p = 0,005
Dialyse per- opératoire	50 (16,9 %)	38 (25,7 %)	12 (8,1 %)	p < 0,001

# c) Schéma d'immunosuppression

Le traitement d'entretien a reposé principalement sur l'association de corticoïdes, tacrolimus et mycophénolate mofétil (87,2 % des cas ont reçu ces trois molécules) (tableau 9).

Les cas ont reçu significativement plus de basiliximab dans le traitement d'induction, et plus de corticoïdes dans le traitement d'entretien.

Tableau 9. Molécules immunosuppressives utilisées

	Population totale	Cas	Témoin	Analyse
	N = 296	N = 148	N = 148	univariée
Traitement d'induction	n			
Bolus de corticoïde	249 (86,8 %)	124 (88,6 %)	125 (85,0 %)	p = 0,377
Basiliximab	128 (43,2 %)	78 (52,7 %)	50 (33,8 %)	p = 0,001
Thymoglobulines	25 (8,5 %)	15 (10,1 %)	10 (6,8 %)	p = 0,296
Traitement d'entretie	n			
Mycophénolate	287 (97,3 %)	145 (98,0 %)	142 (96,6 %)	p = 0,715
mofétil	287 (37,3 %)	143 (38,0 %)	142 (90,0 %)	ρ – 0,713
Corticoïdes	281 (95,3 %)	145 (98,0 %)	136 (92,5 %)	p = 0,027
Tacrolimus	274 (92,9 %)	134 (90,5 %)	140 (95,2 %)	p = 0,117
Ciclosporine	34 (11,5 %)	20 (13,5 %)	14 (9,5 %)	p = 0,274
Everolimus	20 (6,8 %)	10 (6,8 %)	10 (6,8 %)	p = 0,988
Autre				p = 0,683
Sirolimus	6 (2,0 %)	2 (1,4 %)	4 (2,7 %)	
Rituximab	2 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	
Daclizumab	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	

### d) Suites de la transplantation hépatique

Les cas étaient hospitalisés significativement plus longtemps dans un service de médecine intensive – réanimation (20 jours versus 7 pour les témoins) (tableau 10). Ils ont nécessité significativement plus de ventilation mécanique et de support vasopresseur, y compris pendant plus de 24 heures. Les suites ont également été marquées par un recours significativement plus fréquent à une épuration extra-rénale et des reprises chirurgicales plus fréquentes. En s'intéressant aux indications de ces dernières, les reprises pour raison vasculaire étaient significativement plus fréquentes chez les cas.

Sur le plan hépatique, les cas ont présenté significativement plus de dysfonction primaire de greffon, et plus souvent marquée par une hyperbilirubinémie.

Une re-transplantation hépatique a été nécessaire chez 16 patients dont 10 cas (6,8 %).

Parmi les cas, 13,5 % ont présenté un rejet, contre 10,8 % des témoins, le plus souvent aigu cellulaire. Parmi les 20 cas ayant développé un rejet cellulaire, 8 ont reçu des bolus de corticoïdes et la corticothérapie a été majoré chez 2 autres patients. Les informations concernant la classification de BANFF n'étaient disponibles que chez de rares patients.

Tableau 10. Suites de la transplantation péri-hépatique

	Population totale	Cas	Témoins	Analyse
	N = 296	N = 148	N = 148	univariée
Durée d'hospitalisation				
en USIR (jours),	9 (5 ; 24,8)	20 (9 ; 44)	7 (4 ; 10)	p < 0,001
médiane				
Ventilation mécanique	234 (79,3 %)	133 (90,5 %)	101 (68,2 %)	p < 0,001
> 24 heures	149 (51,0 %)	100 (69,4 %)	49 (33,1 %)	p < 0,001
Amines	210 (72,7 %)	120 (85,1 %)	90 (60,8 %)	p < 0,001
> 24 heures	122 (42,2 %)	87 (61,7 %)	35 (23,7 %)	p < 0,001
Dialyse	111 (37,8 %)	86 (58,5 %)	25 (17,0 %)	p < 0,001
Durée (jours), médiane	20 (5 ; 35)	24,5 (9,5 ; 48,75)	7 (3,75 ; 21,25)	p < 0,001
Reprise chirurgicale	123 (41,6 %)	78 (52,7 %)	45 (30,4 %)	p < 0,001
Nombre de				
reprises,	0,6 <u>+</u> 0,9	0,9 <u>+</u> 1,2	0,3 <u>+</u> 0,6	p < 0,001
moyenne				
Reprise pour				
raison	54 (18,2 %)	38 (25,7 %)	16 (10,8 %)	p < 0,001
vasculaire				
Reprise pour	21 (7,1 %)	14 (9,5 %)	7 (4,7 %)	p = 0,113
raison biliaire				,, ,,
Retransplantation	16 (5,4 %)	10 (6,8 %)	6 (4,1 %)	
Dysfonction primaire de greffon	62 (20,9 %)	43 (29,1 %)	19 (12,8 %)	p < 0,001
Bilirubine	47 (15 0 0/)	26 (24 2 0/)	11 (7 4 0/)	m < 0.001
	47 (15,9 %)	36 (24,3 %)	11 (7,4 %)	p < 0,001
INR	15 (5,1 %)	11 (7,4 %)	4 (2,7 %)	p = 0,064
ASAT	34 (11,5 %)	22 (14,9 %)	12 (8,1 %)	p = 0,068
Rejet	36 (12,2 %)	20 (13,5 %)	16 (10,8 %)	p = 0,477
Cellulaire	33 (11,1 %)	17 (11,5 %)	16 (10,8 %)	-
Humoral	2 (0,7 %)	2 (1,4 %)	0 (0 %)	-

### e) Complications infectieuses

Les cas ont présenté significativement plus d'infection à CMV que les témoins : 43,2 % versus 28,4 % des patients. Les proportions respectives de primo-infection, réactivation et maladie à CMV sont précisées dans le tableau 11. Les primo-infections semblaient plus fréquentes chez les témoins (26,2 % versus 10,9 %), en accord avec la proportion plus importante de mismatch CMV chez les témoins décrites précédemment.

Les infections bactériennes étaient également significativement plus nombreuses chez les cas, 4 infections bactériennes et plus sont survenues chez 27,5 % des cas contre 4,8 % des témoins. Parmi les 21 patients ayant présenté 5 infections bactériennes et plus, seuls 2 étaient des témoins.

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* étaient également significativement plus fréquentes chez les cas : 26,0 % versus 3,4 % des témoins, il en va de même pour les infections à levures.

Tableau 11. Complications infectieuses dans l'année suivant la TH

	Population totale	Cas	Témoins	Analyse	
	N = 296	N = 148	N = 148	univariée	
Infection CMV	106 (35,8 %)	64 (43,2 %)	42 (28,4 %)	p = 0,007	
Primo-	10 (17 0 0/)	7 (10,9 %)	11 (26,2 %)	-	
infection	18 (17,0 %)				
Réactivation	73 (68,9 %)	46 (71,9 %)	27 (64,3 %)	-	
Maladie	15 (14,2 %)	11 (17,2 %)	4 (9,5 %)	-	
Infection	201 (69,1 %)	125 (86,8 %)	76 (51,7 %)	n < 0.001	
bactérienne	201 (09,1 70)	123 (80,8 %)	70 (31,7 %)	p < 0,001	
1 à 3	132 (45,4 %)	73 (50,7 %)	59 (40,1 %)	p = 0,070	
<u>≥</u> 4	31 (10,7 %)	28 (19,4 %)	3 (2,0 %)	p < 0,001	
Pseudomonas	43 (14,7 %)	38 (26,0 %)	5 (3,4 %)	p < 0,001	
aeruginosa	43 (14,7 %)	38 (20,0 %)	3 (3,4 %)	h < 0,001	
Clostridioides	29 (9,9 %)	17 (11,6 %)	12 (8,2 %)	p = 0,319	
difficile	29 (3,3 70)	17 (11,0 70)	12 (8,2 70)	ρ – 0,319	
Infection à	3 (%)	3 (2,1 %)	0 (0 %)	p = 0,245	
mycobactérie	3 (70)	3 (2,1 /0)	0 (0 /0)	ρ – 0,243	
Infection à levure	50 (17,1 %)	41 (28,1 %)	9 (6,1 %)	p < 0,001	

## 5. Prophylaxie antifongique

L'utilisation d'une prophylaxie antifongique est décrite dans le tableau 12.

Les cas ont reçu une prophylaxie antifongique significativement plus souvent que les témoins (54,4 % versus 36,7 %). Elle reposait le plus souvent sur l'utilisation d'une échinocandine, représentant 50 % des cas ayant reçu une prophylaxie, ou du fluconazole (45 %).

Certains patients ont reçu plusieurs lignes de prophylaxie antifongique. Ainsi, 1 cas a reçu de la caspofungine puis du fluconazole et 2 cas ont reçu du fluconazole puis respectivement de la micafungine ou du voriconazole.

Tableau 12. Prophylaxie antifongique

	Population totale	Cas	Témoins	Analyse
	N = 296	N = 148	N = 148	univariée
Prophylaxie	124 (45 6 %)	80 (54,4 %)	E4 (26 7 %)	n = 0.002
antifongique	134 (45,6 %)	80 (54,4 %)	54 (36,7 %)	p = 0,002
Fluconazole	62 (46,3 %)	36 (45,0 %)	26 (48,1 %)	-
Caspofungine	37 (27,6 %)	25 (31,3 %)	12 (22,2 %)	-
Micafungine	29 (21,6 %)	15 (18,8 %)	14 (25,9 %)	-
Amphotericine B	6 (4,5 %)	4 (5,0 %)	2 (3,7 %)	-
Voriconazole	5 (3,7 %)	3 (3,8 %)	2 (3,7 %)	-

## 6. Survie des cas et des témoins à 3 mois et 1 an

Comme le montrent les courbes de survie, la mortalité était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins à 3 mois (p < 0,001) et à 1 an (p < 0,001) de la date de transplantation hépatique.

Figure 5. Survie des cas et des témoins à 90 jours

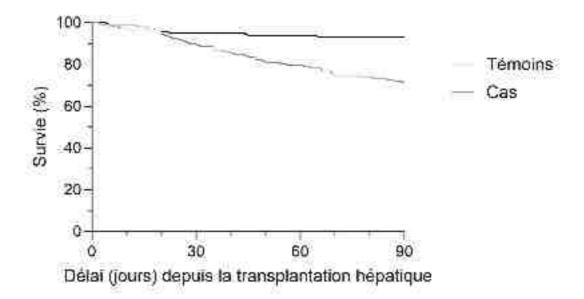
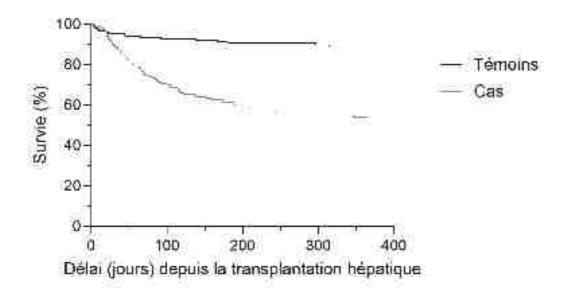


Figure 6. Survie des cas et des témoins à 365 jours



7. Analyse univariée des facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive

Les facteurs de risque significativement associés à la survenue d'une aspergillose invasive sont rapportés dans le tableau 13.

Tableau 13. Analyse univariée des facteurs de risque d'aspergillose invasive

	Analyse univariée	Odds Ratio	IC 95%		
Facteurs pré-opératoires					
IRC	p = 0,013	2,08	[1,12 - 3,98]		
Dialyse	p = 0,04	2,39	[1,03 - 6,07]		
Antécédent d'infection ou colonisation à Aspergillus	p = 0,004	6,99	[1,54 - 65,02]		
Antécédent de TH	p = 0,021	2,78	[1,07 - 8,14]		
Cirrhose	p = 0,029	0,57	[0,33 - 0,97]		
CHC	p = 0,02	0,55	[0,31 - 0,94]		
ALF	p < 0,001	8,84	[2,58 - 47,03]		

Facteurs opératoires			
Transplanté depuis la réanimation	p < 0,001	2,91	[1,74 - 4,93]
Score MELD	p < 0,001	_	-
MELD > 30	p = 0,001	2,25	[1,33 - 3,84]
MELD > 35	p < 0,001	2,75	[1,51 - 5,13]
CGR ≥ 8	p = 0,002	2,22	[1,31 - 3,79]
CGR ≥ 10	p = 0,005	2,16	[1,21 - 3,91]
Dialyse per-opératoire	p < 0,001	3,89	[1,88 - 8,60]
Facteurs post-opératoires			
Corticoïdes per os	p = 0,027	3,76	[1,12 - 17,71]
Durée d'hospitalisation en USIR (jours)	p < 0,001	-	-
Ventilation mécanique	p < 0,001	4,39	[2,23 - 9,15]
Ventilation mécanique > 24 heures	p < 0,001	4,57	[2,73 - 7,75]
Amines	p < 0,001	3,67	[2,02 - 6,85]
Amines > 24 heures	p < 0,001	5,17	[3,04 - 8,95]
Dialyse	p < 0,001	6,83	[3,89 - 12,33]
Durée de la dialyse (jours)	p < 0,001	-	-
Reprise chirurgicale	p < 0,001	2,54	[1,54 - 4,23]
Nombre de reprises chirurgicale	p < 0,001	-	-
Reprise pour raison hémorragique	p < 0,001	2,84	[1,45 - 5,77]
Dysfonction primaire de greffon	p < 0,001	2,77	[1,48 - 5,36]
Bilirubine	p < 0,001	3,99	[1,88 - 9,09]
Infection CMV	p = 0,007	1,92	[1,15 - 3,21]
Infection bactérienne	p < 0,001	6,11	[3,34 - 11,61]
<u>≥</u> 4	p < 0,001	11,51	[3,42 - 60,64]
Pseudomonas aeruginosa	p < 0,001	9,92	[3,73 - 33,40]
Infection à levure	p < 0,001	5,95	[2,69 - 14,56]

8. Analyse multivariée des facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive

Nous avons identifié 6 facteurs de risque indépendants (tableau 14) de présenter une aspergillose invasive que nous pouvons répartir en deux catégories :

- Facteurs pré-opératoires : antécédent d'infection ou colonisation à Aspergillus, antécédent de transplantation hépatique et transplantation pour défaillance hépatique aiguë (ALF).
- Facteurs post-opératoires : durée d'hospitalisation en réanimation, infection postopératoire bactérienne et infection post-opératoire par une levure.

La transplantation pour défaillance hépatique aiguë multiplie le risque d'aspergillose par presque 17. Ce risque est multiplié par 7 en cas d'antécédent d'infection ou colonisation à *Aspergillus*.

Tableau 14. Analyse multivariée des facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive

	Analyse multivariée	Odds ratio	IC 95%
Antécédent d'infection ou colonisation à Aspergillus	p = 0,033	7,02	[1,17 - 42,29]
Antécédent de transplantation hépatique	p = 0,048	3,67	[1,01 - 13,38]
Transplantation pour ALF	p = 0,011	16,78	[1,92 - 146,62]
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	p = < 0,001	1,04	[1,02 - 1,06]
Infection bactérienne post- opératoire	p = 0,011	2,63	[1,25 - 5,52]
Infection par une levure en post-opératoire	p = 0,013	3,14	[1,28 - 7,73]
Antécédent d'insuffisance rénale chronique	p = 0,068	2,07	[0,95 – 4,50]
Infection par <i>Pseudomonas</i> aeruginosa post-opératoire	p = 0,143	2,36	[0,75 – 7,46]

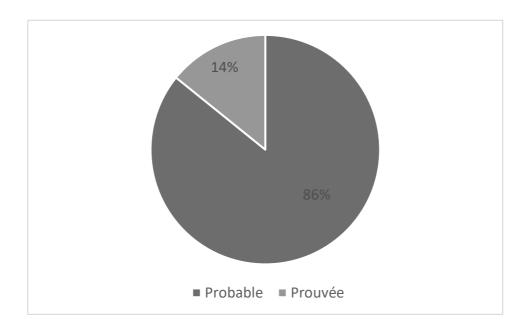
## C. Aspergillose invasive post transplantation hépatique

1. Diagnostic selon les critères EORTC/MSGERC

Parmi les cas, 127 aspergilloses étaient probables et 21 étaient prouvées (figure 7).

Parmi les 21 prouvées, 1 a été diagnostiquée post-mortem grâce à l'autopsie.

Figure 7. Diagnostic selon les critères EORTC/MSGERC

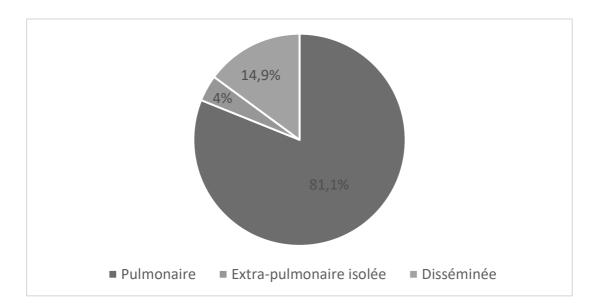


2. Les différentes formes d'aspergillose invasive et les organes atteints

Parmi les 148 cas d'aspergillose invasive, 120 (81,1 %) ont présenté une forme pulmonaire, 22 (14,9 %) une forme disséminée et 6 (4 %) une forme extra-pulmonaire isolée (figure 8).

Parmi les cas ayant reçu une prophylaxie par échinocandine, la répartition des formes d'aspergillose invasive est comparable à la répartition globale : 80 % de forme pulmonaire, 12,5 % de forme disséminée et 7,5 % de forme extra-pulmonaire isolée.

Figure 8. Répartition des formes d'aspergillose invasive



On note une COVID-19 associée à une aspergillose pulmonaire invasive.

Parmi les 22 aspergilloses disséminées, les atteintes les plus fréquentes étaient pulmonaire dans 17 cas (77,3 %), cérébro-méningée dans 15 (68,2 %), cardio-vasculaire dans 8 (36,4 %) et hépatique dans 3 cas (13,6 %). Les atteintes d'organe sont précisées dans le tableau 15.

Parmi les aspergilloses extra-pulmonaires isolées, 1 était de localisation ostéoarticulaire, correspondant à une spondylodiscite infectieuse bifocale thoracique Th2 – Th3 et lombaire L3 – L4.

Tableau 15. Organes atteints par l'aspergillose invasive

	Cas
	N = 148
Aspergillose pulmonaire invasive	120 (81,1 %)
Aspergillose disséminée	22 (14,9 %)
Atteinte pulmonaire	17 (77,3 %)
Atteinte cérébro-méningée	15 (68,2 %)
Atteinte cardio-vasculaire	8 (36,4 %)
Atteinte hépatique	3 (13,6 %)
Atteinte rénale	2 (9,1 %)
Atteinte ostéo-articulaire	2 (9,1 %)
Atteinte cutanée	1 (4,5 %)
Aspergillose extra-pulmonaire isolée	6 (4,1 %)
Abdominale profonde	3 (50,0 %)
Sinusienne invasive	2 (33,3 %)
Ostéo-articulaire	1 (16,7 %)

3. Délai depuis la transplantation hépatique et focus sur les aspergilloses invasives survenues avant 3 mois

L'aspergillose invasive est survenue en médiane 26 jours (8,75 ; 103) après la TH.

Dans 107 cas (72,3 %), l'aspergillose est survenue dans les 3 premiers mois posttransplantation hépatique (tableau 16). Les aspergillose invasives pulmonaires survenaient dans 75 % des cas dans les 3 premiers mois, l'aspergillose disséminée dans 68,2 % des cas et l'aspergillose extra-pulmonaire isolée dans 33,3 % des cas.

Ces patients étaient transplantés plus fréquemment depuis un service de médecine intensive – réanimation, présentaient des suites opératoires plus compliquées. En effet, ils nécessitaient significativement plus fréquemment un support vasopresseur ou une ventilation

mécanique, une épuration extra-rénale et étaient repris plus fréquemment au bloc opératoire.

Il est intéressant de noter que 80 % des cas transplantés en situation d'ACLF ont développé une aspergillose invasive dans les 3 premiers mois.

Parmi ces 107 patients, 90 (84,1 %) ont présenté une aspergillose pulmonaire invasive, 15 (14,0 %) une aspergillose disséminée et 2 (1,9 %) une aspergillose extra-pulmonaire isolée.

Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les deux sous-groupes aspergillose précoce et tardive.

Tableau 16. Comparaison selon le délai de survenue de l'aspergillose invasive

	Cas	AI < 3 mois	Al ≥ 3 mois	Analyse
	N = 148	N = 107	N = 41	univariée
TH depuis				
Domicile	62 (41,9 %)	38 (35,5 %)	24 (58,5 %)	ref
Hôpital	13 (8,8 %)	9 (8,4 %)	4 (9,8 %)	p = 0,590
Médecine				
intensive –	73 (49,3 %)	60 (56,1 %)	13 (31,7 %)	p = 0.007
Réanimation				
MELD, médiane	22 (14 ; 34)	22 (14 ; 34,75)	22 (13,75 ; 34)	p = 0,153
MELD > 30	62 (42,5 %)	50 (46,7 %)	12 (29,3 %)	p = 0,084
ACLF	30 (20,3 %)	24 (22,4 %)	6 (14,6 %)	p = 0,244
Durée d'hospitalisation				
en réanimation (jours),	10 (5 ; 26)	10 (5 ; 25,3)	10 (5 ; 24,75)	p < 0,001
médiane				
Ventilation mécanique >	100 (75,2 %)	82 (76,6 %)	18 (43,9 %)	p < 0,001
24h	100 (73,2 %)	02 (70,0 %)	10 (43,9 %)	p < 0,001
Amines > 24h	87 (72,5 %)	75 (70,1 %)	12 (29,3 %)	p < 0,001
Epuration extra-rénale	86 (58,5 %)	75 (70,1 %)	11 (26,8 %)	p < 0,001
Infection à CMV	64 (43,2 %)	47 (43,9 %)	17 (41,5 %)	p = 0,787
Infection bactérienne	125 (86,8 %)	95 (88,8 %)	30 (73,2 %)	p = 0.095
<u>&gt;</u> 4	28 (27,5 %)	23 (21,5 %)	5 (12,2 %)	p = 0,254
Reprise chirurgicale	78 (52,7 %)	65 (60,7 %)	13 (31,7 %)	p = 0,002
Forme d'Al				p = 0,085
Aspergillose				
pulmonaire	120 (81,1 %)	90 (84,1 %)	30 (73,2 %)	-
invasive				
Aspergillose	22 (14,9 %)	15 (14,0 %)	7 (17,1 %)	_
disséminée	22 (14,3 /0)	13 (14,0 /0)	/ (1/,1/0)	
Aspergillose				
extra-pulmonaire	6 (4 %)	2 (1,9 %)	4 (9,8 %)	-
isolée				
Mortalité à 3 mois	65 (44,5 %)	51 (47,7 %)	14 (34,1 %)	p = 0,155
·				

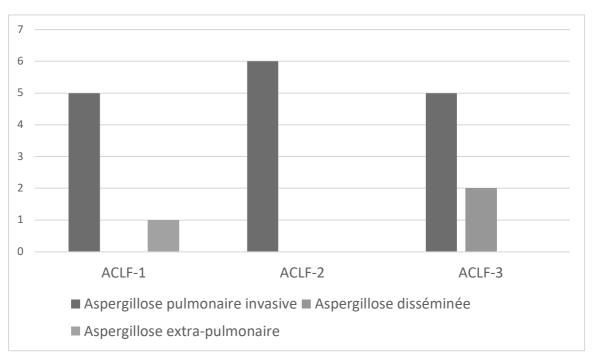
4. Focus sur les aspergilloses invasives chez les patients transplantés en contexte d'ACLF

Parmi les 30 cas transplantés en situation d'ACLF, le stade d'ACLF était précisé pour seulement 19 patients dont respectivement 6, 6 et 7 en ACLF-1, -2 et -3 (tableau 7).

La répartition des formes d'aspergillose invasive est décrite dans la figure 9.

La mortalité à 3 mois chez les patients en ALCF s'élevait à 33,3 %. Elle était de 50 % chez les patients en ACLF-1 et -2, 40 % en ACLF-3. Notons que ces dernières données sont extrapolées des 19 patients pour lesquels le stade était renseigné.

Figure 9. Répartition des formes d'aspergillose invasive chez les cas transplantés en situation d'ACLF



### 5. Immunosuppresseurs au moment de l'aspergillose invasive

Ces traitements sont résumés dans le tableau 17. Notons que des corticoïdes étaient administrés chez 88,4% des patients. Dans 54,1 % des cas, le patient recevait une association de traitement par corticoïdes, mycophénolate mofétil et tacrolimus.

Tableau 17. Immunosuppresseurs au diagnostic d'aspergillose invasive

	Cas
	N = 148
Corticoïdes	130 (88,4 %)
Mycophénolate mofétil	118 (80,8 %)
Tacrolimus	114 (77,6 %)
Ciclosporine	14 (9,5 %)
Basiliximab	13 (8,8 %)
Everolimus	7 (4,8 %)
Sirolimus	1 (0,7 %)
Rituximab	1 (0,7 %)

### 6. La clinique au diagnostic

L'IMC moyen était de 24,8 kg/m $^2$ , rappelons qu'il était de 26,4 kg/m $^2$  au moment de la TH (tableau 18).

Parmi les 148 cas, 10 (6,76 %) patients présentaient de la température sans aucun autre symptôme associé et 21 (14,19 %) étaient asymptomatiques.

Tableau 18. Clinique au diagnostic d'aspergillose invasive

	Cas
	N = 148
Age au diagnostic (années), médiane	56,5 (48,75 ; 62,25)
IMC au diagnostic (kg/m²), moyenne	24,8 <u>+</u> 5,0
Clinique au diagnostic	
Température	62 (46,6 %)
Symptômes respiratoires	101 (68,7 %)
Symptômes neurologiques	27 (18,2 %)
Symptômes rhino-sinusiens	8 (5,4 %)
Symptômes cutanés	3 (2,0 %)

## 7. La biologie au diagnostic

La biologie est décrite dans le tableau 19. Cent onze patients présentaient un syndrome inflammatoire biologique, défini par une hyperleucocytose supérieure à 10,5 G/L et/ou une CRP supérieure à 5 mg/L. Seuls 3 cas présentaient une neutropénie, définie par des PNN inférieurs à 0,5 G/L.

Tableau 19. Biologie au diagnostic d'aspergillose invasive

	Cas
	N = 148
Hémoglobine (g/dL)	9,5 <u>+</u> 1,6
Leucocytes (G/L)	11,0 <u>+</u> 9,3
Lymphocytes (G/L)	0,7 <u>+</u> 1,3
PNN (G/L)	9,9 <u>+</u> 9,0
CRP (mg/L)	83,7 <u>+</u> 71,5
Créatinine (µmol/L)	153,0 <u>+</u> 132,7
Patients dialysés, n (%)	62 (41,9%)
Bilirubine (mg/L)	125,1 <u>+</u> 142,0
ASAT (UI/mL)	250,4 <u>+</u> 609,2
ALAT (UI/mL)	292,3 <u>+</u> 594,0
Albumine < 30 g/dL, n (%)	64 (56,6 %)
Albumine (g/dL)	24,1 <u>+</u> 3,5
TP (%)	65,5 <u>+</u> 21,5
Fibrinogène (g/L)	3,4 <u>+</u> 1,6

Les résultats sont présentés avec la moyenne et l'écart-type, sauf si précisé différemment.

# 8. Les espèces aspergillaires identifiées

Aspergillus fumigatus était l'espèce la plus fréquemment isolée (101 cas), suivi par A. flavus (5 cas) et A. niger (4 cas) (figure 10).

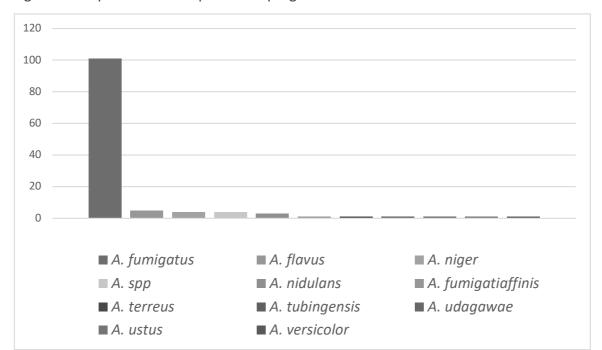


Figure 10. Répartition des espèces d'Aspergillus isolées

## 9. Les marqueurs mycologiques

Les marqueurs microbiologiques sont décrits dans le tableau 20.

Le premier marqueur positif était dans 64 cas (43,2 %) issu du lavage bronchoalvéolaire. Il s'agissait de l'antigène sérique pour 35 patients (23,6 %).

Parmi les 22 aspergilloses disséminées, 12 patients (75 %) présentaient un antigène sérique positif. Il avait été recherché chez 16 de ces 22 cas d'aspergillose disséminée.

Parmi les 120 aspergillose pulmonaires invasives, l'antigène sérique avait été dosé chez 104 patients et était positif chez 42 d'entre eux (40,4 %).

Dans les cas où une biopsie tissulaire a été réalisée (n = 31), on constate des cultures positives dans 43,3 % des cas et une histologie contributive grâce à la visualisation de filaments dans 68,2 % des cas.

Tableau 20. Marqueurs mycologiques chez les cas

	Cas
	N = 148
Sang	14 - 140
Antigène <i>Aspergillus</i>	55 (43,7 %)
Taux au diagnostic, moyenne	2,38 ± 2,12
β-1,3-D-glucane*	18 (81,8 %)
PCR Aspergillus	6 (66,7 %)
Hémoculture	2 (2,0 %)
	2 (2,0 %)
Lavage broncho-alvéolaire	E4 (C0 0 0/)
Antigène Aspergillus	51 (68,9 %)
Taux au diagnostic, moyenne	3,30 <u>+</u> 2,39
PCR Aspergillus	21 (84 %)
PCR panfongique	5 (38,5 %)
Examen direct	43 (44,8 %)
Culture	64 (63,4 %)
Aspiration trachéale	
Antigène <i>Aspergillus*</i>	6 (66,7 %)
Taux au diagnostic, moyenne	3,7 <u>+</u> 2,0
PCR <i>Aspergillus</i>	4 (80 %)
Examen direct	24 (35,8 %)
Culture	54 (74,0 %)
Expectoration	
PCR Aspergillus*	0 (0%)
Examen direct	5 (55,6 %)
Culture	6 (60 %)
Liquide cérébro-spinal	
Antigène <i>Aspergillus</i>	3 (60 %)
β-1,3-D-glucane*	0 (0%)
PCR Aspergillus	1 (100%)
PCR panfongique	0 (0%)
Examen direct	1 (14,3 %)
Culture	2 (25 %)
	<u> </u>

Biopsie tissulaire (n=31)	
Antigène <i>Aspergillus*</i>	2 (28,6 %)
PCR Aspergillus	6 (54,5 %)
PCR panfongique	3 (27,3 %)
Examen direct	14 (50 %)
Culture	13 (43,3 %)
Filament en histologie	15 (68,2 %)
Angio-invasion en histologie	3 (21,4 %)

<sup>\*</sup> Ces items ne font pas partie des critères diagnostiques des recommandations EORTC/MSGERC.

## 10. L'imagerie thoracique

Au total, une imagerie a été réalisée chez 130 patients dont 123 scanners thoraciques.

Les anomalies les plus fréquemment authentifiées étaient une pleurésie, une condensation et la présence de nodules. Elles sont décrites dans le tableau 21.

Tableau 21. Anomalies au scanner thoracique

	Cas
	N = 148
Scanner thoracique	123 (83,1 %)
Pleurésie	88 (71,5 %)
Condensation	74 (60,2 %)
Nodule	63 (51,2 %)
Verre dépoli	54 (43,9 %)
Signe du halo	10 (8,1 %)
Croissant aérique	7 (5,7 %)
Nodules excavés	5 (4,1 %)

### 11. L'imagerie du système nerveux central

Une imagerie cérébrale a été réalisée chez 49 patients, par scanner ou IRM. Celle-ci était anormale dans 19 cas (38,8 %). Parmi ces 19 cas, une atteinte cérébro-méningée n'avait été retenue que chez 13 d'entre eux. Pour les 6 restants, 1 patient présentait des lésions de mécanisme emboligène et une atteinte cardiaque aspergillaire avait été authentifiée à l'autopsie, les anomalies au scanner ne sont pas précisées pour 5 d'entre eux.

#### 12. Traitement de l'aspergillose invasive

#### a) Molécules utilisées en première ligne

Parmi les 148 cas, l'information concernant le traitement reçu était manquante pour 5 patients. Un patient n'a pas reçu de traitement car son décès est survenu le jour du diagnostic d'aspergillose invasive. Tous les autres patients, soient 142 cas, ont reçu au minimum 48 heures de traitement antifongique.

Le voriconazole (n = 82) était l'antifongique le plus souvent utilisé, suivi par la caspofungine (n = 30) puis l'amphotéricine B (n = 24) (figure 11).

Les patients recevaient principalement un traitement en monothérapie, 17 (12 %) patients ont reçu une bithérapie et 1 (0,7 %) patient une trithérapie (figure 12). La bithérapie la plus fréquente était l'association de voriconazole et de caspofungine, présente chez 8 patients.

Le délai d'introduction du traitement était variable : de 23 jours avant le diagnostic d'aspergillose invasive à 38 jours après le diagnostic.

A noter, parmi les 103 traitements par voriconazole, première ligne et lignes ultérieures confondues, 13 ont été interrompus pour toxicité médicamenteuse :

- 8 pour hépatotoxicité dont 4 cholestases,
- 1 pour neurotoxicité à type d'hallucination,
- 1 pour hématotoxicité,
- 1 pour néphrotoxicité,
- 1 pour périostite.

Figure 11. Répartition des molécules antifongiques utilisées en première ligne

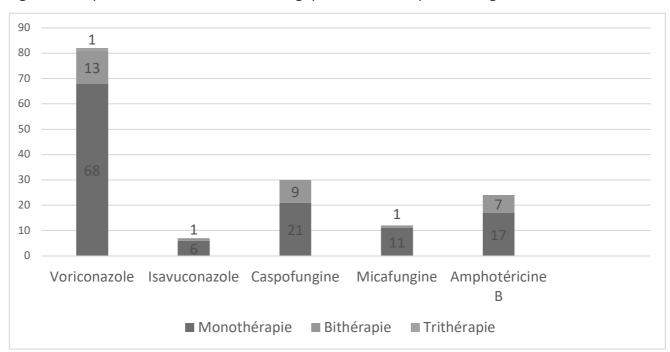
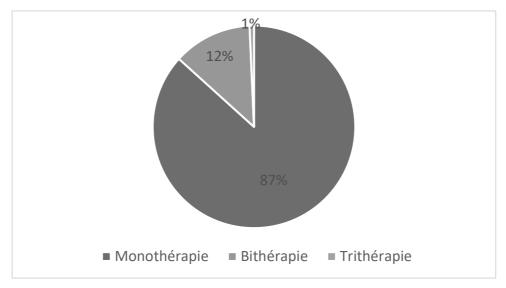


Figure 12. Traitement de première ligne : monothérapie ou association



### b) Durée de traitement

La durée de traitement médiane était de 35 jours (20 ; 84).

Parmi les aspergilloses disséminées, la médiane de traitement était de 37 jours (21; 187,3). Cette information était disponible pour 20 patients. Concernant l'aspergillose pulmonaire invasive, parmi les 111 patients dont la durée était renseignée, la médiane de traitement était de 34,5 jours (19,5; 82,5).

### c) Traitement chirurgical associé

Une chirurgie a été réalisée chez 11 patients :

- cérébrale pour 4 d'entre eux dont 3 exérèses d'abcès,

 cardio-vasculaire pour 2 d'entre eux dont 1 patient chez qui a été réalisé un remplacement de valves mitrale et aortique dans un contexte d'endocardite infectieuse à Aspergillus fumigatus.

#### d) Modification du traitement immunosuppresseur

La modification du traitement immunosuppresseur a consisté le plus souvent en l'arrêt du mycophénolate mofétil ou du tacrolimus (tableau 22).

Cela a été effectué dans 15 cas d'aspergilloses disséminées (75 % de celles-ci), 3 aspergilloses extra-pulmonaires (50 %) et 36 aspergilloses pulmonaires invasives (30 %).

Tableau 22. Modification du traitement immunosuppresseur

	Cas
	N = 148
Modification du traitement	53 (35,8 %)
immunosuppresseur	33 (33,6 %)
Diminution d'une molécule	19 (12,8 %)
Tacrolimus	8 (42,1 %)
Corticoïde	6 (31,6 %)
Mycophénolate mofétil	5 (26,3 %)
Ciclosporine	1 (5,3 %)
Arrêt d'une molécule	40 (27,0 %)
Mycophénolate mofétil	20 (50 %)
Tacrolimus	17 (42,5 %)
Corticoïdes	9 (22,5 %)
Ciclosporine	1 (25 %)

### 13. Prophylaxie secondaire

Une prophylaxie secondaire a été administrée chez 12 patients, principalement par itraconazole ou posaconazole. Les molécules utilisées sont précisées dans la figure 13.

Cela concerne 3 aspergilloses disséminées (13,6 % d'entre elles), 8 aspergilloses pulmonaires invasives (6,7 %) et 1 aspergillose extra-pulmonaire de localisation sinusienne.

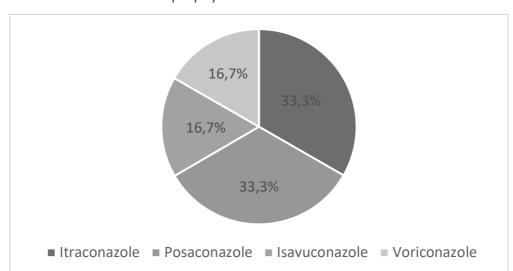


Figure 13. Molécules utilisées en prophylaxie secondaire

#### 14. Les co-infections fongiques

Les différentes espèces rencontrées sont listées dans le tableau 23.

Vingt patients ont présenté une co-infection fongique dont 2 patients ont présenté une co-infection double : 1 infection disséminée à *Scedosporium apiospermum* et *Trichosporon mycotoxinivirans*, 1 infection abdominale profonde à *Candida albicans et Candida krusei*, et 1

patient une co-infection triple : 1 infection abdominale profonde à *Candida albicans, Candida dublinensis* et *Rhizopus oryzae*.

Parmi les patients ayant présenté une aspergillose pulmonaire invasive, 17 ont développé une co-infection dont 6 étaient de localisation pulmonaire : 1 *Rhizopus oryzae*, 1 *Rhizomucor*, 1 *Exophiala* et 3 *Pneumocystis jiroveci*. Deux de ces patients étaient décédés à 3 mois, le patient avec l'infection à *Rhizomucor* et 1 patient avec une pneumocystose.

Parmi les cas d'aspergilloses disséminées, seuls 2 patients ont présenté une coinfection fongique : 1 infection disséminée à *Scedosporium apiospermum* et *Trichosporon mycotoxinivirans* et 1 candidose abdominale profonde à *Candida krusei* et *Candida albicans*. Tous les deux étaient décédés à 3 mois.

Dix patients sont décédés soit une mortalité à 3 mois de 50,0 %.

Tableau 23. Espèces responsables de co-infection fongique

	Cas
	N = 148
	11 - 140
Levures	
Candida albicans	7 (4,7 %)
Candida dublinensis	1 (0,7 %)
Candida glabrata	1 (0,7 %)
Candida guillermondi	2 (1,4 %)
Candida krusei	1 (0,7 %)
Candida tropicalis	1 (0,7 %)
Trichosporon mycotoxinivorans	1 (0,7 %)
Hyalohyphomycètes	
Scedosporium apiospermum	1 (0,7 %)
Paecilomyces	1 (0,7 %)
Phaeohyphomycètes	
Cladiosporum	1 (0,7 %)
Exophiala sp	1 (0,7 %)
Mucorales	
Rhizopus oryzae	2 (1,4 %)
Rhizomucor	1 (0,7 %)
Pneumocystis jiroveci	3 (2,0 %)

## 15. Statut de l'aspergillose invasive à 3 mois

La réponse à 3 mois était favorable dans 49,3 % des cas (tableau 24). La maladie était stable chez 4,1 % des patients. Un échec, défini par une progression ou un décès, que celui-ci ait été imputé ou non à l'infection fongique, a été constaté dans 46,6 % des cas.

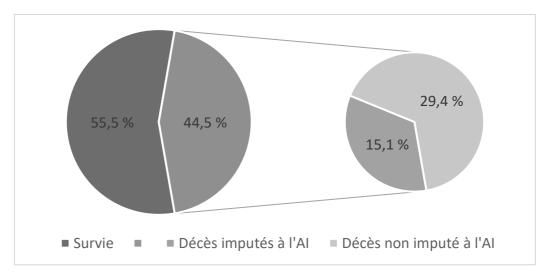
Tableau 24. Evolution à 3 mois

	Cas
	N = 146
Réponse favorable	72 (49,3 %)
Réponse complète	52 (35,6 %)
Réponse partielle	20 (13,7 %)
Stabilité	6 (4,1 %)
Echec	68 (46,6 %)
Progression	3 (2,1 %)
Décès	65 (44,5 %)

#### 16. Mortalité à 3 mois

Soixante-cinq cas sont décédés à 3 mois soit une mortalité de 44,5 % (figure 14) dont 22 décès (35,4 %) imputés à l'infection fongique.

Figure 14. Statut vital à 3 mois



La mortalité est la plus élevée dans le groupe aspergillose invasive disséminée où elle est de 50 % (tableau 25). Nous n'avons recensé aucun décès dans le groupe aspergillose invasive extra-pulmonaire isolée.

Tableau 25. Décès à 3 mois selon la forme d'aspergillose invasive

	Cas
Aspergillose invasive	65 (44,5 %)
Aspergillose pulmonaire invasive	54 (45 %)
Aspergillose disséminée	11 (50 %)
Aspergillose invasive extra-pulmonaire isolée	0 (0 %)

Comme le montrent les courbes de survie à 3 mois et 1 an, la mortalité chez les cas intervient précocement.

Figure 15. Survie chez les cas à 3 mois du diagnostic d'aspergillose invasive

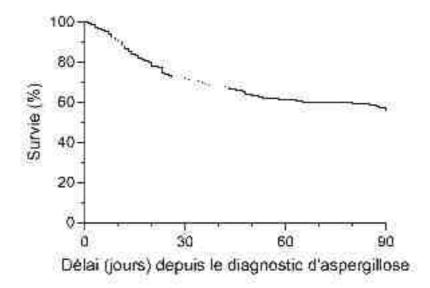
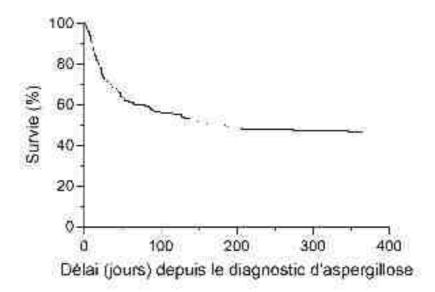


Figure 16. Survie chez les cas à 1 an du diagnostic d'aspergillose invasive



## D. Facteurs pronostiques de mortalité

## 1. Analyse univariée des facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques significatifs sont décrits dans le tableau 26.

Tableau 26. Analyse univariée des facteurs pronostiques de mortalité significatifs

,		O		
	Analyse univariée	Hazard ratio	IC 95%	
Facteurs de risque per-opératoire	S			
CGR <u>&gt;</u> 8	p = 0,039	1,57	[1,02 - 2,40]	
CGR ≥ 10	p = 0,032	1,62	[1,04 – 2,51]	
CGR ≥ 15	p = 0,001	2,63	[1,47 – 4,72]	
CGR	p = 0,002	1,03	[1,01 – 1,06]	
Facteurs de risque post-opératoir	es	•		
Hémodialyse post-opératoire	p = 0,012	1,73	[1,13 – 2,65]	
Dysfonction primaire de greffon	p = 0,003	1,91	[1,25 – 2,92]	
Bilirubine	p < 0,001	2,77	[1,79 – 4,28]	
INR	p = 0,010	2,49	[1,24 – 5,00]	
Infection à Pseudomonas	p = 0,028	1,64	[1,06 – 2,54]	
aeruginosa				
Thymoglobulines	p = 0,003	2,42	[1,36 – 4,29]	
Corticoïdes per os	p = 0,044	0,30	[0,09 – 0,97]	
Facteurs de risque au diagnostic d	Facteurs de risque au diagnostic de l'infection fongique			
Pleurésie au scanner	p = 0,049	1,70	[1,0 - 2,89]	
Globules blancs (G/L)	p = 0,004	1,03	[1,01 – 1,06]	
PNN (G/L)	p = 0,0001	1,05	[1,02 – 1,07]	
CRP (mg/L)	p = 0,0003	1,006	[1,0 - 1,0]	
Bilirubine (mg/L)	p < 0,001	1,003	[1,0 - 1,0]	
TP (%)	p = 0,0002	0,98	[0,97 – 0,99]	
Antigène sérique positif	p = 0,004	1,93	[1,24 – 3,02]	
Prophylaxie secondaire	p = 0,01	0,08	[0,01 – 0,55]	

Tableau 27. Analyse univariée des facteurs pronostiques de mortalité non significatifs

Cas	Analyse univariée
N = 148	7 mary se arm variee
Facteurs à l'inclusion	
Sexe masculin	p = 0,965
Age à la TH	p = 0,370
IMC à la TH	p = 0,148
Antécédents	
Hypertension artérielle	p = 0,329
Diabète	p = 0,200
Tabac	p = 0,151
ВРСО	p = 0,294
IRC	p = 0,805
Dialyse	p = 0,502
VIH	p = 0,994
Maladie auto-immune	p = 0,669
Antécédent d'infection ou colonisation à Aspergillus	p = 0,955
Antécédent de TH	p = 0,700
Maladie hépatique	
Cirrhose	p = 0,992
Alcoolique	p = 0,367
Métabolique	p = 0,999
VHB	p = 0,189
VHC	p = 0,568
CHC	p = 0,618
Indications de transplantation hépatique	
Cirrhose	p = 0,652
CHC	p = 0,175
Acute liver failure	p = 0,793
Transplantation hépatique en situation d'ACLF	p = 0,697
Stades 2 et 3	p = 0,669
Transplantation hépatique	
Depuis le domicile	p = 0,462
Depuis l'hôpital	p = 0,704
Depuis la réanimation	p = 0,604
Donneur Maastricht 3	p = 0,347
Mismatch CMV D+/R-	p = 0,552
Score MELD	p = 0,827
MELD > 30	p = 0,789
MELD > 35	p = 0,787

Transplantation combinée	p = 0,713
Transplantation auxiliaire	p = 0,615
Transplantation partielle	p = 0,367
Durée de la transplantation	p = 0,083
Temps d'ischémie froide	p = 0,291
Dialyse per-opératoire	p = 0,176
Prophylaxie antifongique après la TH	p = 0,196
Traitement immunosuppresseur au moment de la	· ·
transplantation hépatique	
Traitement d'induction	
Bolus de corticoïde	p = 0,458
Basiliximab	p = 0,209
Traitement d'entretien	
Mycophénolate mofétil	p = 0,986
Tacrolimus	p = 0,118
Ciclosporine	p = 0,421
Everolimus	p = 0,133
Sirolimus	p = 1,000
Rituximab	p = 1,000
Suites de la transplantation hépatique	
Durée d'hospitalisation en USIR	p = 0,951
Ventilation mécanique	p = 0,995
> 24 heures	p = 0,163
Amines	p = 0,328
> 24 heures	p = 0,127
Durée de l'épuration extrarénale	p = 0,440
Reprise chirurgicale	p = 0,170
Nombre de reprises	p = 0,170
Reprise pour raison vasculaire	p = 0,843
Reprise pour raison biliaire	p = 0,173
Rejet	p = 0,463
Complications infectieuses dans l'année post-TH	
Infection CMV	p = 0,319
Infection bactérienne	p = 0,837
1 à 3	p = 0,504
<u>≥</u> 4	p = 0,345
Clostridioides difficile	p = 0,460
Infection à mycobactérie	p = 0,302
Infection à levure	p = 0,236
Diagnostic selon EORTC/MSGERC (probable vs prouvé)	p = 0,925

Traitement immunosuppresseur au moment du	
diagnostic d'Al	
Corticoïdes	p = 0,693
Mycophénolate mofétil	p = 0,639
Tacrolimus	p = 0,868
Ciclosporine	p = 0,750
Basiliximab	p = 0,296
Everolimus	p = 0,495
Sirolimus	p = 1,000
Clinique au diagnostic d'Al	
Age au diagnostic	p = 0,448
IMC au diagnostic	p = 0,142
Température	p = 0,776
Symptômes respiratoires	p = 0,580
Symptômes neurologiques	p = 0,733
Symptômes rhino-sinusiens	p = 0,059
Symptômes cutanés	p = 0,099
Nombre de localisation de l'Al	p = 0,862
Biologie du diagnostic d'Al	
Hémoglobine (g/dL)	p = 0,112
Lymphocytes (G/L)	p = 0,537
Créatinine (µmol/L)	p = 0,989
ASAT (UI/mL)	p = 0,156
ALAT (UI/mL)	p = 0,813
Albumine < 30 g/dL, n (%)	p = 0,539
Albumine (g/dL)	p = 0,931
Fibrinogène (g/L)	p = 0,160
Marqueurs mycologiques	
Sang	
Taux de l'antigène aspergillaire au diagnostic	p = 0,211
Lavage broncho-alvéolaire	
Antigène <i>Aspergillus</i>	p = 0,956
Taux au diagnostic	p = 0,944
Examen direct	p = 0,839
Culture	p = 0,166
Aspiration trachéale	
Antigène <i>Aspergillus</i>	p = 0,999
Examen direct	p = 0,563
Culture	p = 0,751

Anomalie au scanner thoracique	
Condensation	p = 0,097
Nodule	p = 0,620
Verre dépoli	p = 0,945
Signe du halo	p = 0,525
Croissant aérique	p = 0,723

## 2. Analyse multivariée des facteurs pronostiques

Nous avons identifié 4 facteurs pronostiques de mortalité (tableau 28) :

- 2 facteurs liés à la transplantation hépatique : l'administration d'un traitement d'induction par thymoglobulines et la présence d'une dysfonction primaire de greffon,
- 1 facteur lié à l'aspergillose invasive : la positivité de l'antigène aspergillaire au diagnostic de l'aspergillose invasive,
- le TP abaissé.

Tableau 28. Analyse multivariée des facteurs pronostiques de mortalité à 3 mois

	Analyse multivariée	Hazard ratio	IC 95%
Traitement d'induction par thymoglobulines	p = 0,049	2,32	[1,0 – 5,36]
Dysfonction primaire de greffon	p = 0,032	1,81	[1,05 – 3,10]
TP (%) au diagnostic de l'Al	p = < 0,001	0,98	[0,97 – 0,99]
Antigène aspergillaire sanguin positif au diagnostic	p = 0,005	2,12	[1,25 – 3,58]
Transfusion per-opératoire  > 8 CGR	p = 0,119	1,49	[0,90 – 2,48]

#### III. DISCUSSION

Notre étude a ainsi recensé 148 aspergilloses invasives survenues après une TH réalisée entre 2007 et 2021, dans 10 centres de TH en France. L'aspergillose était probable dans 86 % des cas et prouvée dans 14 % des cas. Il s'agissait d'aspergilloses pulmonaires invasives dans 120 cas, disséminées dans 22 cas et extra-pulmonaires isolées dans 6 cas.

## 1. Prévalence de l'aspergillose invasive

Dans notre étude, la prévalence de l'aspergillose invasive chez le transplanté hépatique s'élevait à 1,7 %. Cette donnée est en accord avec le reste de la littérature où elle varie entre 1,2 % (21,43) et 5,6 % (45).

#### 2. Délai de survenue

L'aspergillose invasive est survenue en médiane 26 jours après la TH. Dans 72,3 % des cas, l'aspergillose invasive est survenue dans les 3 premiers mois, correspondant à une aspergillose invasive précoce.

La prédominance d'aspergillose invasive précoce est cohérente avec des données récentes de la littérature. Dans l'étude de Neofytos parue en 2018, l'aspergillose invasive survenait en médiane 18 jours après la TH, significativement plus précocement que pour les transplantés d'autre organe solide dans leur globalité où elle était de 100 jours (21). En 2020, Lum a recensé 10 cas d'aspergillose invasive dont 70 % étaient survenues avant 6 mois (23).

Nous avons comparé 107 patients ayant présenté une aspergillose invasive précoce et 41 patients ayant présenté une aspergillose invasive tardive. Les facteurs de risque semblent différents entre ces deux populations, ce qu'avait déjà montré Gavaldà en 2005 (22). Parmi les cas d'aspergillose précoce, les suites opératoires étaient plus compliquées et les patients étaient transplantés plus souvent depuis un service de médecine intensive – réanimation. Concernant ce dernier paramètre, outre d'être le reflet de la gravité du patient, nous pourrions formuler l'hypothèse d'une colonisation aspergillaire voire d'une incubation passée inaperçue au moment de la transplantation hépatique. Il n'y avait pas de différence de mortalité selon que l'aspergillose invasive ait été précoce ou tardive. Cependant, notre étude n'était pas construite pour comparer ces deux sous-groupes. Des études complémentaires dédiées semblent pertinentes.

#### 3. Diagnostic d'aspergillose invasive

La prédominance d'*Aspergillus fumigatus*, suivi par *A. flavus* et *A. niger*, est cohérente avec les données de surveillance américaine (13).

Dans notre étude, 86 % des aspergilloses invasives étaient probables et 14 % étaient prouvées. Ces dernières sont majoritaires dans les études cas-témoins disponibles dans la littérature, jusqu'à 75 % dans l'étude de Lum (23) et 85 % dans l'étude de Fortun (45). Seule l'étude de Neofytos rapporte une proportion d'aspergilloses invasives prouvées plus faible que celle des probables, mais s'élevant tout de même à 42,9 % (21).

Nous pouvons notamment expliquer cette différence par le faible nombre de prélèvements à visée anatomopathologique réalisés, une étude histologique ayant été effectuée chez seulement 20 patients, dont 3 prélèvements post-mortem. Il est également intéressant de noter que cette analyse n'a été demandée que chez 20 des 31 patients chez qui a été réalisé une biopsie tissulaire. Elle était cependant rentable puisque la présence de filaments a été mise en évidence dans 13 de ces prélèvements soit 65 %. Par ailleurs, avec le temps, le nombre d'autopsie médicale réalisée diminue.

Cette disparité concernant la proportion de diagnostic d'aspergillose invasive prouvée pourrait également être expliquée par l'ancienneté des études sus-citées et la révision depuis leur publication des recommandations EORTC/MSGERC. Elles incluent désormais des marqueurs fongiques indirects, tels que la PCR *Aspergillus*, permettant de classifier des aspergilloses invasives comme probables alors qu'elles n'auraient été anciennement considérées que possibles, diminuant l'intérêt du prélèvement à visée anatomopathologique.

D'après les recommandations australiennes de diagnostic et de prise en charge de l'aspergillose invasive, la culture et l'examen histopathologique représentent les deux méthodes diagnostiques de référence (46).

Il paraît donc important de sensibiliser les cliniciens à la rentabilité de ce genre de prélèvements et à l'importance de prélèvements anatomopathologiques dédiés en plus des prélèvements destinés aux laboratoires de microbiologie.

#### 4. Facteurs de risque

Nous avons identifié des facteurs de risque de développer une aspergillose invasive après une TH: antécédent de transplantation hépatique, antécédent d'infection ou colonisation à *Aspergillus*, transplantation pour défaillance hépatique aiguë, durée du séjour en réanimation post-transplantation, survenue d'infection bactérienne ou d'infection à levure dans l'année post-transplantation. Les 3 premiers facteurs de risque décrits n'avaient pas encore été rapportés mais sont cohérents sur le plan physiopathologique.

Le tableau 29 décrit les facteurs de risque rapportés dans la littérature.

Tableau 29. Etudes cas-témoins des infections fongiques invasives dont aspergillose invasive chez le transplanté d'organe solide dont hépatique, classées par ordre chronologique

Etude	Design & Population	Prévalence (p) ou Incidence (i) si disponible	Mortalité si disponible	Facteurs de risque significatifs
Fortun, Liver Transplantation, 2002	Cas-témoin monocentrique espagnole, 1994- 2000 13 cas, 38 témoins - Al après TH	i = 5,6 %	84,6 %	Re-transplantation, EER, Ag Aspergillus sérique positif  Al > 100 jours : infection à CMV
Gavaldà, CID, 2005	Cas-témoin multicentrique espagnole, avant 2001 156 cas, 312 témoins	i = 1,4 % (TOS) i = 2% (TH)	TH:83,7%	Al < 3 mois : Période post- opératoire compliquée Infections bactériennes multiples

	- Al après <b>TOS</b>			Infection CMV Insuffisance rénale EER  AI > 3 mois : Age > 50 ans Rejet chronique Immunosuppression profonde Infections bactériennes multiples Insuffisance rénale
Osawa, Liver Transplantation, 2007	Cas-témoin monocentrique japonaise, 1999- 2002 5 cas, 10 témoins - Al chez TH avec donneur vivant	p TH = 1,2 %	100 %	Durée d'hospitalisation en soins intensifs Corticothérapie avant TH
Saliba, Clinical Transplantation, 2013	Etude de cohorte rétrospective monocentrique française, 1999-2005 187 IFI - Infections fongiques après TH	i AI = 5,8 %	IFI : 41 % à 1 an	IFI:  Score MELD 20-30  Score MELD ≥ 30  Anastomose biliodigestive Infection bactérienne dans le 1er mois post-TH  Absence de prophylaxie antifongique Antibiothérapie pré-TH  Maladie CMV dans le 1er mois post-TH
Nagao, Journal of Infection and Chemotherapy, 2016	Cas-témoin monocentrique japonaise, 2007- 2013	i IFI = 5,4 % p AI = 3,6 %	IFI : 80 % à J30	AI > 90 jours : Corticothérapie avant TH

	IFI après TH 15 cas  Facteurs de risque d'Al tardive 5 cas, 25 témoins			Bactériémie ou fongémie < 90 jours post-TH Reprise chirurgicale < 90 jours post-TH
Neofytos, Transplant Infectious Disease, 2018	Cas-témoin multicentrique suisse, 2008-2014 70 cas (dont 7 TH), 210 témoins - Al après <b>TOS</b>	i TH = 1,2 %	TH: 85,7 % à J90	Insuffisance rénale Reprise chirurgicale Infection bactérienne et/ou virale
Lum, Transplant Infectious Disease, 2020	Cas-témoin monocentrique australienne, 2005-2015 28 cas dont 10 Aspergillus, 56 témoins - IFI après TH	i = 5,1 %	42,9 %	Reprise chirurgicale Anastomose bilio- digestive en Y Transfusion per- opératoire <u>&gt;</u> 40 CGR

A notre connaissance, l'association entre transplantation hépatique pour défaillance hépatique aiguë et aspergillose invasive, multipliant le risque par quasiment 17, n'avait pas encore été décrit. La défaillance hépatique aiguë représente un état d'immunosuppression acquise, où les monocytes et macrophages notamment sont déficients. De plus, la destruction des hépatocytes relarguent des motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMPs) qui sont responsables d'une activation du système immunitaire et d'un état d'inflammation systémique (47). Plusieurs cohortes rétrospectives ont rapporté un lien entre ALF et infection fongique invasive dont l'aspergillose invasive, en dehors de la transplantation hépatique (48).

La mortalité était élevée, entre 66 % et 100 %. Parmi les 23 cas de notre étude transplantés pour ALF, 13 étaient décédés à 3 mois (56,5 %).

Ensuite, un antécédent de transplantation hépatique augmentait le risque de développer une aspergillose invasive par 3,7. Ceci pourrait être expliqué par l'immunosuppression résultant du traitement immunosuppresseur notamment de la corticothérapie, déjà décrit par deux études japonaises (43,44). De plus, parmi les 18 cas ayant déjà reçu une TH, 17 ont présenté une ou des infections bactériennes dans l'année suivant la transplantation hépatique, témoignant d'un contexte post-opératoire compliqué et facteur de risque identifié d'aspergillose invasive.

Par ailleurs, le risque de développer une aspergillose invasive était multiplié par 7 en cas d'antécédent de colonisation ou infection à *Aspergillus*. Ceci peut être expliqué par l'adjonction d'une immunosuppression sur un terrain de colonisation, responsable d'une angioinvasion et d'une aspergillose invasive.

De plus, 3 facteurs de risque post-opératoires ont été décrits dans notre étude : la durée de l'hospitalisation en réanimation et la survenue d'une infection bactérienne ou d'une infection à levure dans les suites de la transplantation hépatique. Ce contexte post-opératoire compliqué avait déjà été rapporté dans plusieurs études (21,22,43,49).

Nous n'avons pas mis en évidence d'associations avec des facteurs de risque peropératoires. La transfusion massive est souvent rapportée comme facteur de risque d'aspergillose invasive, ceci a été étayé par l'étude de Lum où un seuil de 40 CGR multipliait le risque par 23,1 (23). Notons qu'un tel volume de transfusion n'a été constaté que chez 2 de nos 296 patients, qui ont tous les deux développé une aspergillose pulmonaire invasive. Les reprises chirurgicales dont vasculaires et la nécessité d'une épuration extra-rénale sont également des facteurs de risque déjà rapportés, nous avons montré leur significativité dans le modèle univarié mais malheureusement non reproductible dans le modèle multivarié, possiblement en raison d'un manque de puissance.

Nous n'avons pas identifié l'infection à CMV comme facteur de risque d'aspergillose invasive. Cependant, plusieurs études ont décrit l'association entre infection fongique invasive, dont l'aspergillose invasive, et infection à CMV (22,50). Gavaldà a rapporté une association entre maladie à CMV et aspergillose invasive précoce après transplantation, non reproductible en cas d'aspergillose invasive tardive (22). Outre la survenue d'une maladie à CMV, une réplication CMV sans atteinte d'organe semble également un facteur de risque d'infection fongique (51). L'une des hypothèses pour l'expliquer est un effet immunosuppresseur propre de ce virus. En effet, celui-ci entraîne une dysfonction des lymphocytes T cytotoxiques et des PNN, il empêche également la migration des macrophages (52) et interférerait avec les cellules présentatrices d'antigène (53). Or nous avons décrit précédemment l'importance de ces cellules immunitaires dans la défense anti-aspergillaire. Sur le plan génétique, CMV et Aspergillus pourraient partager des prédispositions, notamment un polymorphisme dans les toll-like récepteurs (51). Par ailleurs, les traitements antiviraux utilisés tels que le ganciclovir peuvent se compliquer d'une neutropénie, facteur de risque reconnu d'aspergillose invasive. Enfin, l'infection à CMV peut également être le simple reflet d'un état d'immunosuppression profonde.

A notre connaissance, aucune étude portant spécifiquement sur l'aspergillose invasive dans les suites d'une transplantation hépatique n'a mis en évidence une relation entre le score MELD et la survenue d'une aspergillose invasive. Toutefois, l'équipe de Saliba avait mis en évidence un risque relatif d'infection fongique invasive multiplié par 2 en cas de score MELD entre 20 et 30 et multiplié par 3 quand le score MELD était supérieur à 30 (49). Dans le modèle univarié, un score MELD supérieur à 30 était associé à un risque 2 fois plus important de développer une aspergillose invasive, malheureusement non mis en évidence dans le modèle multivarié.

# 5. Prophylaxie antifongique

Nous n'avons pas mis en évidence d'effet protecteur d'une prophylaxie antifongique.

La première raison que l'on peut avancer est le faible nombre de patients ayant reçu une prophylaxie (54 cas et 80 témoins), possiblement responsable d'un manque de puissance statistique. En effet, 45,4 % des patients ont eu une prophylaxie antifongique, cette proportion est plus faible que celles rapportées dans la littérature. Dans l'étude de Lum, elle concernait 78,6 % des cas et 62,5 % des témoins et reposait sur du fluconazole ou une échinocandine pendant une durée médiane de 3,5 semaines chez les cas et 4 semaines chez les témoins (23). Dans les deux études japonaises de Nagao et Osawa, respectivement 80,6 % et 100 % des patients avaient reçu une prophylaxie antifongique, par fluconazole pour la première étude et amphotéricine B pour la seconde (43,44). Dans les plus larges études de Neofytos (21) et Gavaldà (22), aucune donnée concernant la prophylaxie n'a été recueillie. Ce faible effectif dans notre étude peut possiblement être expliqué par un biais de recueil.

Ensuite, nous avons recueilli l'existence d'une prophylaxie antifongique au sens large et pas uniquement celle d'une prophylaxie anti-filamenteux. Ainsi, le premier antifongique rapporté est le Fluconazole, auquel *Aspergillus* est naturellement résistant. Le Fluconazole était suivi par la Caspofungine puis la Micafungine.

Concernant les échinocandines, une étude américaine randomisée a comparé la prophylaxie par anidulafungine et fluconazole chez des patients transplantés hépatiques à haut risque de présenter une infection fongique invasive (notamment transplantation pour hépatite fulminante, re-transplantation, transfusion per-opératoire de 15 CGR et plus, épuration extra-rénale, reprise chirurgicale abdominale) (54). La durée de la prophylaxie était de 21 jours, poursuivie pour 42 jours au total si le patient était toujours hospitalisé en soins intensifs, requérant une épuration extra-rénale ou présentant une dysfonction de greffon ou bien un rejet. L'incidence de l'aspergillose invasive (colonisation et infection confondues) était significativement plus faible dans le groupe anidulafungine (3 % versus 9 %, p 0,08).

Dans une étude de phase 3 internationale, la micafungine, comparée au traitement de référence propre à chaque centre (fluconazole, amphotéricine B ou caspofungine), a atteint la non-infériorité concernant la prévention des infections fongiques invasives chez des patients transplantés hépatiques à haut risque (parmi les facteurs de risque retenus : épuration extra-rénale,  $\geq$  20 CGR per-opératoires, transplantation pour hépatite fulminante), sans différence concernant les effets indésirables (55). La durée prédéterminée était de 21 jours ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation ou tant que persistait les facteurs de risque, elle a finalement duré en moyenne 17 jours.

De plus, alors qu'un effet antifongique propre des inhibiteurs de la calcineurine a été rapporté *in vitro* (56) et *in vivo* chez des souris (57), il semble également exister *in vitro* une synergie antifongique entre la caspofungine et le tacrolimus (56).

Ensuite, l'utilisation d'azolés possédant une activité anti-filamenteux a été peu rapportée dans notre étude, témoignant possiblement de la prépondérance de la considération pour les cliniciens du risque *Candida*. L'hépatotoxicité du voriconazole ainsi que les problématiques d'interaction médicamenteuse peuvent également être des freins à son utilisation chez les patients transplantés hépatiques.

Eschenauer a comparé deux stratégies de prophylaxie par voriconazole, parmi les 382 patients, seul 1 a développé une aspergillose invasive pulmonaire à J42 (58). Par ailleurs, une étude canadienne randomisée de 2003 a montré une supériorité de la prophylaxie des infections fongiques par itraconazole par rapport au placebo, sans différence concernant les effets secondaires (59).

Une méta-analyse anglaise incluant 14 études a montré une réduction du taux d'infections fongiques invasives prouvées ou probables post-transplantation hépatique (odds ratio à 0,4) et une réduction de la mortalité imputée à l'infection fongique (odds ratio à 0,32) mais pas de la mortalité globale sous prophylaxie fongique. Cette dernière était assurée par fluconazole, amphotéricine B liposomale, itraconazole ou micafungine (60).

Les différentes études sus-citées mettent en exergue le manque de données disponibles concernant la prophylaxie des aspergilloses invasives spécifiquement, s'intéressant à la prévention des infections fongiques invasives dans leur ensemble.

Au-delà du choix de la molécule, se discute l'indication d'une prophylaxie universelle ou ciblée. Une étude américaine rétrospective a comparé l'utilisation d'une prophylaxie universelle par voriconazole (237 patients entre 2008 et 2010) à l'utilisation d'une prophylaxie ciblée, par voriconazole ou fluconazole si indiquée (145 patients entre 2010 et 2012, 54 % et 8 % respectivement) (58). Elle n'a pas mis en évidence de différence concernant la survenue d'une infection fongique invasive. La durée médiane de la prophylaxie était de 11 et 6 jours respectivement pour les schémas ciblé et universel. A noter, seuls 7 patients ont arrêté la prophylaxie pour toxicité médicamenteuse, dont 3 hépatotoxicités, tous recevaient du voriconazole. Plus récemment, une équipe autrichienne a conduit une étude rétrospective monocentrique chez des patients transplantés hépatiques entre 2017 et 2020. Alors qu'une prophylaxie ciblée était implémentée dans le centre d'étude, l'incidence de survenue d'une aspergillose invasive s'élevait à 2 % (61). Cent cinq patients sur les 224 transplantés hépatiques recensés ont reçu une prophylaxie pour une durée médiane de 9 jours, majoritairement par échinocandine.

Concernant la durée de la prophylaxie, il existe peu de données. Dans les études disponibles, elle est souvent poursuivie tant que le patient est exposé aux facteurs de risque retenus, notamment l'hospitalisation en service de médecine intensive – réanimation (58). Les recommandations de l'American Society of Transplantation préconisent une durée de 2 à 3 semaines (36).

Rappelons que ces mêmes recommandations américaines préconisent l'utilisation ciblée de voriconazole ou d'échinocandines chez le transplanté hépatique à risque (retransplantation, recours à l'hémodialyse au moment de la TH ou dans les 7 jours suivants, reprise chirurgicale thoracique ou abdominale) (36). Ce sont actuellement les seules recommandations disponibles concernant l'aspergillose invasive chez le transplanté hépatique, en dehors des recommandations d'utilisation des antifongiques de l'APHP. La société américaine d'infectiologie IDSA a publié des recommandations de prise en charge des infections à *Candida*, préconisant un traitement par fluconazole ou amphotéricine B pour les patients à haut risque (62). Concernant le risque aspergillaire, elle ne se prononce que chez le transplanté pulmonaire (28).

L'établissement de recommandations sur la prophylaxie anti-Aspergillus est fortement limité par notamment la taille des études disponibles, leur caractère souvent monocentrique et la fréquence dans ces études des prophylaxies anti-Candida exclusivement.

Pour résumer, il existe à l'heure actuelle peu de données en faveur d'une prophylaxie universelle. Cependant, une prophylaxie ciblée semble efficace contre *Aspergillus*. Les facteurs de risque en posant l'indication restent à étayer, tout comme la molécule de choix et la durée.

Enfin, à l'instar des modifications épidémiologiques chez *Candida* après exposition au fluconazole ou à la caspofungine (63), l'utilisation d'une prophylaxie anti-filamenteux soulève la question de la sélection d'espèces résistantes. Une étude multicentrique européenne a rapporté une prévalence de la résistance *d'Aspergillus fumigatus* aux triazolés de 3,2 % (64),

elle était de 1,8 % en France en 2012 (65). L'impact de l'utilisation environnementale des azolés sur la résistance d'Aspergillus est bien décrit et son retentissement clinique a été rapporté (66). En revanche, une étude prospective chez des patients transplantés pulmonaires sous prophylaxie antifongique par voriconazole pendant 12 semaines n'a pas mis en évidence de sélection de souches résistantes (67).

## 6. Traitement de l'aspergillose invasive

Dans notre étude, les patients ont principalement reçu un traitement en monothérapie, reposant le plus fréquemment sur du voriconazole, suivi par la caspofungine puis l'amphotéricine B. En première ligne, une bithérapie a été initiée dans 12 % des cas et une trithérapie dans 1 % des cas.

Le choix de la molécule utilisée semble globalement en accord avec les recommandations américaines où le voriconazole est le traitement de choix et l'amphotéricine B et les échinocandines des alternatives (36). Les échinocandines sont cependant préconisées en combinaison ou thérapie de sauvetage (68), alors qu'elles ont été utilisées en première ligne chez 30 de nos patients dont 9 en bithérapie.

L'utilisation d'isavuconazole a été peu rapportée, ceci est probablement expliqué par son introduction récente dans les traitements de l'aspergillose (32). Son utilisation est vouée à se majorer, notamment en raison d'une meilleure tolérance et d'interaction médicamenteuse moins importante. Ainsi, une étude de cohorte de transplantés d'organe solide espagnole a

mis en évidence 35 % de toxicité sous voriconazole, principalement hépatique et imposant parfois un arrêt de la molécule, contre 20 % de toxicité sous isavuconazole (69).

Il n'y a pas de recommandation actuellement en faveur de l'utilisation d'une combinaison antifongique. Leur utilisation est pourtant fréquente : 47 % des traitements de première ligne dans les centres de transplantation hépatique nord-américains (70), un peu plus de 50 % des cas dans la cohorte suisse de Neofytos (21).

Une revue de la littérature américaine de 2013 a analysé 116 aspergilloses invasives survenues dans les suites d'une transplantation hépatique, en médiane 25 jours après la TH, comparable aux 26 jours de notre étude (71). La mortalité globale à 1 an était de 65%. Une combinaison d'antifongique (entre 2 et 4) a été utilisée chez 51 % des patients reposant, par ordre décroissant, sur l'amphotéricine B, le voriconazole, l'itraconazole ou la caspofungine. Notons que le voriconazole était associé à une meilleure survie à 1 an.

La prescription de caspofungine en bithérapie peut être appuyée par la mise en évidence in vitro et in vivo sur modèle murin d'une synergie entre caspofungine et voriconazole et posaconazole respectivement, principalement sur des souches d'Aspergillus résistants aux azolés (72).

Par ailleurs, rappelons que l'utilisation des triazolés doit se faire avec précaution, du fait des effets indésirables dont l'hépatotoxicité déjà mentionnée, mais également du fait des interactions médicamenteuses nombreuses. Par exemple, le voriconazole augmente l'AUC du tacrolimus de 300 %, imposant une baisse de 70 à 80 % de la posologie de ce dernier et une surveillance régulière des concentrations sériques (73). L'interaction avec l'isavuconazole est moindre, augmentant l'AUC du tacrolimus de 125 % (74).

Dans notre étude, parmi les patients traités par voriconazole, toutes lignes confondues, 12,6 % des patients l'ont arrêté en raison d'effets indésirables, dont un peu plus de 60 % pour hépatotoxicité.

Il n'existe pas non plus de recommandation concernant la durée de traitement. La durée médiane dans notre étude était de 35 jours.

## 7. Mortalité à 3 mois de l'aspergillose invasive

Dans notre étude, la mortalité s'élevait à 44,5 % dont 22 décès (35,4 %) imputés à l'infection fongique. Elle est plus faible que dans la majorité de la littérature, où elle s'élevait à environ 85 % dans les études de Fortun (45) et Neofytos (21). Dans la cohorte TRANSNET, la mortalité à 1 an de l'aspergillose invasive était de 41% mais concernait tous les transplantés d'organe sans distinction (13).

Tout d'abord, une partie de la mortalité rapportée dans l'étude de Fortun est expliquée par l'époque de sa réalisation où le voriconazole n'était pas encore utilisé.

Ensuite, le niveau de gravité des patients ne semble pas moins important que dans l'étude de Fortun (45), la proportion de patients avec par exemple un score Child-Pugh C ou requérant une épuration extra-rénale étant plus élevée dans notre étude. Cependant, la proportion d'aspergillose disséminée était plus importante dans cette étude atteignant 41 % des cas, le reste des patients présentait une aspergillose pulmonaire. Aucune aspergillose extrapulmonaire isolée n'a été recensée. Or, la mortalité dans notre étude avait tendance à être

plus élevée dans l'aspergillose disséminée (50 %) que pulmonaire (45 %), et était nulle dans l'aspergillose extra-pulmonaire isolée.

Par ailleurs, cette disparité pourrait être expliquée par un diagnostic plus précoce permettant une prise en charge rapide et efficace, ou bien par l'inclusion de patients transplantés plus récemment. Une étude de revue américaine avait mis en évidence une meilleure survie dans les cas d'aspergillose invasive après transplantation hépatique survenue après 2000 témoignant d'une possible amélioration avec le temps du diagnostic et de la prise en charge (71). De plus, les progrès de la chirurgie et du traitement immunosuppresseur peuvent participer à l'amélioration de la survie.

## 8. Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs pronostiques ont déjà été mis en évidence.

Une étude rétrospective française portant sur 385 cas d'aspergillose invasive possible, probable ou prouvée, a mis en évidence plusieurs facteurs pronostiques de la mortalité à 12 mois : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, transplantation d'organe solide, néoplasie active, antécédent de pathologie respiratoire, corticothérapie, insuffisance rénale, monocytopénie, aspergillose disséminée, présence de lésions pulmonaires diffuses, pleurésie, diagnostic d'aspergillose prouvée ou probable versus aspergillose possible (75). Ces mêmes facteurs de risque, en dehors de la monocytopénie et de la présence d'une pleurésie, et auxquels était ajouté la neutropénie étaient prédictifs de la mortalité attribuable à l'aspergillose invasive.

La nécessité d'un support vasopresseur et un examen direct mycologique positif au diagnostic ont été identifiés comme facteurs pronostiques de mortalité à 1 an du diagnostic d'aspergillose invasive dans une cohorte française de transplantés d'organe solide, dont 9 patients transplantés hépatiques et 58 diagnostics d'aspergillose invasive (76). Chez les transplantés hépatiques, la médiane de survie après le diagnostic de l'aspergillose invasive était de 10,3 mois et la mortalité à 1 an s'élevait à 67 %.

Par ailleurs, une étude espagnole concernant la survenue d'une aspergillose invasive après transplantation d'organe solide a identifié l'admission en réanimation au diagnostic de l'infection et l'infection à CMV comme facteurs de risque associés à la mortalité à 12 semaines (69).

Dans notre étude, l'administration d'un traitement d'induction par thymoglobulines multipliait le risque de décès par 2,3. Une étude randomisée française comparant une immunosuppression conventionnelle (tacrolimus, mycophénolate mofétil et corticoïdes) plus ou moins associée à une induction par thymoglobulines n'avait pas mis évidence de différence de survie ni d'incidence de rejet aigu (77). La déplétion lymphocytaire provoquée par les thymoglobulines induit une immunodépression et peut exposer le patient à des complications infectieuses, potentiellement fatales.

La dysfonction primaire de greffon multipliait le risque par 1,8. La survenue d'une dysfonction primaire de greffon est associée à une hospitalisation prolongée et à un pronostic plus sombre concernant la survie du greffon et la survie globale (78).

Par ailleurs, notre étude a mis en évidence une corrélation entre altération du TP et mortalité de l'aspergillose invasive. L'existence d'une coagulopathie pourrait être le reflet de la gravité du patient voire possiblement d'une défaillance multi-viscérale, grevant le pronostic du patient. Elle peut également être le reflet d'une dysfonction du greffon.

Enfin, la positivité de l'antigène sanguin aspergillaire était associé à un risque de décès multiplié par 2,1. Cela peut être expliqué par une charge fongique plus importante.

La mise en évidence de ces facteurs pronostiques pourrait faire discuter une prise en charge différente chez ces patients, notamment l'intérêt d'une bithérapie. Cette dernière pourrait faire l'objet d'études cliniques prospectives pour clarifier son positionnement dans la prise en charge de l'aspergillose invasive chez le transplanté hépatique.

# 9. Points forts

A date, il s'agit de la plus grande étude cas-témoin multicentrique s'intéressant à la survenue d'une aspergillose invasive après transplantation hépatique. Par ailleurs, la période couverte est longue et il s'agit de la deuxième étude depuis la révision des recommandations EORTC/MSGERC.

De plus, le début des inclusions en 2007, basé sur l'année de l'inclusion du score MELD dans le « Score Foie », permet une homogénéité de la cohorte de transplantés hépatiques.

Malgré son caractère rétrospectif, il existe peu de données manquantes concernant le devenir des patients. L'évolution à 3 mois du diagnostic d'aspergillose invasive était manquante pour uniquement 2 cas par exemple.

#### 10. Limites

L'identification des patients a été laissée à la discrétion de chaque centre, quelques patients ont pu ne pas être isolés par la ou les méthodes choisies. Nous ne pouvons malheureusement pas assurer l'exhaustivité du recueil.

Étant donné son caractère rétrospectif, nous ne pouvons nous affranchir de certains biais, notamment d'un biais de recueil, comme le montre la présence de données manquantes concernant l'IMC (12 patients, 4,1 %) ou bien la durée de traitement (11 cas, 3,7 %).

La non-significativité de certains résultats peut s'expliquer par de trop faibles effectifs, possiblement responsables d'un manque de puissance statistique.

Par ailleurs, il pourrait être pertinent de s'intéresser plus spécifiquement à l'aspergillose invasive survenant dans les trois premiers mois, celle-ci pouvant répondre à des facteurs de risque différents de l'aspergillose tardive.

## 11. Perspectives

Cette étude va être étendue au reste des centres de transplantation hépatiques français, ceci va donc permettre d'en augmenter les effectifs. Les résultats seront ainsi plus largement extrapolables, car ils seront le reflet de cette problématique au niveau national. De plus, ceci permettra possiblement d'identifier des facteurs de risque ou pronostiques supplémentaires.

Ainsi, cette étude permet de renforcer les recommandations de prophylaxie déjà établies et d'ouvrir la discussion concernant l'addition de nouveaux facteurs de risque tels que la transplantation hépatique en situation de défaillance hépatique aiguë et l'antécédent d'infection ou de colonisation à *Aspergillus*. Par ailleurs, la survenue d'une période post-opératoire compliquée, matérialisée notamment par une longue hospitalisation en médecine intensive – réanimation ou des infections bactériennes ou à levure, doit rendre le clinicien attentif et faire soulever l'hypothèse d'une aspergillose invasive en cas d'évolution infectieuse péjorative.

### CONCLUSION

Nous avons réalisé une étude rétrospective cas-témoin multicentrique dans 10 centres en France entre 2007 et 2021, recensant 148 cas d'aspergillose invasive chez des patients transplantés hépatiques. L'aspergillose était probable dans 86% des cas et prouvée dans les 14 % restants, selon les critères EORTC/MSGERC. L'aspergillose invasive survenait en médiane 26 jours après la transplantation hépatique. Sur les 148 cas, 120 (81,1 %) étaient une aspergillose pulmonaire invasive, 22 (14,9 %) étaient disséminées et 6 (4,0 %) étaient extrapulmonaires localisées. Les facteurs de risque indépendants de présenter une aspergillose invasive étaient l'antécédent d'infection ou colonisation à *Aspergillus* (OR 7,02 ; IC 95 % 1,17 – 42,29 ; p 0,033), un antécédent de transplantation hépatique antérieur à l'inclusion (OR 3,67 ; IC 95 % 1,01 – 13,38 ; p 0,048), la transplantation pour dysfonction hépatique aiguë (OR 16,78 ; IC 95 % 1,92 – 146,62 ; p 0,011), la durée d'hospitalisation en réanimation (OR 1,04 ; IC 95 % 1,02 - 1,06 ; p < 0,001), la survenue d'infection bactérienne en post-opératoire (OR 2,63 ; IC 95 % 1,25 – 5,52 ; p 0,011) et d'infection à levure (OR 3,14 ; IC 95 % 1,28 – 7,73, p 0,013).

La survie globale à 3 mois était estimée à 51,9 %. Elle était de 55 %, 50 % et 100 % dans le cas respectivement de l'aspergillose pulmonaire invasive, de l'aspergillose disséminée et de l'aspergillose extra-pulmonaire. Les facteurs pronostiques étaient l'administration d'un traitement d'induction par thymoglobulines (HR 2,32 ; IC 95 % 1,0 - 5,36 ; p 0,049), une dysfonction primaire de greffon (HR 1,81 ; IC 95 % 1,05 - 3,10 ; p 0,032), un TP bas au diagnostic de l'aspergillose invasive (HR 0,98 ; IC 95 % 0,97 - 0,99 ; p < 0,001) et un antigène aspergillaire sanguin positif au diagnostic (OR 212 ; IC 95 % 1,25 - 3,58 ; p 0,005).

En l'absence de recommandation française ou européenne sur une prophylaxie antifongique universelle chez les transplantés hépatiques, l'identification des facteurs de risque sus-cités pourrait guider une prophylaxie ciblée. Des études prospectives complémentaires sont nécessaires.

VU

Le président du jury de thèse

Professeur Yves HANSMANN

Professeur Yves Hansmann

HORITALIX UNIVERSITATION OF STRASSOURS

Nouvel Hoofigure

Service des Maladies infectieuns et Françaires - UE 2401 Tet.: C2-55-53 - 25 - 5 - 5 - 7 - 23 - 25 - 55 - 18 - 16 Emuli yves hangmann zonne chaxobourg ér N° 2005 - 10002433294

VU et approuvé

Strasbourg, 6 11 SEP, 2023

Le Doyen de la faculté de/

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-hepatique-0
- 2. Russo FP, Izzy M, Rammohan A, Kirchner VA, Maira TD, Belli LS, et al. Global impact of the first wave of COVID-19 on liver transplant centers: A multi-society survey (EASL-ESOT/ELITA-ILTS). J Hepatol. 1 févr 2022;76(2):364-70.
- 3. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. Hepatol Baltim Md. juill 2015;62(1):243-52.
- 4. Belli LS, Duvoux C, Artzner T, Bernal W, Conti S, Cortesi PA, et al. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: Results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). J Hepatol. sept 2021;75(3):610-22.
- 5. Artzner T, Michard B, Besch C, Levesque E, Faitot F. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: Overview and pragmatic proposals. World J Gastroenterol. 14 déc 2018;24(46):5203-14.
- 6. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. avr 2009;9(4):746-57.
- 7. Lee M. Antibody-Mediated Rejection After Liver Transplant. Gastroenterol Clin North Am. juin 2017;46(2):297-309.
- 8. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. Transplantation. mai 2018;102(5):727.
- 9. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. N Engl J Med. 2007;
- 10. Chelala L, Kovacs CS, Taege AJ, Hanouneh IA. Common infectious complications of liver transplant. Cleve Clin J Med. nov 2015;82(11):773-84.
- 11. Jothimani D, Venugopal R, Vij M, Rela M. Post liver transplant recurrent and de novo viral infections. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1 juin 2020;46-47:101689.
- 12. Baganate F, Beal EW, Tumin D, Azoulay D, Mumtaz K, Black SM, et al. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. Surgery. 1 oct 2018;164(4):694-704.
- 13. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis. 15 avr 2010;50(8):1101-11.
- 14. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction:

Distinctive features and clinical relevance. J Hepatol. déc 2014;61(6):1385-96.

- 15. Latgé JP, Chamilos G. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019. Clin Microbiol Rev. 13 nov 2019;33(1):e00140-18.
- 16. Thompson GR, Young JAH. Aspergillus Infections. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 14 oct 2021;385(16):1496-509.
- 17. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. Respir Med. août 2018;141:121-31.
- 18. Lortholary O, Gangneux JP, 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. déc 2011;17(12):1882-9.
- 19. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, Ledoux MP, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Ann N Y Acad Sci. 2012;1272(1):23-30.
- 20. Kluge S, Strauß R, Kochanek M, Weigand MA, Rohde H, Lahmer T. Aspergillosis: Emerging risk groups in critically ill patients. Med Mycol. 8 déc 2021;60(1):myab064.
- 21. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, Boely Janke E, Doco Lecompte T, Garzoni C, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. août 2018;20(4):e12898.
- 22. Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumbreras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 juill 2005;41(1):52-9.
- 23. Lum L, Lee A, Vu M, Strasser S, Davis R. Epidemiology and risk factors for invasive fungal disease in liver transplant recipients in a tertiary transplant center. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. déc 2020;22(6):e13361.
- 24. 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.
- 25. 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. 2013;68(5):368-75.
- 26. 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.
- 27. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 12 sept 2020;71(6):1367-76.

- 28. 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.
- 29. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos 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. 1 mars 2017;102(3):433-44.
- 30. 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.
- 31. Herbrecht R, Greene RE, Ribaud P, Wingard JR, Chandrasekar PH, Pauw BD. Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis. N Engl J Med. 2002;8.
- 32. 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.
- 33. Maertens J, Rahav G, Lee D, Ponce-de-León A, Ramirez I, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. The Lancet. 5 févr 2021;397.
- 34. Benitez LL, Carver PL. Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. Drugs. juin 2019;79(8):833-53.
- 35. McCarty TP, Pappas PG. Antifungal Pipeline. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2021 [cité 24 août 2023];11. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.732223
- 36. 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. 2019;33(9):e13544.
- 37. Lanternier F, Seidel D, Pagano L, Styczynski J, Mikulska M, Pulcini C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis treatment duration in haematology patients in Europe: An EFISG, IDWP-EBMT, EORTC-IDG and SEIFEM survey. Mycoses. mai 2020;63(5):420-9.
- 38. Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. sept 2014;20 Suppl 7:27-48.
- 39. Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, Kalhs P, Rabitsch W, Greinix H, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 29 déc 2015;15(1):584.
- 40. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. The PATH

(Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. Diagn Microbiol Infect Dis. 1 août 2012;73(4):293-300.

- 41. Verma N, Singh S, Syal A, Pradhan P, Singh M, Singh M. Invasive aspergillosis is a critical determinant of mortality in cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. Med Mycol. 3 nov 2021;59(11):1092-100.
- 42. Singh N, Avery RK, Munoz P, Pruett TL, Alexander B, Jacobs R, et al. Trends in Risk Profiles for and Mortality Associated with Invasive Aspergillosis among Liver Transplant Recipients. Clin Infect Dis. janv 2003;36(1):46-52.
- 43. Osawa M, Ito Y, Hirai T, Isozumi R, Takakura S, Fujimoto Y, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in living donor liver transplant recipients. Liver Transpl. 2007;13(4):566-70.
- 44. Nagao M, Fujimoto Y, Yamamoto M, Matsumura Y, Kaido T, Takakura S, et al. Epidemiology of invasive fungal infections after liver transplantation and the risk factors of late-onset invasive aspergillosis. J Infect Chemother. févr 2016;22(2):84-9.
- 45. Fortún J, Martín-Dávila P, Moreno S, de Vicente E, Nuño J, Candelas A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2002;8(11):1065-70.
- 46. Douglas AP, Smibert OliviaC, Bajel A, Halliday CL, Lavee O, McMullan B, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. Intern Med J. 2021;51(S7):143-76.
- 47. Triantafyllou E, Woollard KJ, McPhail MJW, Antoniades CG, Possamai LA. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure. Front Immunol [Internet]. 2018 [cité 28 sept 2023];9. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02948
- 48. Lahmer T, Peçanha-Pietrobom PM, Schmid RM, Colombo AL. Invasive fungal infections in acute and chronic liver impairment: A systematic review. Mycoses. 2022;65(2):140-51.
- 49. Saliba F, Delvart V, Ichaï P, Kassis N, Botterel F, Mihaila L, et al. Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. Clin Transplant. 2013;27(4):E454-61.
- 50. Phoompoung P, Herrera S, Pérez Cortés Villalobos A, Foroutan F, Orchanian-Cheff A, Husain S. Risk factors of invasive fungal infections in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. avr 2022;22(4):1213-29.
- 51. Yong MK, Slavin MA, Kontoyiannis DP. Invasive fungal disease and cytomegalovirus infection: is there an association? Curr Opin Infect Dis. déc 2018;31(6):481-9.
- 52. Frascaroli G, Varani S, Blankenhorn N, Pretsch R, Bacher M, Leng L, et al. Human Cytomegalovirus Paralyses Macrophage Motility through Downregulation of Chemokine

Receptors, Reorganization of the Cytoskeleton and Release of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF). J Immunol Baltim Md 1950. 1 janv 2009;182(1):477-88.

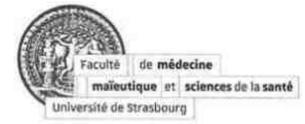
- 53. Freeman RB. The 'Indirect' Effects of Cytomegalovirus Infection. Am J Transplant. 1 nov 2009;9(11):2453-8.
- 54. Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, Safdar N, Morris MI, Meneses K, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Anidulafungin Versus Fluconazole for Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in High-Risk Liver Transplant Recipients. Am J Transplant. 1 déc 2014;14(12):2758-64.
- 55. Saliba F, Pascher A, Cointault O, Laterre PF, Cervera C, De Waele JJ, et al. Randomized Trial of Micafungin for the Prevention of Invasive Fungal Infection in High-Risk Liver Transplant Recipients. Clin Infect Dis. 1 avr 2015;60(7):997-1006.
- 56. Steinbach WJ, Singh N, Miller JL, Benjamin DK, Schell WA, Heitman J, et al. In Vitro Interactions between Antifungals and Immunosuppressants against Aspergillus fumigatus Isolates from Transplant and Nontransplant Patients. Antimicrob Agents Chemother. déc 2004;48(12):4922-5.
- 57. High KP, Washburn RG. Invasive Aspergillosis in Mice Immunosuppressed with Cyclosporin A, Tacrolimus (FK506), or Sirolimus (Rapamycin). J Infect Dis. 1 janv 1997;175(1):222-5.
- 58. Eschenauer G, Kwak E, Humar A, Potoski B, Clarke L, Shields R, et al. Targeted versus Universal Antifungal Prophylaxis among Liver Transplant Recipients. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. janv 2015;15(1):180-9.
- 59. Sharpe MD, Ghent C, Grant D, Horbay GLA, McDougal J, David Colby W. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. Transplantation. 27 sept 2003;76(6):977.
- 60. Evans JDW, Morris PJ, Knight SR. Antifungal Prophylaxis in Liver Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Am J Transplant. 1 déc 2014;14(12):2765-76.
- 61. Breitkopf R, Treml B, Simmet K, Bukumirić Z, Fodor M, Senoner T, et al. Incidence of Invasive Fungal Infections in Liver Transplant Recipients under Targeted Echinocandin Prophylaxis. J Clin Med. janv 2023;12(4):1520.
- 62. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 mars 2009;48(5):503-35.
- 63. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent Exposure to Caspofungin or Fluconazole Influences the Epidemiology of Candidemia: a Prospective Multicenter Study Involving 2,441 Patients. Antimicrob Agents Chemother. 20 janv 2011;55(2):532-8.

- 64. van der Linden JWM, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective Multicenter International Surveillance of Azole Resistance in Aspergillus fumigatus. Emerg Infect Dis. juin 2015;21(6):1041-4.
- 65. Choukri F, Botterel F, Sitterlé E, Bassinet L, Foulet F, Guillot J, et al. Prospective evaluation of azole resistance in Aspergillus fumigatus clinical isolates in France. Med Mycol. 1 août 2015;53(6):593-6.
- 66. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJG. Multiple-Triazole–Resistant Aspergillosis. N Engl J Med. 5 avr 2007;356(14):1481-3.
- 67. Shalhoub S, Luong ML, Howard SJ, Richardson S, Singer LG, Chaparro C, et al. Rate of *cyp51A* mutation in *Aspergillus fumigatus* among lung transplant recipients with targeted prophylaxis. J Antimicrob Chemother. 1 avr 2015;70(4):1064-7.
- 68. Maertens J, Raad I, Petrikkos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and Safety of Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients Refractory to or Intolerant of Conventional Antifungal Therapy. Clin Infect Dis. 1 déc 2004;39(11):1563-71.
- 69. Gioia F, Filigheddu E, Corbella L, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Pérez-Ayala A, et al. Invasive aspergillosis in solid organ transplantation: Diagnostic challenges and differences in outcome in a Spanish national cohort (Diaspersot study). Mycoses. 1 mai 2021;
- 70. Singh N, Wagener MM, Cacciarelli TV, Levitsky J. Antifungal Management Practices in Liver Transplant Recipients. Am J Transplant. 1 févr 2008;8(2):426-31.
- 71. Barchiesi F, Mazzocato S, Mazzanti S, Gesuita R, Skrami E, Fiorentini A, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: Epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. Liver Transpl. 2015;21(2):204-12.
- 72. Aruanno M, Glampedakis E, Lamoth F. Echinocandins for the Treatment of Invasive Aspergillosis: from Laboratory to Bedside. Antimicrob Agents Chemother. 25 juill 2019;63(8):10.1128/aac.00399-19.
- 73. Vanhove T, Bouwsma H, Hilbrands L, Swen JJ, Spriet I, Annaert P, et al. Determinants of the Magnitude of Interaction Between Tacrolimus and Voriconazole/Posaconazole in Solid Organ Recipients. Am J Transplant. 1 sept 2017;17(9):2372-80.
- 74. Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6(1):76-85.
- 75. 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.
- 76. Farges C, Cointault O, Murris M, Lavayssiere L, Lakhdar-Ghazal S, Del Bello A, et al. Outcomes of solid organ transplant recipients with invasive aspergillosis and other mold

infections. Transpl Infect Dis. févr 2020;22(1):e13200.

- 77. Boillot O, Seket B, Dumortier J, Pittau G, Boucaud C, Bouffard Y, et al. Thymoglobulin induction in liver transplant recipients with a tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid immunosuppressive regimen: a five-year randomized prospective study. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. nov 2009;15(11):1426-34.
- 78. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 15 avr 2014;13(2):125-37.

# DÉCLARATION 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: LE LYARIC	Prénom: Cosolia
1 What 1 5	FICHOIII a sectional Made to Commission Comm

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'atterte sur l'honneur avair connaissance des vivites discipernaires ou jerales que j'evairs en ces de déclare erronée ou incomplète -

Signature originale:

A Stransmirg , le 08/09/2023

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