

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

NOM et Prénoms	CE ²	Services Hospitaliers, autrefois / Localisation	Groupe(s) du Conseil National des Universités
SAZZIETOTI L. Jean-Philippe	MRP CC	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	31.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
VERARDI GILLES	MRP MCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biocytologie et de Mycologie médicale (PCH-CHU)	42.02 Parasitologie et Mycologie (option Biologique)
WERTES Paul-Antoine	MRP CC	+ Pôle d'anesthésiologie / Interventions chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / HCH	46.04 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type anest)
WERYK ALAIN	MRP MCS	+ Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie Physiologique - Service de Physiologie et d'explorations fonctionnelles / HCH	44.02 Physiologie (option Biologique)
MEYER FÉLIX	MRP MCS	+ Pôle de santé publique et santé au travail - Laboratoire de Biométrie (CHU) / Hôpital Civil - Biostatistiques et informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	49.04 Biostatistiques, informatique médicale et Technologies de Communication (option Biologique)
MEDARD Fabien	MRP CC	+ Pôle Urgences - Réanimation Médicales / Centre Anticancéreux - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSE Laurent	MRP CC	+ Pôle de Pharmacologie pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie Cardio-vasculaire - cancéres / HCH	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOULI STEPH	MRP MCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	41.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	MRP CC	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMU - Service de néphrologie dialyse et transplantation / HCH	37.03 Néphrologie
MURTEL Didier	MRP MCS	+ Pôle gastro-digestif de l'hôpital civil - Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive / HCH	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Jean-Jacques	MRP CC	+ Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie nucléaire (HCH)	47.01 Radiophysique et médecine nucléaire
NEEL Georges	MRP MCS	+ Pôle d'imagerie - Service de radiobiologie / CHU	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option Radiothérapie biologique)
NEI Drie	MRP MCS	+ Pôle d'anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale SMU, CHU, HCH - Service d'anesthésiologie et de réanimation chirurgicale / HCH	46.04 Anesthésiologie-Réanimation
ONARA MICHAEL	MRP MCS	+ Pôle d'imagerie - Service d'imagerie II - Imagerie structurale et cardiaque-vasculaire / HCH	48.02 Radiologie et Imagerie médicale (option Clinique)
OU MOUNIR Rachid	MRP CC	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	31.03 Cardiologie
OUHALLAB Alain	MRP MCS	+ Pôle de radiologie thérapeutique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et Cardio-vasculaire
OUKAOUI ABU Catherine	MRP CC	+ Pôle médecine-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hauts-de-Seine	54.01 Pédiatrie
PELAGGI Thierry	MRP MCS	+ Pôle d'Anesthésiologie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédiatrie des sciences de la santé / Faculté	46.05 Réanimation ; Médecine d'urgence (option Médecine d'urgence)
PIRE PERRETTA SÉVERA	MRP MCS	+ Pôle Hépatogastro-digestif de l'hôpital civil - Service de chirurgie viscérale et digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PROVOST THOMAS	MRP CC	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie viscérale et digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Chirurgie digestive
RETT Thierry	MRP MCS	+ CHU - Département de médecine oncologique	47.03 Cancérologie ; Radiothérapie (option : Cancérologie Clinique)
RYCHARDY	MRP MCS	+ CHU - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option : Cancérologie Clinique)
ROTTGERS JULIE	MRP CC	+ Pôle d'anesthésiologie / Réanimation chirurgicales / SMU, CHU, HCH - Service d'Anesthésiologie et de Réanimation chirurgicale / Hôpital civil	46.04 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Clinique)
RUADENAC ALAIN	MRP MCS	+ Pôle de Médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (HCH) - Service de Médecine Interne et nutrition / Hôpital de Hauts-de-Seine	44.04 Nutrition
RUELL FRANÇOIS	MRP CC	+ Pôle 102 et 103 - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hauts-de-Seine	49.02 Neurochirurgie
RUILLI Jean-Sébastien	MRP CC	+ Pôle de Biologie - Service de Médecine légale, consultation d'urgences médico-légales et Laboratoire de Toxicologie / Service et HCH - Institut de Médecine légale / Faculté de médecine	55.01 Médecine légale et droit de la santé
REMMOND Jean-Marc	MRP MCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutrition / CHU	52.05 Option : Gastro-entérologie
RUQUET Simon	MRP MCS	+ Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / CHU	44.01 Biophysique et Biologie moléculaire
ROUSSEAU	MRP CC	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et digestive / HCH	52.02 Chirurgie générale
ROUSSEAU Raphaël	MRP MCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et digestive / HCH	52.03 Chirurgie générale
RUSSACOL-BERNARD Sylvie	MRP MCS	+ Pôle médecine-chirurgicale du Pédiatre - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hauts-de-Seine	54.02 Pédiatrie
RUSSOY Catherine	MRP CC	+ Pôle d'imagerie - Service d'imagerie II - Imagerie structurale et Cardio-vasculaire / HCH	48.02 Radiologie et Imagerie médicale (est. Clinique)
SABATTS Michel	MRP MCS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de gynécologie-obstétrique / HCH	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale (option : gynécologie-obstétrique)

NOM et Prénoms	CE*	Services hospitaliers ou autres / La collaboration	Sous-section du Conseil national des universités
CHIFFR Emmanuel	MRP MCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Otorhinolaryngologie / CHU + Service d'Otorhinolaryngologie / Hôpital Hôtel Dieu	35.07 Otorhinolaryngologie
SADLER Etienne	MRP MCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail + Service de Santé Publique (Hôpital CHU) + Statistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	43.04 Biostatistique, informatique médicale et technologies de communication (général biogénétique)
SAUSSE Christian	MRP CS	+ Pôle d'urologie, Morphologie et Dermatologie + Service de Chirurgie urologique / Hôpital Hôtel Dieu	52.04 Urologie
SCHWARTZ Claude	MRP CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Otorhinolaryngologie / CHU + Service d'Otorhinolaryngologie / Hôpital Hôtel Dieu	35.07 Otorhinolaryngologie
SHEN SCHULTZ-BOLARD Caroline	MRP MCS	+ Pôle de Gynécologie + Laboratoire de Diagnostic Génétique / Hôpital Hôtel Dieu	47.04 Génétique (section biogénétique)
SCHNEIDER Françoise	MRP CS	+ Pôle gynécologie - infirmiers médicaux / Centre antitumoral + Service de Gynécologie médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Gynécologie
SCHNEIDER Jeanne	MRP CS	+ Pôle de Psychiatrie et de Santé mentale + Service de psychiatrie pour enfants et adolescents / HC	41.04 Pédiopsychiatrie / Pédiatrie
SCHULTZ Philippe	MRP MCS	+ Pôle Tête et Cou - CHU + Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale / HC	35.07 Oto-rhino-laryngologie
SEHARY LAMBERTO	MRP CS	+ Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation + Service d'hepato-gastro-entérologie et d'assistance nutritionnelle / HC	52.02 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Endocrinologie Diététique : Hépatologie
SEILLON Jean	MRP MCS	+ Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie, Néphrologie Génomique + Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	33.01 Rhumatologie
SERAWY Dominique	MRP CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire + Service des maladies cardiovasculaires-Hématologie clinique / HC	51.04 Médecine cardiovasculaire
SHEN SCHNEIDER Christine	MRP CS	+ Pôle Tête et Cou - CHU + Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	41.02 Neurologie
SKILLON Francis	MRP CS	+ Pôle d'urologie + Service d'urologie / Hôpital Hôtel Dieu, CHU de Hautepierre / HC	43.07 Andrologie et médecine masculine (général biogénétique)
SILVER Vimal	MRP MCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail + Département de Santé publique / Section 1 - Epidémiologie et Prévention de la Santé / Hôpital CHU + Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique / HC / Hôpital	43.05 Epidémiologie, écologie de la santé et prévention (général biogénétique)
STEFAN David	MRP MCS	+ Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie, Néphrologie Génomique + Service de Médecine interne, Gériatrie et maladies métaboliques / HC	33.01 Médecine interne
STEFAN Marie	MRP CS	+ Pôle de Psychiatrie et de Santé mentale + Service de psychiatrie d'urgence de l'adolescence et de psychiatrie / Hôpital CHU	41.03 Psychiatrie adulte
STEFAN Philippe	MRP MCS	+ Pôle de Biologie + Laboratoire de Biologie et de pathologies tropicales / Hôpital	52.02 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (général biogénétique)
STEFAN Thomas	MRP CS	+ Pôle de Neurologie + Service de soins de suite et réadaptation pédiatrique / Hôpital de la Folie-Morue	51.03 Pédiatrie - Gériatrie et Biologie du vieillissement
STEFAN Christophe Marie	MRP CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Otorhinolaryngologie / CHU + Service de Médecine interne / Hôpital Hôtel Dieu	33.01 Médecine interne
STEFAN Philippe	MRP MCS	+ Pôle des pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation + Service de Chirurgie Générale et de Transplantation hépatogastro-intestinale / HC + Coordination des activités de prélèvements et transplantations des HLA	51.02 Chirurgie générale
SHEN SCHULTZ Valérie	MRP CS	+ Pôle Tête et Cou + Pôle Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	41.03 Neurologie

HC : Hôpital CHU - CH : Hôpital de Hautepierre - HC : Hôpital Hôtel Dieu - HC : Hôpital de la Folie-Morue

* : La lettre du service / ou MCS (non chef de service hospitalier) - CS : chef de service par interim - CP : chef de service pédiatrie / HC

CS : Chef d'unité fonctionnelle

MRP : Pôle MRP (responsable du MRP) ou MRP (non responsable du MRP)

CS : Consultation hospitalière (pour une des fonctions hospitalières sans chef de service)

HC : Chef de service

AA - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CE*	Services hospitaliers ou autres / La collaboration	Sous-section du Conseil national des universités
LAURE Laurent	MRP CS	+ Pôle spécialités médicales - Otorhinolaryngologie / CHU + Service de Santé publique / HC	41.04 Médecine générale
LAURENTIN François	CS	+ Pôle Hépatogastro-entérologie + Service de Gastro-entérologie / HC	52.02 Gastro-entérologie
SAUVATRE C	CS	+ Pôle Tête et Cou + Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HC	41.04 Thérapeutique, Médecine du Douleur, Anesthésiologie

D1 - MATIÈRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services hospitaliers ou institut / localisation	Sous-section du Conseil national des universités
ADIN Raphaël		+ Pôle d'Imagerie + Service de Médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICMC	41.01 Biophysique et Médecine nucléaire
ANNA ANNE DIETRICH-CHEN		+ Pôle de Pharmacologie + Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	40.02 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENICHARÉ Eric		+ Pôle de spécialités médicales-optométrie / SMP + Service de Méthéorologie-Transplantation / HMC	42.02 Otolaryngologie
BOUAMRANE Walid		+ Pôle de Biologie + Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	41.04 Génétique (option Biologique)
BLOCHET Cyril		+ Pôle d'Imagerie + Service de Médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICMC	41.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUTIER Olivier		+ Pôle de Biologie + Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / ICH	44.02 Biochimie et biologie moléculaire
CHENI Hana		+ Pôle de Biologie + Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	41.01 Microbiologie-Mycologie ; mycologie hospitalière Option Bactériologie-Mycologie Biologique
CHEN JIN Valérie		+ Pôle de Biologie + Laboratoire de néonatalogie et de pédiatrie médicale / ICH + Institut de Néonatalogie / Faculté de Médecine	41.02 Pédiatrie et néonatalogie (option biologie)
CHEN JIN Caroline		+ Pôle d'Imagerie + Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICMC	41.01 Biophysique et médecine nucléaire
CHARTRE Raphaël		+ Pôle de Biologie + Laboratoire d'immunologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	41.02 Immunologie
CHAZARD Jérôme		+ Pôle d'Imagerie + Service d'imagerie à la non-invasive / ICH	41.01 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CHEN JIN Hana		+ Pôle Tête-Cou + Service de Neurochirurgie / ICH	40.02 Neurochirurgie
CHEN JIN Julien		+ Pôle de Biologie + Département de Biologie structurale / ICH	41.02 Cancérologie / Radiobiologie Option Biologique
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Biologie + Laboratoire d'immunologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	41.04 Immunologie (option Biologique)
CHEN JIN Hana		+ Pôle d'Imagerie + URGENT / Imagerie médicale / ICH	41.01 Biophysique et médecine nucléaire
CHEN JIN Raphaël		+ Pôle Urgences / Réanimations médicales / Centre antipain + Service de Réanimation médicale / Hôpital de Necker	40.02 Réanimation
CHEN JIN Hana		+ Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire + Service des maladies cardiovasculaires-Hématologie clinique / ICH	41.04 Option : médecine vasculaire
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Biologie + Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / ICH	44.02 Biochimie et biologie moléculaire
CHEN JIN Hana		+ Pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / ICH + Service des maladies infectieuses-Hématologie clinique / ICH	41.04 Option : maladies infectieuses
CHEN JIN Hana		+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation + Service de Chirurgie générale et digestive / ICH	41.02 Chirurgie générale
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Biologie + Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	41.04 Génétique (option Biologique)
CHEN JIN Hana		+ Pôle Tête et Cou - CTO + Service de Neurologie / Hôpital de Necker	40.01 Neurologie
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Biologie + Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / ICH	44.02 Biochimie et biologie moléculaire
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Pathologie dermatologique + Service de Mycologie et d'ophtalmologie / ICH	41.02 Mycologie
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Biologie + Service de Médecine légale, Génomique et Transplantation / ICH + Laboratoire de Toxicologie / ICH	41.04 Médecine légale et droit de la santé
CHEN JIN Hana		+ Pôle Tête et Cou - CTO + Centre d'investigation clinique / ICH / Hôpital de Necker	40.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
CHEN JIN Hana	LI	+ Pôle de Biologie + Laboratoire de Biologie et de Médecine moléculaire / ICH / Hôpital de Necker	41.04 Génétique (option Biologique)
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Biologie / Service de Médecine + Pôle de Psychiatrie et de soins mentaux + Service de Psychiatrie / ICH	41.02 Psychiatrie (option clinique)
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Biologie + Laboratoire d'immunologie / ICH / Hôpital de Necker	41.01 Microbiologie-Mycologie ; mycologie hospitalière Option Bactériologie-Mycologie Biologique
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Pathologie dermatologique + Service de Mycologie et d'ophtalmologie / ICH	41.02 Mycologie (option Biologique)
CHEN JIN Hana		+ Pôle de spécialités médicales - ophtalmologie / ICH + Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / ICH	41.04 Immunologie (option clinique)
CHEN JIN Hana		+ Pôle de Biologie + Institut d'immunologie de la biologie / ICH / Hôpital de Necker	41.01 Option : Bactériologie-Mycologie Option Biologique

NOM et Prénoms	Cr	Services hospitaliers ou institut / Localisation	Section du Conseil National des Universités
SCHEWYER Vincent		+ Pôle de Biologie + Institut (Université) de Neurobiologie / Institut en santé	45.04 - option : bactériologie-virologie (biologie, v)
Mme SOLE Florence		+ Pôle de Biologie + Laboratoire de virologie / Hôpital de Rouen	45.01 - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-virologie
Mme SOSTER Christelle		+ Pôle de Médecine interne, rhumatologie, nutrition, endocrinologie, diabétologie (MIMC) + Service de Rhumatologie / Hôpital de Rouen	30.01 - Rhumatologie
Mme TA AMANDA-ANNE Emile		+ Pôle de Biologie + Institut (Université) de Neurobiologie / Institut en santé	45.04 - Option : Bactériologie-virologie (biologie)
TAJAN Samy		+ Pôle de Neurologie théorique + Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / HEC	45.02 - Physiologie (option chimie)
Mme TAOUANNE		+ Pôle médecine-chirurgie de pédiatrie + Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Rouen	54.10 - Chirurgie infantile
TESTIER Marie		+ Pôle de Biologie + Service de Biologie de la Reproduction / HEC-Schmidheini	54.00 - Biologie et médecine du développement et de la reproduction (autres biologies)
VALLET Laurent		+ Pôle de Biologie + Laboratoire d'immunologie Biogéomé - Hôpital de Rouen	47.01 - Immunologie ; Transfusions Option Immunologie Biologique
Mme VILAVIEUX Aurélie		+ Pôle de Biologie + Laboratoire de virologie / Hôpital de Rouen	45.01 - Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Option Bactériologie-virologie biologique
Mme VUARD Odile		+ Pôle de Biologie + Laboratoire de Neurobiologie et Neurologie moléculaire / HEC-Schmidheini	45.02 - Neurobiologie et neurologie (option chimie)
Mme ZAKARIA Anne Dr. MARIANNE		+ Pôle Médecine-Chirurgie de Pédiatrie + Service de Pédiatrie / Hôpital de Rouen	54.00 - Pédiatrie
ZOLL Jeffrey		+ Pôle de Pathologie Neurologique + Service de Physiologie et Explorations Fonctionnelles / HEC	45.02 - Physiologie (option chimie)

02 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monodépartement)

Dr BOUAFI (Télécom-Saïed)	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Neurobiologie	72 - Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	--

03 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monodépartement)

Mme CHABAN Elise	LESVS-UMR 7127 - Equipe EMS / Faculté de Médecine	65 - Neurosciences
M. M. LAROCHE Anne-Mélodie	LESVS-UMR 7127 - Equipe EMS / Faculté de Médecine	66 - Neurosciences
M. KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Neurobiologie	72 - Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Dr LAROCHE Anne	LESVS-UMR 7127 - Equipe EMS / Faculté de Médecine	66 - Neurosciences
Mme MICALLEZ Céline	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Neurobiologie	72 - Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCAVIER Marie	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Neurobiologie	72 - Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Neurobiologie	72 - Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
M. VASSEROT Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Neurobiologie	72 - Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
M. ZAMINI Anne	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Neurobiologie	72 - Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Mme Aline DUMAS Claire
 Dr Jean-Louis JAMAIN
 Mme Aline DUMAS-BOUCHER Anne
 Dr Jean-Louis PHILIPPE
 Dr Jean-Louis PHILIPPE
 Dr Jean-Louis PHILIPPE

C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr Claude JAMAIN
 Dr LUDOVIC MATHIEU

C3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr DELCOUR Claire
 Dr MICHELLE Anne
 Dr BILARDIER David
 Dr SAVALIERE Anne Elisabeth
 Dr SCHWITZ Isabelle

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle Médico-Chirurgical de l'Obstétrique • Service de réanimation pédiatrique spécialisée en de surveillance neonatale / néo
Dr JEANMARIE Marie	• Pôle oncologie médico-chirurgicale et hématologie • Service d'oncologie médicale / néo
Mme Dr COUREUR Bernadine	• Pôle de Pharmacie Pharmacie • Service de Pharmacie Spécialisation Nouvel Néonatal
Dr HANCIOT Pauline	• Pôle de Cardiologie • Service de soins de suite de longue durée et d'accompagnement gériatrique / néo / néo
Dr LEBLANC Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Ophtalmologie (SMO) • Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Néonatal / Néonatal
Dr VESINIE Sabine	• Pôle de Soins Pédiatriques en Soins de Suite • Service de Soins Pédiatriques - DM / Néonatal / Néonatal
Mme Dr POTY Marie	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Ophtalmologie (SMO) • LCR
Dr HANCIOT Pauline	• Pôle de Gynécologie et Obstétrique • Service de Gynécologie Obstétrique / néo
Dr LEBLANC Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Ophtalmologie (SMO) • Unité d'urgence - Centre de soins de l'infarctus par le cœur / Néonatal / Néonatal
Mme Dr HANCIOT Bernadine	• Pôle Oncologie • Service de Chimie Thérapeutique / Néonatal / Néonatal
Mme Dr HANCIOT Bernadine	• Pôle de Gynécologie et Obstétrique • Service de Gynécologie Obstétrique / néo
Dr TOUMBAUX Claire	• Pôle Médico-Chirurgical de l'Obstétrique • Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Néonatal / Néonatal
Mme Dr WEIS Anne	• Pôle Oncologie - SMO - Maladies Infectieuses et Respiratoires • néo

[illegible]

45. Englehardt, E. *Electricity*. 4th ed. Stamford, CT: Brooks/Cole, 1994.

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

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, Mattttthieu. 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

TABLE DES ABREVIATIONS	19
INDEX DES TABLEAUX	20
INDEX DES FIGURES	22
I. Première partie : Introduction	23
A. Transplantation hépatique	23
1. Généralités	23
2. Indications à la transplantation hépatique	25
3. Complications de la transplantation hépatique	28
4. Focus sur la cirrhose	31
B. L'aspergillose	34
1. Physiopathologie	34
2. Facteurs de risque d'aspergillose invasive	36
3. Diagnostic de l'aspergillose invasive	39
4. Traitement de l'aspergillose invasive	41
5. Prophylaxie anti-Aspergillus	45
6. Pronostic de l'aspergillose invasive	47
C. Justificatif de l'étude	48
II. DEUXIEME PARTIE : RESULTATS	49
A. Matériels et méthodes	49
1. Schéma général	49
2. Objectifs	49
3. Identification des patients et recueil des informations	50
4. Données recueillies	50
5. Ethique	52
6. Analyse statistique	52
B. Etude cas-témoins – Facteurs de risque de faire une aspergillose invasive	54
1. Population	54
2. Caractéristiques démographiques, comorbidités	55
3. Maladie hépatique ayant amené à la transplantation hépatique	58
4. La transplantation hépatique	60
5. Prophylaxie antifongique	69
6. Survie des cas et des témoins à 3 mois et 1 an	70
7. Analyse univariée des facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive	71
8. Analyse multivariée des facteurs de risque de présenter une aspergillose invasive	73
C. Aspergillose invasive post transplantation hépatique	75
1. Diagnostic selon les critères EORTC/MSGERC	75
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 avant 3 mois	77
4. Focus sur les aspergilloses invasives chez les patients transplantés en contexte d'ACLF	80
5. Immunosuppresseurs au moment de l'aspergillose invasive	81
6. La clinique au diagnostic	81
7. La biologie au diagnostic	82
8. Les espèces aspergillaires identifiées	83
9. Les marqueurs mycologiques	84
10. L'imagerie thoracique	86
11. L'imagerie du système nerveux central	87

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
D.	Facteurs pronostiques de mortalité	97
1.	Analyse univariée des facteurs pronostiques.....	97
2.	Analyse multivariée des facteurs pronostiques	101
III.	DISCUSSION.....	102
1.	Prévalence de l'aspergillose invasive	102
2.	Délai de survenue.....	102
3.	Diagnostic d'aspergillose invasive	103
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	123
	BIBLIOGRAPHIE.....	125

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 cirrhose	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	90
Tableau 23. Espèces responsables de co-infection fongique	93
Tableau 24. Evolution à 3 mois.....	94
Tableau 25. Décès à 3 mois selon la forme d'aspergillose invasive.....	95
Tableau 26. Analyse univariée des facteurs pronostiques de mortalité significatifs.....	97
Tableau 27. Analyse univariée des facteurs pronostiques de mortalité non significatifs	98
Tableau 28. Analyse multivariée des facteurs pronostiques de mortalité à 3 mois.....	101
Tableau 29. Etudes cas-témoins des infections fongiques invasives dont aspergillose invasive chez le transplanté d'organe solide dont hépatique, classées par ordre chronologique.....	105

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 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

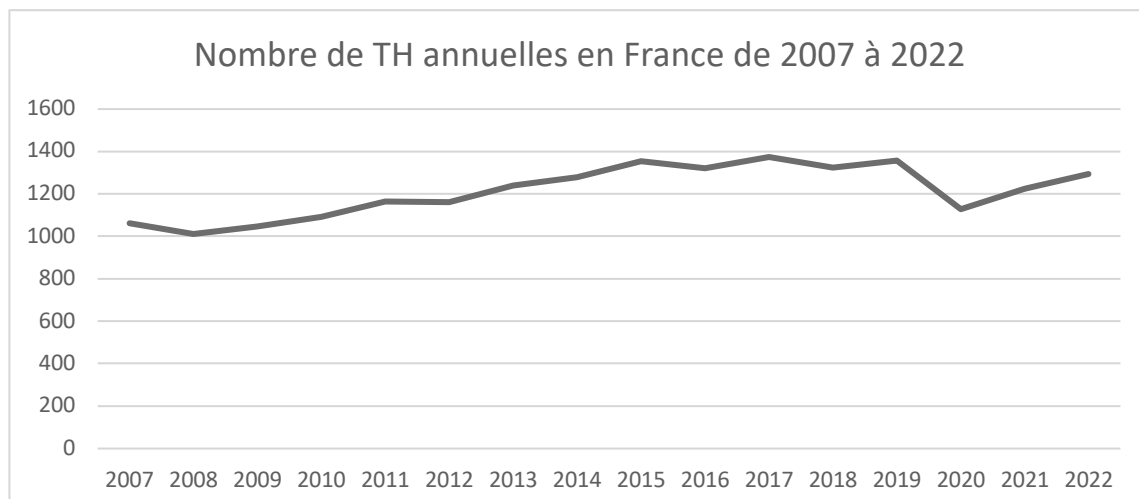
I. Première partie : Introduction

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).

Figure 1. Nombre de transplantations hépatiques par an en France



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 super-urgence, 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.

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

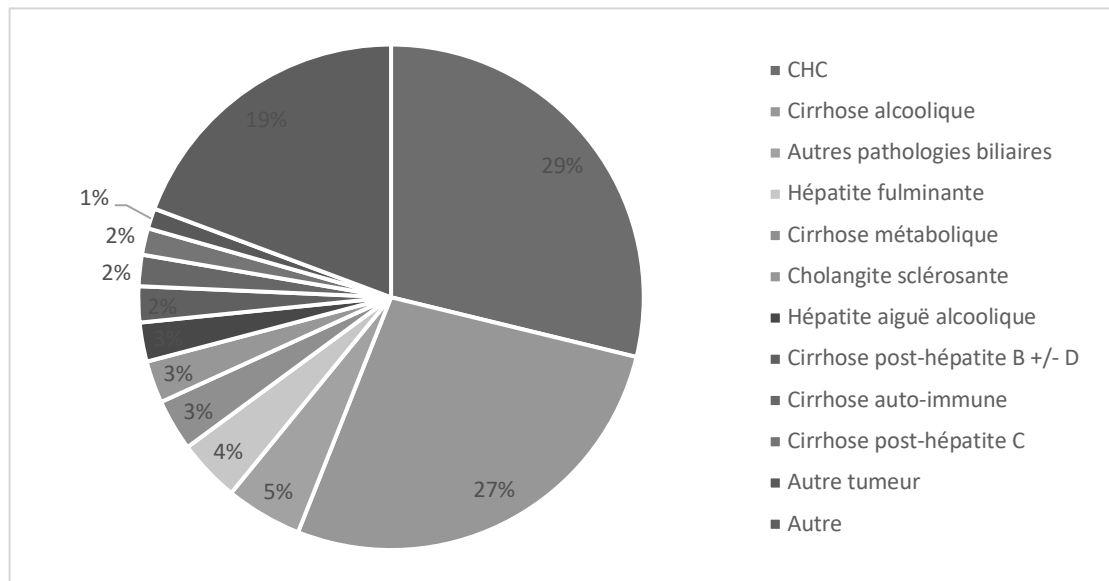


Pour les villes suivies d'un astérisque, le nombre de TH regroupe les transplantations adultes et pédiatriques.

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

ACLF-1	Défaillance rénale isolée
	OU
	Défaillance d'organe isolée (foie, coagulation, circulation, poumons)
	+
	Créatinine entre 133 et 168 $\mu\text{mol/L}$
	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 cytomégalo virus (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 α , récepteurs solubles du TNF α , IL 6, Interferon γ , ...

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'AI 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
Critères d'hôte	Neutropénie récente > 10 jours (PNN < 500 / mm ³) Hémopathie maligne Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Transplantation d'organe solide Corticothérapie prolongée $\geq 0,3$ mg/kg, ≥ 3 semaines dans les 60 derniers jours Immunosuppresseurs T tels que : anti-calcineurines, anti-TNF alpha, anticorps monoclonaux anti-lymphocytes dans les derniers 90 jours Immunosuppresseurs B tels que : inhibiteurs de Bruton tyrosine kinase Immunodéficiences congénitales sévères telles que : GSC, déficits en STAT-3, déficit immunitaire combiné sévère Maladie du greffon contre l'hôte aiguë de stade 3 ou 4, de localisation digestive, pulmonaire ou hépatique résistante aux corticoïdes		
Critères clinico-biologiques	Aspergillose pulmonaire : au moins 1 des 4 - nodule +/- signe du halo - croissant aérique - excavation - consolidation parenchymateuse Trachéobronchite : ulcération trachéo-bronchique, nodule, pseudo-membrane, plaque ou escarre en bronchoscopie Rhino-sinusite : - douleur sinusienne aiguë - ulcère nasal - invasion osseuse et extension Infection du système nerveux central : au moins 1 des 2 - lésion focale à l'imagerie - rehaussement méningé à l'IRM ou au scanner		
Critères mycologiques		Culture positive d'un prélèvement respiratoire Examen direct positif d'un prélèvement respiratoire	Documentation d' <i>Aspergillus</i> à partir d'un prélèvement stérile - culture - histopathologie - examen direct - PCR associée à un examen direct positif

		Antigène galactomannane - sang : $\geq 1,0$ - LBA : $\geq 1,0$ - sang $\geq 0,7$ + LBA $\geq 0,8$ - LCS : $\geq 1,0$ PCR <i>Aspergillus</i> - sang : au moins 2 PCR - LBA : au moins 2 PCR - 1 PCR dans le sang et 1 dans le LBA	
--	--	--	--

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 µg/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 β -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 cas-témoin 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^{er} 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,

- L'espèce *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 χ^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 logiciels 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^{er} 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

	Population totale N = 296	Cas N = 148	Témoins N = 148	Analyse univariée
Sexe masculin	211 (71,3 %)	100 (67,6 %)	111 (75 %)	p = 0,158
Age à la TH (années), médiane	56,0 (50,3 ; 62,0)	56 (47,8 ; 62,0)	57,0 (51,0 ; 63,0)	p = 0,297
IMC à la TH (kg/m ²), moyenne	26,4 ± 5,4	26,2 ± 5,4	26,7 ± 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, antimétabolites, ...)	23 (7,8 %)	16 (10,8 %)	8 (5,4 %)	-
Azathioprine	7 (2,4 %)	1 (0,7 %)	6 (4,1 %)	-
Methotrexate	1 (0,3 %)	1 (0,7 %)	0 (0 %)	-
Antécédent d'infection ou colonisation à <i>Aspergillus</i>	15 (5,1 %)	13 (8,8 %)	2 (1,4 %)	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 N = 296	Cas N = 148	Témoins N = 148	Analyse 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 N = 296	Cas N = 148	Témoins N = 148	Analyse 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 N = 296	Cas N = 148	Témoins N = 148	Analyse univariée
Acute on chronic liver failure	62 (20,9 %)	30 (20,3 %)	27 (18,2 %)	p = 0,253
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 duré 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

	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
Child Pugh				
A	54 (20,8 %)	20 (15,7%)	34 (25,8 %)	-
B	56 (21,6 %)	28 (22,0 %)	28 (21,2 %)	-
C	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 ± 2,1	6,8 ± 2,1	6,5 ± 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 ≥ 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 N = 296	Cas N = 148	Témoin N = 148	Analyse univariée
Traitement d'induction				
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'entretien				
Mycophénolate mofétil	287 (97,3 %)	145 (98,0 %)	142 (96,6 %)	p = 0,715
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 majorée 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 N = 296	Cas N = 148	Témoins N = 148	Analyse univariée
Durée d'hospitalisation en USIR (jours), médiane	9 (5 ; 24,8)	20 (9 ; 44)	7 (4 ; 10)	p < 0,001
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, moyenne	0,6 ± 0,9	0,9 ± 1,2	0,3 ± 0,6	p < 0,001
Reprise pour raison vasculaire	54 (18,2 %)	38 (25,7 %)	16 (10,8 %)	p < 0,001
Reprise pour raison biliaire	21 (7,1 %)	14 (9,5 %)	7 (4,7 %)	p = 0,113
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 (15,9 %)	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 N = 296	Cas N = 148	Témoins N = 148	Analyse univariée
Infection CMV	106 (35,8 %)	64 (43,2 %)	42 (28,4 %)	p = 0,007
Primo-infection	18 (17,0 %)	7 (10,9 %)	11 (26,2 %)	-
Réactivation	73 (68,9 %)	46 (71,9 %)	27 (64,3 %)	-
Maladie	15 (14,2 %)	11 (17,2 %)	4 (9,5 %)	-
Infection bactérienne	201 (69,1 %)	125 (86,8 %)	76 (51,7 %)	p < 0,001
1 à 3	132 (45,4 %)	73 (50,7 %)	59 (40,1 %)	p = 0,070
≥ 4	31 (10,7 %)	28 (19,4 %)	3 (2,0 %)	p < 0,001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43 (14,7 %)	38 (26,0 %)	5 (3,4 %)	p < 0,001
<i>Clostridioides difficile</i>	29 (9,9 %)	17 (11,6 %)	12 (8,2 %)	p = 0,319
Infection à mycobactérie	3 (%)	3 (2,1 %)	0 (0 %)	p = 0,245
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 N = 296	Cas N = 148	Témoins N = 148	Analyse univariée
Prophylaxie 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

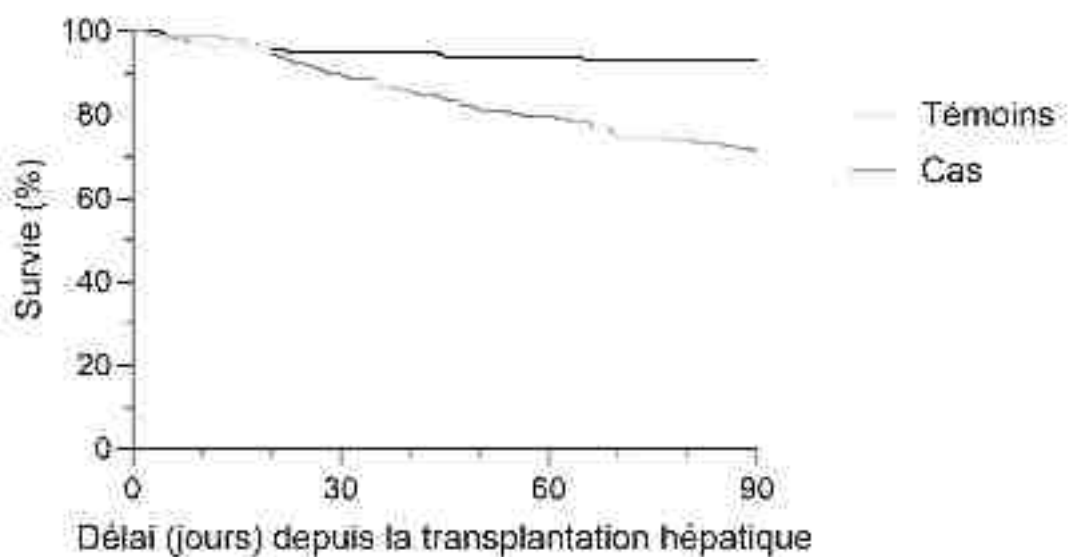
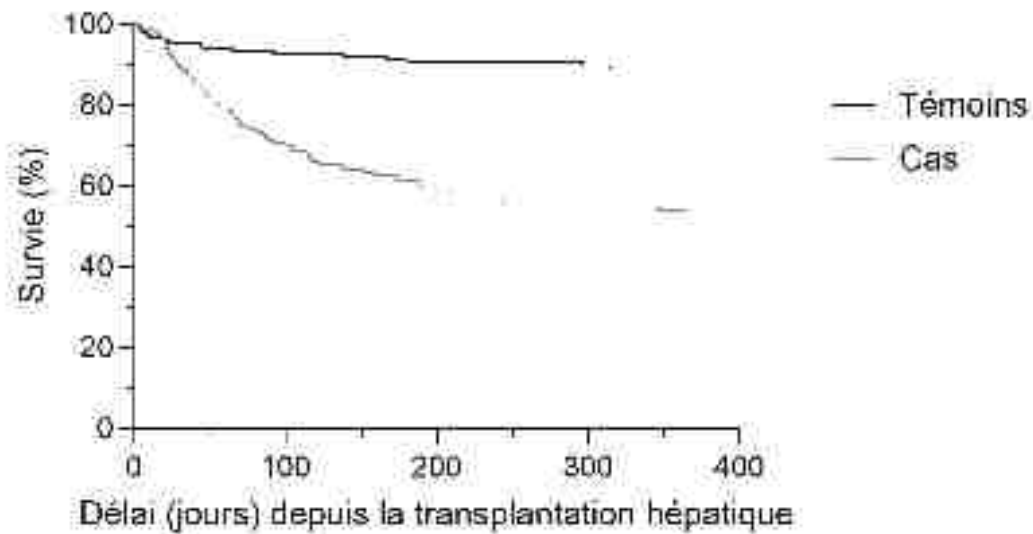


Figure 6. Survie des cas et des témoins à 365 jours



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 <i>Aspergillus</i>	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]
≥ 4	p < 0,001	11,51	[3,42 - 60,64]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	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 post-opératoire 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 <i>Aspergillus</i>	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 aeruginosa</i> post-opératoire	p = 0,143	2,36	[0,75 – 7,46]

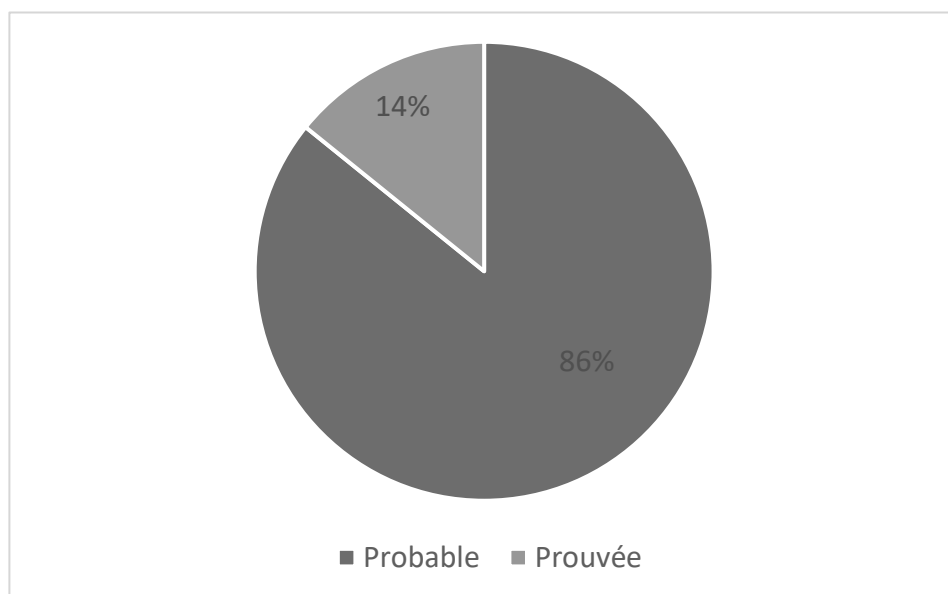
C. Aspergillose invasive post transplantation hépatique

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

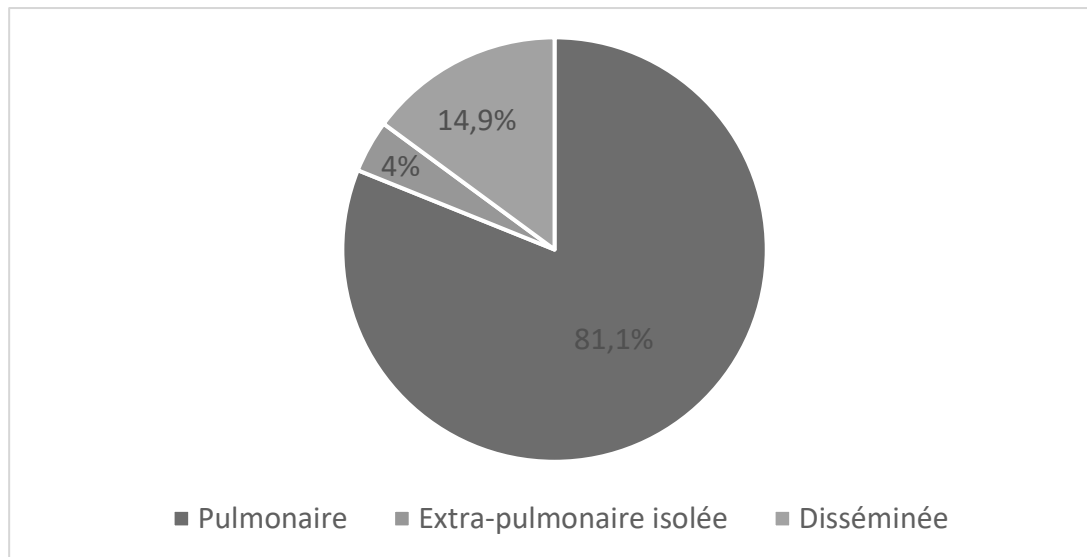


2. Les différentes formes d'aspergillose invasive et les organes atteints

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 ostéo-articulaire, 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 post-transplantation 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 N = 148	AI < 3 mois N = 107	AI ≥ 3 mois N = 41	Analyse 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 – Réanimation	73 (49,3 %)	60 (56,1 %)	13 (31,7 %)	p = 0,007
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), médiane	10 (5 ; 26)	10 (5 ; 25,3)	10 (5 ; 24,75)	p < 0,001
Ventilation mécanique > 24h	100 (75,2 %)	82 (76,6 %)	18 (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
≥ 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'AI				p = 0,085
Aspergillose pulmonaire invasive	120 (81,1 %)	90 (84,1 %)	30 (73,2 %)	-
Aspergillose disséminée	22 (14,9 %)	15 (14,0 %)	7 (17,1 %)	-
Aspergillose extra-pulmonaire isolée	6 (4 %)	2 (1,9 %)	4 (9,8 %)	-
Mortalité à 3 mois	65 (44,5 %)	51 (47,7 %)	14 (34,1 %)	p = 0,155

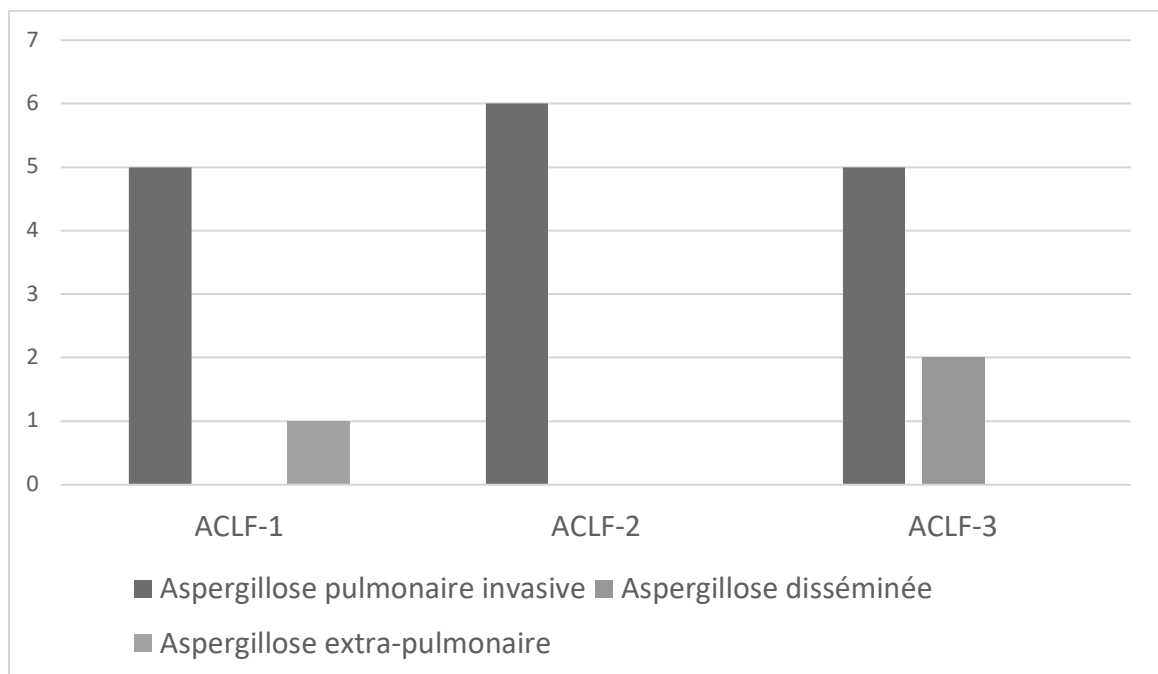
4. Focus sur les aspergilloses invasives chez les patients transplantés en contexte d'ACLF

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 ACLF 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/m², rappelons qu'il était de 26,4 kg/m² 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/m ²), moyenne	24,8 ± 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.

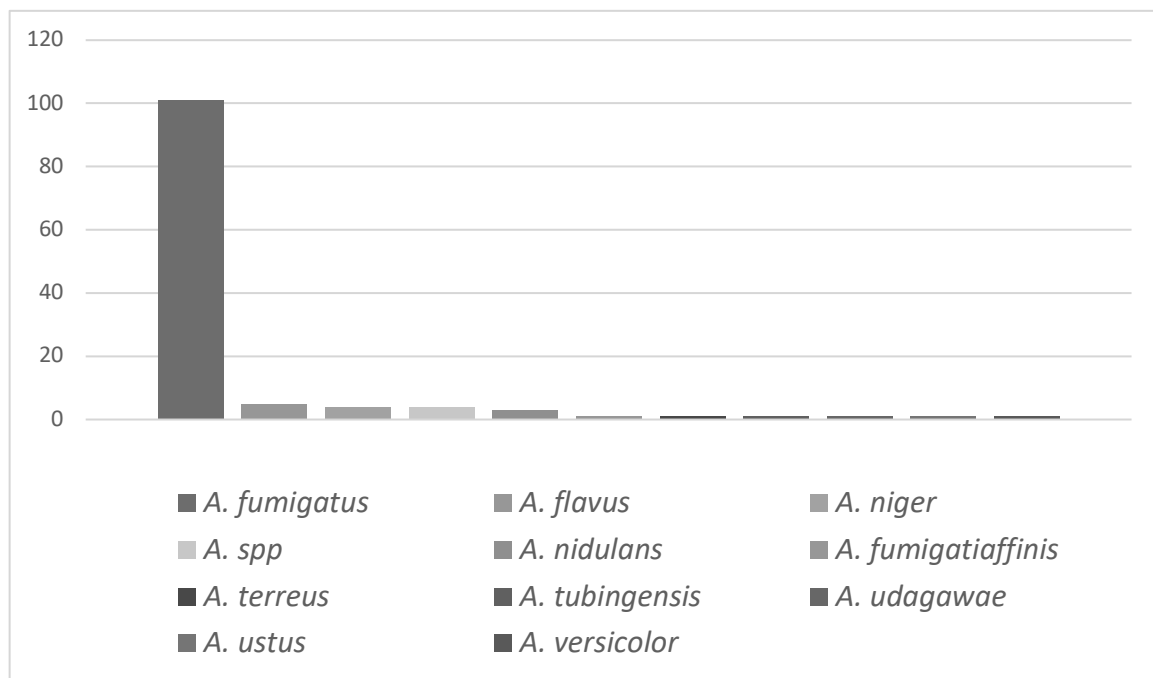
Tableau 19. Biologie au diagnostic d'aspergillose invasive

	Cas N = 148
Hémoglobine (g/dL)	9,5 $\pm$ 1,6
Leucocytes (G/L)	11,0 $\pm$ 9,3
Lymphocytes (G/L)	0,7 $\pm$ 1,3
PNN (G/L)	9,9 $\pm$ 9,0
CRP (mg/L)	83,7 $\pm$ 71,5
Créatinine (μ mol/L)	153,0 $\pm$ 132,7
Patients dialysés, n (%)	62 (41,9%)
Bilirubine (mg/L)	125,1 $\pm$ 142,0
ASAT (UI/mL)	250,4 $\pm$ 609,2
ALAT (UI/mL)	292,3 $\pm$ 594,0
Albumine < 30 g/dL, n (%)	64 (56,6 %)
Albumine (g/dL)	24,1 $\pm$ 3,5
TP (%)	65,5 $\pm$ 21,5
Fibrinogène (g/L)	3,4 $\pm$ 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 broncho-alvéolaire. 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	
Antigène <i>Aspergillus</i>	55 (43,7 %)
Taux au diagnostic, moyenne	2,38 ± 2,12
β-1,3-D-glucane*	18 (81,8 %)
PCR <i>Aspergillus</i>	6 (66,7 %)
Hémoculture	2 (2,0 %)
Lavage broncho-alvéolaire	
Antigène <i>Aspergillus</i>	51 (68,9 %)
Taux au diagnostic, moyenne	3,30 ± 2,39
PCR <i>Aspergillus</i>	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 ± 2,0
PCR <i>Aspergillus</i>	4 (80 %)
Examen direct	24 (35,8 %)
Culture	54 (74,0 %)
Expectoration	
PCR <i>Aspergillus</i> *	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 <i>Aspergillus</i>	1 (100%)
PCR panfongique	0 (0%)
Examen direct	1 (14,3 %)
Culture	2 (25 %)

Biopsie tissulaire (n=31)	
Antigène <i>Aspergillus</i> *	2 (28,6 %)
PCR <i>Aspergillus</i>	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 %)

* 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

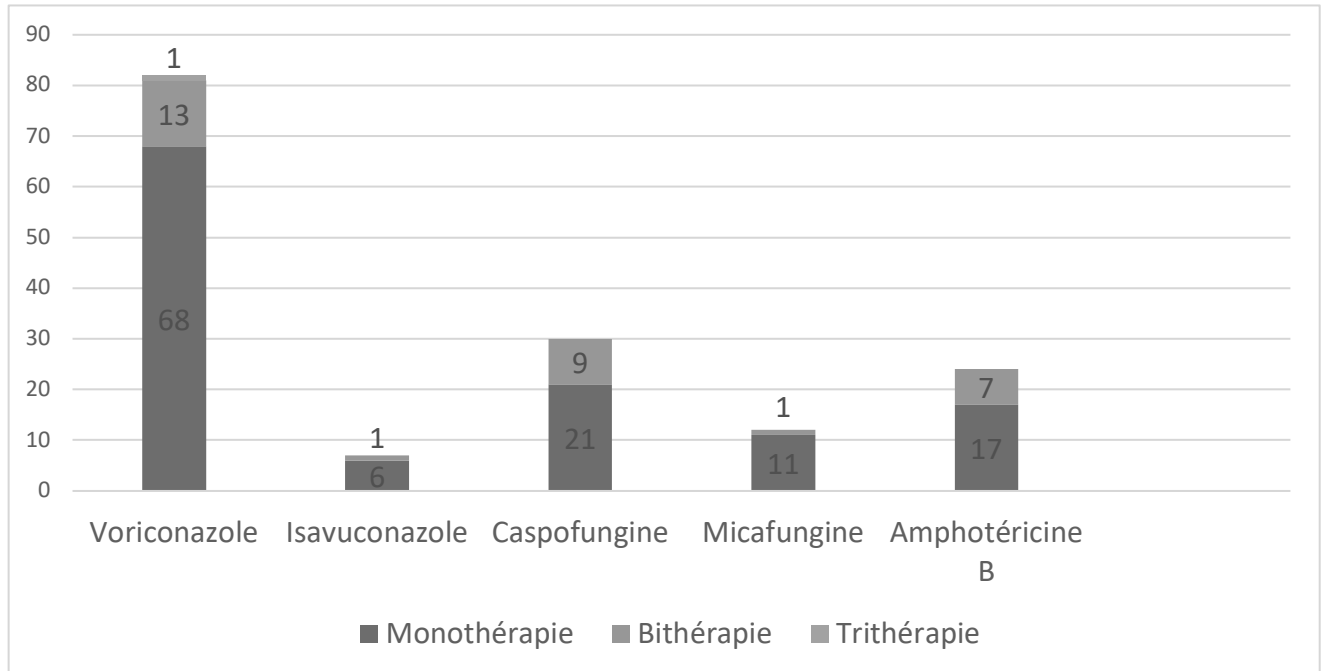
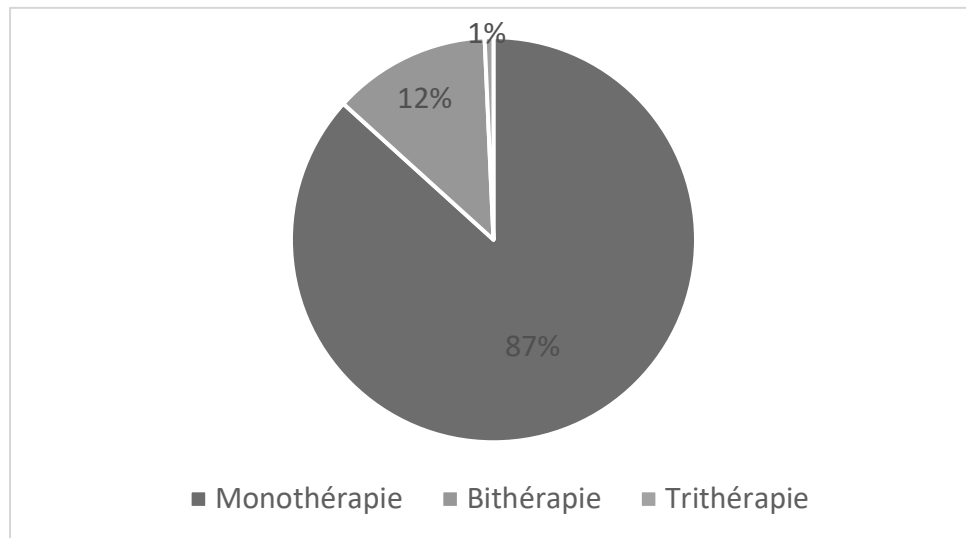


Figure 12. Traitement de première ligne : monothérapie ou association



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

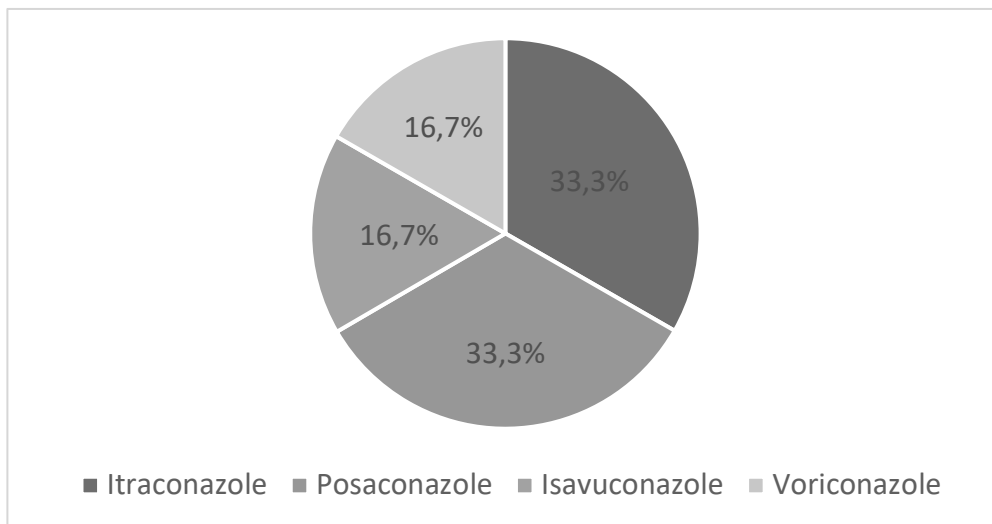
	Cas N = 148
Modification du traitement immunosuppresseur	53 (35,8 %)
Diminution d'une molécule	19 (12,8 %)
Tacrolimus	8 (42,1 %)
Corticoïde	6 (31,6 %)
Mycophénolate mofétil	5 (26,3 %)
Ciclosporine	1 (5,3 %)
Arrêt d'une molécule	40 (27,0 %)
Mycophénolate mofétil	20 (50 %)
Tacrolimus	17 (42,5 %)
Corticoïdes	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 co-infection 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
Levures	
<i>Candida albicans</i>	7 (4,7 %)
<i>Candida dublinensis</i>	1 (0,7 %)
<i>Candida glabrata</i>	1 (0,7 %)
<i>Candida guilliermondi</i>	2 (1,4 %)
<i>Candida krusei</i>	1 (0,7 %)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (0,7 %)
<i>Trichosporon mycotoxinivorans</i>	1 (0,7 %)
Hyalohyphomycètes	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1 (0,7 %)
<i>Paecilomyces</i>	1 (0,7 %)
Phaeohyphomycètes	
<i>Cladiosporium</i>	1 (0,7 %)
<i>Exophiala sp</i>	1 (0,7 %)
Mucorales	
<i>Rhizopus oryzae</i>	2 (1,4 %)
<i>Rhizomucor</i>	1 (0,7 %)
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	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.

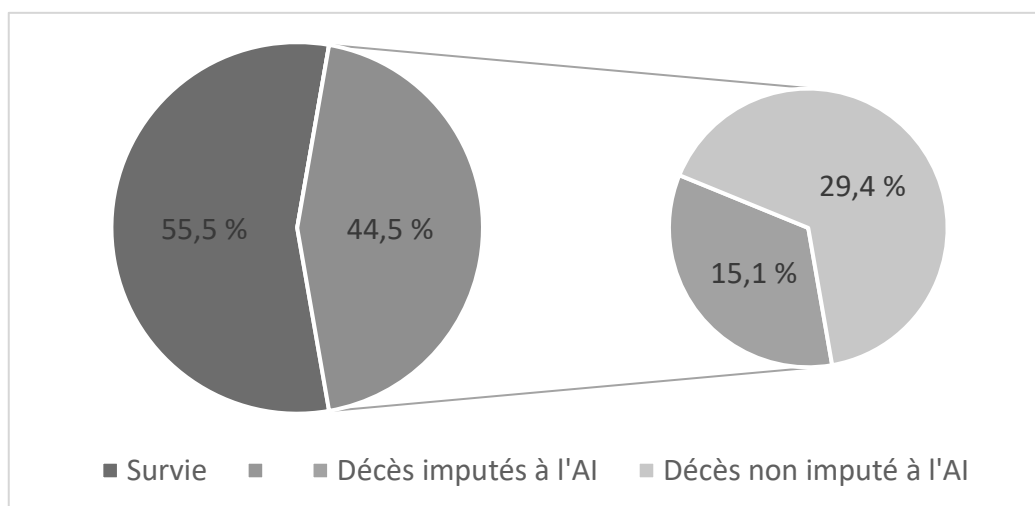
Tableau 24. Evolution à 3 mois

	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

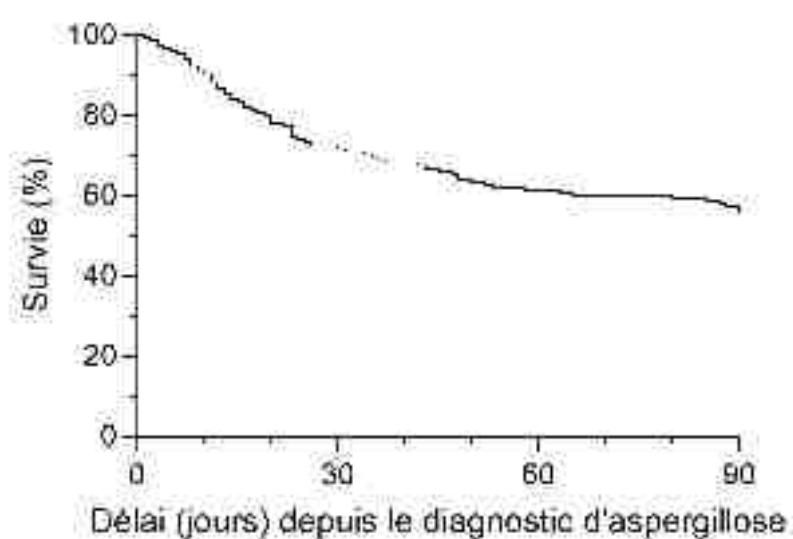
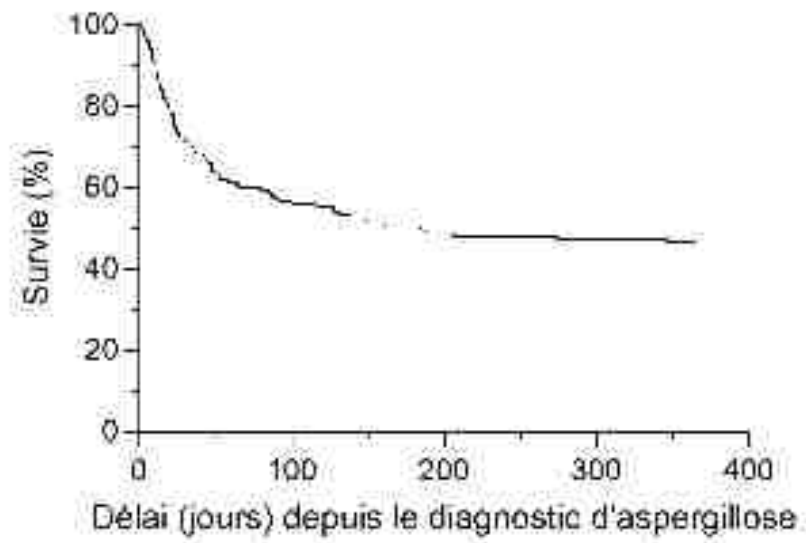


Figure 16. Survie chez les cas à 1 an du diagnostic d'aspergillose invasive



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

	Analyse univariée	Hazard ratio	IC 95%
Facteurs de risque per-opératoires			
CGR ≥ 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-opératoires			
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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p = 0,028	1,64	[1,06 – 2,54]
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 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 N = 148	Analyse univariée
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
BPCO	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 <i>Aspergillus</i>	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
≥ 4	p = 0,345
<i>Clostridioides difficile</i>	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'AI	
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'AI	
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'AI	p = 0,862
Biologie du diagnostic d'AI	
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'AI	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 Gavalda 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 classer 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 - AI après TH	i = 5,6 %	84,6 %	Re-transplantation, EER, Ag <i>Aspergillus</i> sérique positif <u>AI > 100 jours :</u> 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 %	<u>AI < 3 mois :</u> Période post-opératoire compliquée Infections bactériennes multiples

	- AI après TOS			Infection CMV Insuffisance rénale EER <u>AI > 3 mois :</u> 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 - AI 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 $\geq$ 30 Anastomose bilio- digestive Infection bactérienne dans le 1^{er} mois post-TH Absence de prophylaxie antifongique Antibiothérapie pré- TH Maladie CMV dans le 1^{er} 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	<u>AI > 90 jours :</u> Corticothérapie avant TH

	IFI après TH 15 cas Facteurs de risque d'AI 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 - AI après TOS	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 <i>Aspergillus</i> , 56 témoins - IFI après TH	i = 5,1 %	42,9 %	Reprise chirurgicale Anastomose bilio- digestive en Y Transfusion per- opératoire $\geq$ 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 per-opératoires. 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). Gavalda 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 répllication 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 Gavalda (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, ≥ 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 (re-transplantation, 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 extra-pulmonaire 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 extra-pulmonaires 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

Strasbourg, le 8.08.2023

Le président du jury de thèse

Professeur Yves HANSMANN

VU et approuvé

Strasbourg, le 11 SEP. 2023

Le Doyen de la faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA


Professeur Yves HANSMANN
F.U-PH Chef de TPE EMO
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Nouvel Hôpital Civil
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - UFR 2401
Tél : 03 88 38 22 45 - Fax : 03 88 38 18 36
Email : yves.hansmann@chru-strasbourg.fr
N° RPPS : 10002433294

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, Aql 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, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 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. Gavalda 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, Antoniadou 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-Pietrobon 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 Paralyzes 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.

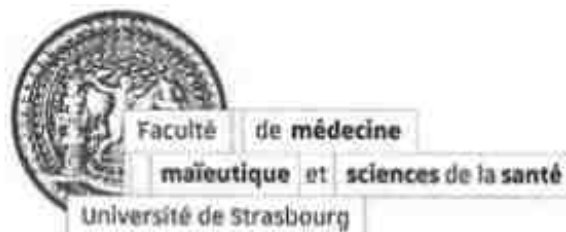
64. van der Linden JWM, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective Multicenter International Surveillance of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis*. juin 2015;21(6):1041-4.
65. Choukri F, Botterel F, Sitterlé E, Bassinet L, Foulet F, Guillot J, 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, Petrikos 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 HYARIC Prénom : Coralie

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

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

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

Signature originale :

À Strasbourg, le 08/09/2023

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