

Année 2018

2018 TOU3 1704

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ BIOLOGIE MÉDICALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Cédric FARGES
Interne des Hôpitaux
Le 15 Juin 2018

**Infections fongiques invasives à champignons filamenteux chez
les patients transplantés d'organe solide au CHU de Toulouse
de 2008 à 2016**

Directeurs de thèse : Docteur Stanislas FAGUER
Docteur Sophie CASSAING

JURY :

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR
Monsieur le Professeur Alexis VALENTIN
Monsieur le Docteur Stanislas FAGUER
Madame le Docteur Sophie CASSAING
Madame le Docteur Marlène MURRIS-ESPIN
Monsieur le Docteur Olivier COINTAULT

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHÉ Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVALD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. NASR Nathalie	Neurologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. VERGEZ François	Hématologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Leila

SEPTEMBRE 2017

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Nassim KAMAR pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse et pour l'intérêt porté à ce travail ainsi que Monsieur le Professeur Alexis VALENTIN pour avoir accepté de participer à ce jury et pour son enseignement lors de mon stage de parasitologie-mycologie. Je remercie également Madame le Docteur Marlène MURRIS-ESPIN pour son aide et pour avoir accepté de juger ce travail en y apportant son expérience.

Je continue ces remerciements avec mes directeurs de thèse.

Je remercie Monsieur le Docteur Stanislas FAGUER pour son aide si précieuse. Il a toujours été disponible et m'a véritablement accompagné pendant la réalisation de ce projet.

Je remercie chaleureusement Madame le Docteur Sophie CASSAING pour ce travail dans sa globalité et pour sa confiance. Elle a été d'une grande disponibilité et de très bon conseil. Toujours de bonne humeur, elle m'a guidé du début à la fin.

Je tiens particulièrement à remercier Monsieur le Docteur Olivier COINTAULT pour tout ce qu'il a pu faire. Il a porté un intérêt certain à ce sujet et en a été le principal initiateur.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu contacter pour ce travail et qui m'ont aidé sans même me connaître (ils ne liront d'ailleurs pas ces remerciements mais je trouve que cela mérite d'être dit).

Je remercie tous mes amis.

Malgré l'éloignement, je n'oublie pas mes amis d'enfance : Vincent, Guillaume, Marina, Mathieu, Dimitri, Anthony, Thomas et Thomas, Baptiste, Hugo, Benjamin, Elodie, Sophie, Simon, Clément, Alexandre, Denis et Joris. Merci pour votre amitié.

J'ai fait de belles rencontres également lorsque j'étais à la faculté de médecine de Poitiers : Guillaume, Carole, Matthieu, Sylvain, Simon, Gabriel, William, Edouard, Julie, Eloïse, Aurélie, Romain, Amaury, Marie-Eugène, Julie, Adèle, Damien.

Je remercie aussi tous les Toulousains par ordre d'apparition : Jérôme, Elodie, Catherine, Aurélie, Noémie, Grégoire, Agnès, Alice-Anne, Jules, Manu, Morgane, Etienne, Isabelle, Loïc, Marine, Tom, Sophie, Claudia, Lucie et Xavier. C'est en partie grâce à eux que ces quatre années d'internat sont passées si vite.

Je remercie tout particulièrement Shérazade pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et pour sa gentillesse au quotidien. Même à des milliers de kilomètres de Toulouse, elle m'a aidé et supporté du début à la fin.

Je remercie également tous les Albigeois que j'ai rencontrés : Mlle GREZE pour m'avoir aussi bien accueilli et m'avoir accordé du temps pour arriver à bout de ce projet ; Pascal pour sa gentillesse, sa simplicité et tous ses précieux conseils ; Laura pour son enseignement en bactériologie et sa patience (puisque'elle m'a supporté un peu plus que les autres) ; Carole pour son accueil bienveillant et l'espace qu'elle m'a offert dans son bureau.

Merci à tous les techniciens et toutes les secrétaires. Merci pour votre accueil formidable, votre sourire, votre bonne humeur.

Je remercie ma famille.

Je remercie mes parents pour tout, tout leur amour et leur générosité. Ils me soutiennent et me supportent depuis toujours. J'espère les rendre heureux comme je le suis grâce à eux. J'essaye chaque jour de leur ressembler, pour devenir moi aussi une belle personne.

J'ai la chance également d'avoir deux grandes sœurs plus que formidables. Même si j'ai un meilleur caractère qu'elles (c'est indéniable), je suis fier de les avoir comme exemple depuis le début. Je peux toujours compter sur elles et je sais que cela ne changera jamais.

J'ai une pensée particulière pour mes deux grands-mères et mes deux grands-pères pour qui j'ai énormément de respect. J'admire leurs différents savoirs et la vie qu'ils mènent. J'aime rire avec eux et les écouter me raconter leurs (vieilles) histoires.

J'ai été accueilli par une deuxième famille il y a quelques années. Par chance, je suis tombé sur de bonnes personnes. Ils sont chaleureux, serviables, bienveillants, certains sont même drôles. J'espère qu'ils savent à quel point je suis heureux d'avoir croisé leur chemin.

Merci à Jennifer d'être ce qu'elle est. Merci pour tout.

Table des matières

INTRODUCTION	14
MATERIEL ET METHODE	16
POPULATION ETUDIEE	16
DONNEES MICROBIOLOGIQUES	17
DONNEES MEDICALES	17
ANALYSE STATISTIQUE	19
RESULTATS	21
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	21
INCIDENCE ET DELAI DE SURVENUE DE L'INFECTION	25
DONNEES MICROBIOLOGIQUES FONGIQUES	27
TRAITEMENT ANTIFONGIQUE INITIAL ET ADAPTATION	29
SURVIE GLOBALE	29
FACTEURS ASSOCIES A LA SURVIE	32
DISCUSSION	33
CONCLUSION	41
ARTICLE	42
BACKGROUND	43
MATERIALS AND METHODS	45
RESULTS	47
DISCUSSION	58
ANNEXES	66
BIBLIOGRAPHIE	71

Liste des abréviations

AI	Aspergillose Invasive
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CNRMA	Centre National de Référence des Mycoses invasives et Antifongiques
DIM	Département de l'Information Médicale
EORTC/MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
G/L	Giga/Litre
g/L	grammes/Litre
GM	Galactomannane
IFB	Institut Fédératif de Biologie
IFI	Infection Fongique Invasive
IDSA	Infectious Diseases Society of America
LBA	Liquide Broncho-Alvéolaire
PCR	Polymerase Chain Reaction
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
RESSIF	Réseau de Surveillance des Infections Fongiques invasives
SAIF	Surveillance des Aspergilloses Invasives en France
SFMM	Société Française de Mycologie Médicale
TOS	Transplantation d'Organe Solide
TRANSNET	Transplant-Associated Infection Surveillance Network
UTO	Unité de Transplantation d'Organes

Liste des figures

Figure 1. Sélection des patients inclus dans l'étude	20
Figure 2. Délai de survenue de l'AI après la greffe selon le type de transplantation	25
Figure 3. Délai de survenue de l'IFI après la greffe selon la nature de l'infection. a) Courbe de Kaplan-Meier. b) Diagramme en boîte	26
Figure 4. Champignons filamenteux isolés parmi les 68 infections fongiques invasives selon le type de transplantation	28
Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale des patients TOS (n=68) ayant présenté une IFI à champignon filamenteux entre 2008 et 2016	30
Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale des patients TOS (n=68) ayant présenté une IFI à champignon filamenteux entre 2008 et 2016 selon le type d'infection	30
Figure 7. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie des 68 patients TOS selon le type de transplantation	31
Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie à 3 mois dans le groupe AI (n=58) selon le type de transplantation	31

Liste des tableaux

Tableau 1. Principales caractéristiques des patients TOS avec une IFI à champignon filamenteux selon le type de transplantation	22
Tableau 2. Principales caractéristiques des patients TOS selon la nature de l'IFI à champignon filamenteux	23
Tableau 3. Principales caractéristiques des patients TOS avec une AI selon le devenir à 12 mois	24
Tableau 4. Répartition des différentes espèces de champignons filamenteux isolées dans les 68 IFIs selon l'organe transplanté	28

Liste des annexes

Annexe 1. Principales caractéristiques des patients TOS avec une IFI à champignon filamenteux selon le devenir à 12 mois	67
Annexe 2. Répartition au cours du temps des 68 cas d'IFIs survenus après la transplantation selon l'organe greffé	68
Annexe 3. Délai de survenue de l'IFI pendant la première année après la greffe selon l'organe transplanté	68
Annexe 4. Délai de survenue de l'IFI après la greffe selon l'organe transplanté	69
Annexe 5. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie à 3 mois des 68 patients TOS selon le type de transplantation	69
Annexe 6. Répartition au cours du temps des 45 cas de patients décédés après le diagnostic d'IFI pendant la durée de l'étude selon l'organe transplanté	70
Annexe 7. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie à 12 mois dans le groupe AI (n=58) selon le type de transplantation	70

INTRODUCTION

Les infections fongiques invasives (IFIs) à champignons filamenteux sont une complication rare chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide (TOS). Cependant, ces dernières sont généralement sévères avec un pronostic défavorable.

Selon les derniers rapports d'activité de greffe d'organes de l'Agence de la biomédecine, le nombre de transplantations ne cesse d'augmenter chaque année en France (+77,2% de 2001 à 2016) (1). Par ailleurs, l'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) montre qu'en France l'incidence de l'aspergillose invasive (AI) dans la population générale est passée de 1,1 cas pour 100 000 habitants en 2001 à 1,8 cas en 2010 tandis que les mucormycoses sont passées de 0,07 cas à 0,12 cas sur la même période (2).

Les patients TOS représentent le deuxième groupe à risque d'infections fongiques invasives à *Aspergillus*, les hémopathies malignes étant le principal groupe à risque (3,4). Les protocoles d'immunosuppression comportent une première phase dite d'induction qui correspond à l'acceptation de la greffe par le patient où celui-ci reçoit de fortes doses d'immunosuppresseurs. Par la suite vient la phase d'entretien où le patient va recevoir progressivement des doses aussi faibles que possible d'immunosuppresseurs et de corticoïdes afin de prévenir le rejet aigu tout en réduisant les effets toxiques de ces molécules. Les traitements utilisés diffèrent par leur mécanisme d'action mais interviennent principalement dans l'inhibition de la prolifération cellulaire ou de l'activation des lymphocytes T. L'utilisation de ces traitements s'accompagnent inévitablement d'effets secondaires et notamment infectieux.

Parmi les patients TOS, l'AI représente 19 à 42% des IFIs selon les études, soit la deuxième cause derrière les candidoses invasives. Néanmoins, l'aspergillose est la première infection chez les patients transplantés pulmonaires (5–10). Les autres champignons filamenteux sont beaucoup moins fréquents, les *Mucorales* ne représentant par exemple que 2 à 3% des IFIs (6,7,11,12).

L'incidence globale de l'AI varie de 0,1 à 3,5% selon les études (4,5,13–19). L'AI survient principalement chez les patients transplantés pulmonaires, puis chez les patients transplantés cardiaques. Les patients transplantés hépatiques et rénaux sont en revanche

moins atteints (4,14–17,20). Concernant les autres champignons filamenteux et notamment les *Mucorales*, l'incidence est en augmentation ces dernières années (21). Selon l'étude de Park et ses collaborateurs, l'incidence cumulée à 12 mois est de 0,07% pour les *Mucorales*, les infections à *Scedosporium* et *Fusarium* n'étant pas prises en compte en raison du trop faible nombre (<0,01%) (22).

Dans les études de Husain et de Neofytos, la mortalité globale à 12 semaines des IFIs à champignons filamenteux parmi les patients TOS était respectivement de 25% et 26% (18,23). D'après les données du réseau de Surveillance de l'Aspergillose Invasive en France (SAIF), la mortalité globale à 12 semaines de l'AI chez les patients TOS était de 29%, voisine de celle du réseau américain TRANSNET de 34% (4,24). Au Centre National de Référence des Mycoses invasives et Antifongiques (CNRMA, Institut Pasteur, Paris), 126 cas d'AI chez les transplantés d'organes ont été répertoriés de 2012 à 2016 à travers le Réseau de Surveillance des Infections Fongiques invasives (RESSIF) avec une mortalité à 12 semaines de 33%.

Plusieurs études ont identifié les facteurs de risque associés à l'AI qui varient selon l'organe transplanté (25,26). Classiquement, sont retrouvés l'immunosuppression profonde et prolongée, les infections par le cytomégalovirus (CMV), les bolus de corticoïdes, le rejet de greffe aigu, le rejet de greffe chronique, l'insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse, la neutropénie, l'hypogammaglobulinémie, la ré-intervention chirurgicale et la colonisation à *Aspergillus sp.* (16,27–35). Le diabète et une exposition au voriconazole ainsi qu'à la caspofungine sont relevés comme facteurs de risque associés aux infections à *Mucorales* (11,12,22,36,37).

En France, les données épidémiologiques sur les IFIs chez les patients TOS sont peu nombreuses. Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, une étude récente a été réalisée sur les infections à *Candida* chez les patients TOS entre 2008 et 2015 (38). C'est dans sa continuité qu'a été réalisée cette étude descriptive rétrospective sur la même population. L'objectif est de décrire l'incidence, les caractéristiques cliniques et microbiologiques, la prise en charge thérapeutique et l'évolution des infections invasives à champignons filamenteux. Une meilleure connaissance des caractéristiques épidémiologiques des IFIs à champignons filamenteux pourrait permettre d'améliorer leur prise en charge chez les patients greffés d'organe solide.

MATERIEL ET METHODE

Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique et observationnelle des infections invasives à champignons filamenteux survenues du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2016 chez les patients transplantés d'organe solide. Ont été inclus tous les patients transplantés au CHU de Toulouse entre 2008 et 2015. L'Unité de Transplantation d'Organes (UTO) et le service de chirurgie thoracique ont réalisé 1817 greffes durant cette période (1216 transplantations rénales, 324 hépatiques, 101 cardiaques, 105 pulmonaires, 71 pancréatiques) dont 88 doubles greffes (65 pancréas-rein, 21 foie-rein et 2 cœur-rein).

La totalité des données microbiologiques fongiques a été recueillie dans les services du CHU susceptibles d'héberger les patients transplantés d'organe solide (UTO, chirurgie thoracique, pneumologie, néphrologie, réanimation polyvalente). Parmi ces données, les résultats des patients transplantés ont été sélectionnés. Dans un souci d'exhaustivité, les données ont été recoupées avec la liste complète des greffes d'organes réalisées au CHU de Toulouse depuis 2007. Les informations ont également été comparées avec une liste obtenue auprès du Département de l'Information Médicale (DIM) grâce à la codification des actes.

Le caractère « probable » ou « prouvé » des IFIs a été déterminé selon les critères définis par les experts du groupe de consensus EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) (39). Les infections ont été confirmées après revue du dossier par l'équipe médicale.

Les patients avec un résultat microbiologique positif qui n'a pas été considéré significatif et n'ayant pas nécessité de traitement ont été exclus (Figure 1).

Données microbiologiques

Le recueil des données (date et type de prélèvement, service clinique, espèces isolées) a été effectué à partir du système informatique du laboratoire MOLIS[®] (version 4.40 SP3), à l'aide de l'outil SAP[®] BusinessObjects[™] (SAP France). Tous les prélèvements ont été analysés dans le service de Parasitologie-Mycologie du CHU de Toulouse.

Selon les critères EORTC et les recommandations de l'ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases), les résultats de l'examen direct, de la culture fongique et du dosage du galactomannane (antigène soluble aspergillaire) ont été recueillis. La présence de galactomannane (GM) a été recherchée uniquement dans le sérum des patients (technique ELISA manuelle). Actuellement, cet antigène n'est pas dosé dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) au CHU de Toulouse.

Tous les prélèvements ont été ensemencés sur gélose de Sabouraud en tube additionnée d'antibiotiques et de cycloheximide pour certains prélèvements. Ces géloses permettent l'isolement de toutes les espèces de levures et de moisissures. Le chloramphénicol et la gentamycine, présents sur ce type de milieu, inhibent la croissance des bactéries tandis que le cycloheximide inhibe celle des champignons saprophytes les plus fréquents. Les souches isolées sur les milieux de culture de bactériologie ont été intégrées dans l'étude.

Les espèces fongiques ont été identifiées selon leurs caractéristiques morphologiques macroscopiques et microscopiques. Les souches « pauvres » ont été repiquées sur milieu adapté destiné à favoriser leur fructification : gélose PC ou milieu à l'extrait de malt fabriqués au laboratoire.

Données médicales

Le recueil de ces données a été réalisé à partir des dossiers médicaux papiers, des courriers d'hospitalisation et au moyen de divers logiciels : ORBIS[®] (Agfa HealthCare) pour l'ensemble des patients tous services confondus, Medware[®] (SINED) pour les patients des services de Néphrologie et UTO, le logiciel ICCA[®] dédié aux services de Réanimation et Unités de Soins Intensifs et Continus.

Les données suivantes ont été collectées selon trois périodes distinctes : période pré-infection, épisode infectieux et période post-infection.

- Période pré-infection : nature de l'organe transplanté, date de la transplantation, nombre de transplantations, pathologie pulmonaire sous-jacente pour les patients greffés pulmonaires, protocole d'immunosuppression au moment de la greffe, antécédents médicaux du patient (diabète, hémodialyse chronique), présence d'une colonisation aspergillaire, prise de corticoïdes inhalés, prise d'antifongiques dans les 3 mois précédents, infection par la grippe dans les 3 mois précédents, survenue d'un rejet aigu dans le mois précédent l'infection ainsi que le traitement mis en place et hospitalisation en réanimation dans le mois précédent.
- Épisode infectieux : date de l'IFI, nature des prélèvements mycologiques positifs, résultat de l'examen direct, espèces fongiques isolées en culture, dosage du galactomannane, résultat de PCR fongique (*Aspergillus* ou panfongique ; *Mucorales* à partir de 2015), numération formule sanguine, fonction rénale, taux des gammaglobulines, présence concomitante d'une infection bactérienne ou virale, traitement immunosuppresseur en cours, posologie des corticoïdes, fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$), hypotension ayant nécessité un traitement vasoconstricteur, dysfonction d'organe respiratoire ou rénal ayant nécessité une ventilation mécanique invasive ou une épuration extra-rénale, admission en réanimation.
- Période post-infection : traitement antifongique de première intention, traitement(s) de substitution après échec du traitement initial, dosage du voriconazole, devenir du patient à 3 et 12 mois.

Tous les scanners thoraciques, cérébraux et des sinus ont été consultés grâce au logiciel Horizon Rad StationTM (McKesson RadiologyTM) et revus par l'équipe médicale.

Analyse statistique

Les caractéristiques de la population étudiée ont été décrites en utilisant les pourcentages et la médiane avec interquartile (IQR) ou la moyenne et l'écart-type (EC) en fonction des distributions gaussiennes ou non.

Le délai de survenue de l'IFI et la survie des patients à 3 et 12 mois ont été comparés en fonction de l'organe greffé, de la nature de l'infection et du germe retrouvé.

Une comparaison des caractéristiques des populations a été faite entre le groupe des « Infections à *Aspergillus* » (groupe AI) et le groupe des « Infections à champignons filamenteux autres qu'*Aspergillus* » (groupe non AI). Les paramètres quantitatifs ont été comparés à l'aide d'un test de Mann-Whitney. Les paramètres qualitatifs ont été comparés à l'aide d'un test de Khi2 ou d'un test exact de Fisher.

L'analyse de survie a été effectuée à l'aide de test du log-rank et représentée à l'aide de la courbe de Kaplan-Meier. Par ailleurs, les facteurs associés à la survie dans le groupe AI ont été recherchés en analyse univariée puis en analyse multivariée (régression de Cox). Le seuil de significativité était de 5%, les risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95% ($[_{95\%}IC]$) ont été utilisés pour décrire les facteurs associés.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel : XLSTAT (MS Excel®, Addinsoft).

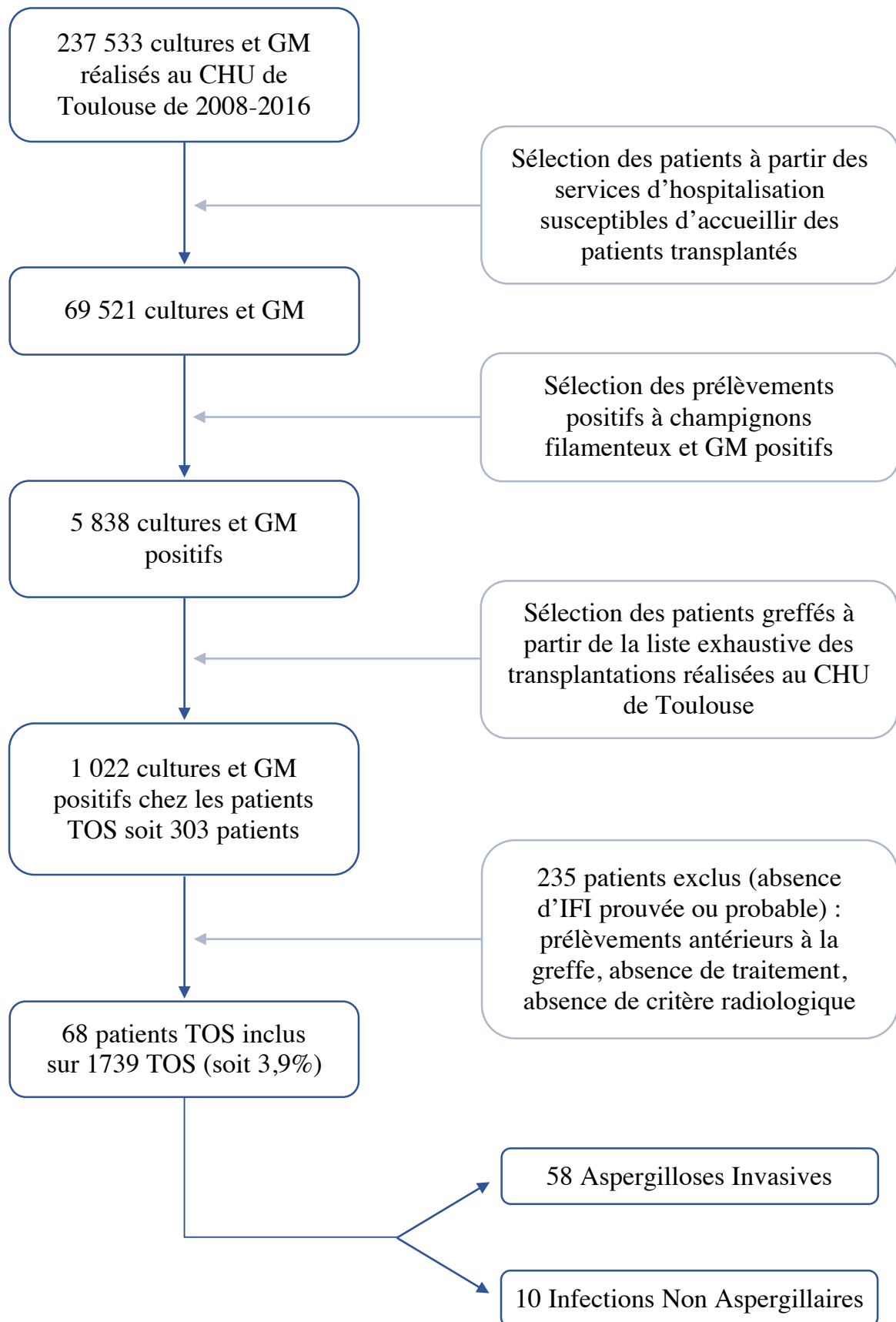


Figure 1. Sélection des patients inclus dans l'étude

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Parmi 1739 patients qui ont bénéficié d'une TOS au CHU de Toulouse entre 2008 et 2015 et suivis jusqu'en 2016, 68 ont présenté au moins une IFI prouvée (18) ou probable (50). Ces IFIs sont survenues chez 20% des transplantés cardiaques (20/101), 13% des transplantés pulmonaires (13/104), 3% des transplantés hépatiques (10/318) et 2% des transplantés rénaux (25/1145). Aucune IFI à filamenteux n'a été détectée parmi les transplantés pancréatiques ou les doubles greffes.

Les caractéristiques démographiques et les comorbidités des patients au moment du premier épisode infectieux selon l'organe transplanté sont présentées dans le Tableau 1. Parmi les patients inclus dans l'étude, 24 (35%) étaient diabétiques et 11 (16%) étaient dialysés chroniques. Huit patients ont présenté un rejet aigu dans le mois précédent l'IFI. Au cours de l'épisode infectieux, tous les patients recevaient un traitement immunosuppresseur (anticalcineurines, antimétabolites, corticoïdes ou inhibiteurs de mTOR). Seulement 59% des patients ont présenté une fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$), celle-ci étant plus fréquente dans les groupes des transplantés rénaux et cardiaques (72 et 65% respectivement). Aucun patient n'avait de neutropénie inférieure à 0,5 G/L tandis que 11 patients présentaient une hypogammaglobulinémie (gammaglobulines < 4 g/L). Au moment de l'infection, le taux médian des plaquettes sanguines était de 146 G/L (IQR [71 ; 260]) et 51% des patients étaient thrombopéniques (plaquettes < 150 G/L). 54% (n=37) des patients ont présenté de façon concomitante une infection bactérienne (23 infections pulmonaires, 9 septicémies, 5 infections urinaires) nécessitant la mise en place d'une antibiothérapie. 8 patients (12%) ont également développé une infection à CMV.

Le groupe non AI comportait significativement plus de patients diabétiques que le groupe AI (70% vs 29%). Le recours aux amines a en revanche été plus fréquent dans le groupe AI ($p<0,05$) (Tableau 2).

Par ailleurs, l'examen microscopique direct des échantillons biologiques en lien avec l'infection était plus fréquemment positif dans le groupe de patients décédés dans les 12 mois après le diagnostic d'AI (88% vs 52%) (Tableau 3 et Annexe 1).

Tableau 1. Principales caractéristiques des patients TOS avec une IFI à champignon filamenteux selon le type de transplantation

	Total, n (%)	Type de transplantation			
		Rein	Cœur	Poumon	Foie
	n=68	n=25	n=20	n=13	n=10
Homme	39 (57%)	13 (52%)	14 (70%)	5 (38%)	7 (70%)
Âge moyen à la transplantation ¹ (+/-EC)	56 (+/-10)	58 (+/-12)	55 (+/-7)	51 (+/-8)	57 (+/-9)
Âge moyen au moment de l'IFI ¹ (+/-EC)	57 (+/-10)	60 (+/-12)	55 (+/-7)	53 (+/-9)	59 (+/-7)
Type d'infection					
Aspergillose Invasive	58 (85%)	22 (88%)	16 (80%)	11 (85%)	9 (90%)
IFI hors <i>Aspergillus</i>	10 (15%)	3 (12%)	4 (20%)	2 (15%)	1 (10%)
IFI prouvée	18 (26%)	6 (24%)	7 (35%)	3 (23%)	2 (20%)
IFI probable	50 (74%)	19 (76%)	13 (65%)	10 (77%)	8 (80%)
Diagnostic biologique					
Examen direct positif	50 (73%)	17 (68%)	18 (90%)	9 (69%)	6 (60%)
Culture positive	65 (96%)	24 (96%)	20 (100%)	13 (100%)	8 (80%)
Avant l'IFI					
Immunosuppression²					
Induction ³	61 (95%)	23 (92%)	19 (95%)	9 (100%)	10 (100%)
Comorbidités					
Diabète	24 (35%)	9 (36%)	6 (30%)	4 (31%)	5 (50%)
Dialyse chronique	11 (16%)	5 (20%)	6 (30%)	-	-
Rejet aigu ⁴	8 (12%)	2 (8%)	4 (20%)	2 (15%)	-
Colonisation aspergillaire	3 (5%)	-	-	3 (27%)	-
Pendant l'IFI					
Immunosuppression⁵					
Anticalcineurines	63 (93%)	21 (84%)	20 (100%)	13 (100%)	9 (90%)
Mycophénolate mofétil	59 (87%)	18 (72%)	20 (100%)	13 (100%)	8 (80%)
Corticoides	66 (97%)	25 (100%)	20 (100%)	13 (100%)	8 (80%)
Corticothérapie $\geq 0,3$ mg/kg/j	30 (44%)	12 (48%)	8 (40%)	6 (46%)	4 (50%)
Inhibiteurs de mTOR	5 (7%)	4 (16%)	-	1 (8%)	-
Comorbidités					
Neutropénie ⁶	10 (15%)	6 (24%)	2 (10%)	1 (8%)	1 (10%)
Hypogammaglobulinémie ⁷	11 (16%)	7 (28%)	2 (10%)	1 (8%)	1 (10%)
Thrombopénie ⁸	35 (51%)	16 (64%)	9 (45%)	2 (15%)	8 (80%)
Lymphopénie ⁹	59 (87%)	21 (84%)	19 (95%)	11 (85%)	8 (80%)
CMV	8 (12%)	6 (24%)	-	2 (15%)	-
Grippe	6 (9%)	4 (16%)	2 (10%)	-	-
Sepsis					
Fièvre ¹⁰	40 (59%)	18 (72%)	13 (65%)	6 (46%)	3 (30%)
Amines vasopressives	31 (46%)	11 (44%)	14 (70%)	3 (23%)	3 (30%)
Ventilation mécanique	27 (40%)	9 (36%)	12 (60%)	3 (23%)	3 (30%)
Défaillance rénale ¹¹	31 (46%)	11 (44%)	12 (60%)	3 (23%)	5 (50%)
Admission en réanimation	35 (51%)	13 (52%)	13 (65%)	3 (23%)	6 (60%)
Prise en charge thérapeutique initiale¹²					
Voriconazole	36 (53%)	16 (70%)	10 (50%)	7 (54%)	3 (30%)
Amphotericine B	24 (35%)	4 (17%)	9 (45%)	4 (31%)	6 (60%)
Echinocandines	11 (16%)	3 (13%)	1 (5%)	6 (46%)	1 (10%)
Devenir¹³					
Décès	39 (57%)	14 (56%)	10 (50%)	8 (61%)	7 (70%)

¹ Âge en années ; ² Lors de la transplantation ; ³ Donnée manquante pour 4 greffés pulmonaires ; ⁴ Dans le mois précédant l'IFI ;

⁵ Au cours de l'IFI ; ⁶ Polynucléaires neutrophiles < 1,5 G/L ; ⁷ Gammaglobulines < 4 g/L ; ⁸ Plaquettes < 150 G/L ;

⁹ Lymphocytes < 1 G/L ; ¹⁰ Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$; ¹¹ Nécessitant une épuration extra-rénale ; ¹² Donnée manquante pour 2 greffés rénaux ; ¹³ Devenir à 12 mois.

Tableau 2. Principales caractéristiques des patients TOS selon la nature de l'IFI

	Total, n (%)	AI	Non AI	
	n=68	n=58	n=10	p
Homme	39 (57%)	33 (57%)	6 (60%)	NS
Âge moyen à la transplantation ¹ (+/-EC)	56 (+/-10)	56 (+/-10)	55 (+/-7)	
Âge moyen au moment de l'IFI ¹ (+/-EC)	57 (+/-10)	57 (+/-10)	57 (+/-7)	
Organe				
Rein	25 (37%)	22 (38%)	3 (30%)	
Cœur	20 (29%)	16 (28%)	4 (40%)	NS
Poumon	13 (19%)	11 (19%)	2 (20%)	
Foie	10 (15%)	9 (16%)	1 (10%)	
Certitude du diagnostic				
IFI prouvée	18 (26%)	13 (22%)	5 (50%)	NS
IFI probable	50 (74%)	45 (78%)	5 (50%)	
Avant l'IFI				
Immunosuppression				
Induction par SAL ²	32 (50%)	28 (51%)	4 (44%)	NS
Comorbidités				
Diabète	24 (35%)	17 (29%)	7 (70%)	0,013
Dialyse chronique	11 (16%)	9 (16%)	2 (20%)	NS
Bolus corticoïdes ³	13 (19%)	11 (19%)	2 (20%)	NS
Hospitalisation en réanimation ⁴	16 (23%)	15 (26%)	1 (10%)	NS
Prise d'antifongiques³	14 (21%)	12 (21%)	2 (20%)	NS
Pendant l'IFI				
Immunosuppression				
Corticothérapie ≥ 0,3 mg/kg/j	30 (44%)	27 (46%)	3 (30%)	NS
Comorbidités				
Grippe	6 (9%)	6 (10%)	-	NS
CMV	8 (12%)	7 (12%)	1 (10%)	NS
Neutropénie ⁵	10 (15%)	9 (16%)	1 (10%)	NS
Hypogammaglobulinémie ⁶	11 (16%)	10 (17%)	1 (10%)	NS
Thrombopénie ⁷	35 (51%)	30 (52%)	5 (50%)	NS
Lymphopénie ⁸	59 (87%)	51 (88%)	8 (80%)	NS
Sepsis				
Fièvre ⁹	40 (59%)	36 (62%)	4 (40%)	NS
Amines vasopressives	31 (46%)	30 (52%)	1 (10%)	0,029
Ventilation mécanique	27 (40%)	25 (43%)	2 (20%)	NS
Défaillance rénale ¹⁰	31 (46%)	27 (46%)	4 (40%)	NS
Admission en réanimation	35 (51%)	33 (57%)	2 (20%)	NS
Devenir¹¹				
Décès	39 (57%)	33 (57%)	6 (60%)	NS

¹ Âge en années ; ² Donnée manquante pour 4 greffés pulmonaires ; ³ Dans les 3 mois précédant l'IFI ; ⁴ Dans le mois précédant l'IFI ; ⁵ Polynucléaires neutrophiles < 1,5 G/L ; ⁶ Gammaglobulines < 4 g/L ; ⁷ Plaquettes < 150 G/L ;

⁸ Lymphocytes < 1 G/L ; ⁹ Température ≥ 38 °C ; ¹⁰ Nécessitant une épuration extra-rénale ; ¹¹ Devenir à 12 mois.

Tableau 3. Principales caractéristiques des patients TOS avec une AI selon le devenir à 12 mois

	Total, n (%)	Vivants ¹	Décédés	p
	n=58	n=25	n=33	
Homme	33 (57%)	12 (48%)	21 (64%)	NS
Âge moyen à la transplantation ² (+/-EC)	56 (+/-10)	55 (+/-9)	57 (+/-11)	
Âge moyen au moment de l'IFI ² (+/-EC)	57 (+/-10)	55 (+/-9)	58 (+/-11)	
Organe				
Rein	22 (38%)	10 (40%)	12 (36%)	NS
Cœur	16 (28%)	7 (28%)	9 (27%)	
Poumon	11 (19%)	5 (20%)	6 (18%)	
Foie	9 (15%)	3 (12%)	6 (18%)	
Certitude du diagnostic				
IFI prouvée	13 (22%)	6 (24%)	7 (21%)	NS
IFI probable	45 (78%)	19 (76%)	26 (79%)	
Diagnostic biologique				
Examen direct positif	42 (72%)	13 (52%)	29 (88%)	0,002
Culture positive	56 (97%)	25 (100%)	31 (94%)	NS
Galactomannane sérique positif	24 (41%)	10 (40%)	14 (42%)	NS
Avant l'IFI				
Comorbidités				
Diabète	17 (29%)	5 (20%)	12 (36%)	NS
Dialyse chronique	9 (15%)	2 (8%)	7 (21%)	NS
Bolus corticoïdes ³	11 (19%)	6 (24%)	5 (15%)	NS
Hospitalisation en réanimation ⁴	15 (26%)	5 (20%)	10 (30%)	NS
Prise d'antifongiques³	12 (21%)	3 (12%)	9 (27%)	NS
Immunosuppression				
Induction par SAL ⁵	28 (52%)	11 (48%)	17 (55%)	NS
Induction par Anti CD25 ⁵	26 (48%)	12 (52%)	14 (45%)	NS
Pendant l'IFI				
Immunosuppression				
Corticothérapie ≥ 0,3 mg/kg/j	27 (46%)	11 (44%)	16 (48%)	NS
Comorbidités				
Grippe	6 (10%)	4 (16%)	2 (6%)	NS
CMV	7 (12%)	2 (8%)	5 (15%)	NS
Neutropénie ⁶	9 (15%)	5 (20%)	4 (12%)	NS
Hypogammaglobulinémie ⁷	10 (17%)	3 (12%)	7 (21%)	NS
Thrombopénie ⁸	30 (52%)	11 (44%)	19 (58%)	NS
Lymphopénie ⁹	51 (88%)	21 (84%)	30 (91%)	NS
Sepsis				
Fièvre ¹⁰	36 (62%)	14 (56%)	22 (67%)	NS
Amines vasopressives	30 (52%)	7 (28%)	23 (70%)	0,003
Ventilation mécanique	25 (43%)	6 (24%)	19 (58%)	0,019
Défaillance rénale ¹¹	27 (46%)	6 (24%)	21 (64%)	0,003
Admission en réanimation	33 (57%)	11 (44%)	22 (67%)	NS

¹ Mortalité définie à 12 mois après le diagnostic de l'IFI ; ² Âge en années ; ³ Dans les 3 mois précédant l'IFI ; ⁴ Dans le mois précédant l'IFI ; ⁵ Donnée manquante pour 4 patients pulmonaires ; ⁶ Polynucléaires neutrophiles < 1,5 G/L ; ⁷ Gammaglobulines < 4 g/L ; ⁸ Plaquettes < 150 G/L ; ⁹ Lymphocytes < 1 G/L ; ¹⁰ Température ≥ 38 °C ; ¹¹ Nécessitant une épuration extra-rénale.

Incidence et délai de survenue de l'infection

L'incidence cumulée à 12 mois de la première IFI à champignon filamenteux après la greffe et de l'AI atteignait 2,5% et 2,1% respectivement. Parmi les 68 épisodes d'IFIs, les aspergilloses invasives représentaient 85% des cas. Le délai médian de survenue de la première IFI après la greffe différait selon le type de transplantation et d'infection (Figure 2, Annexes 2 à 4) : il était de 25 jours après transplantation cardiaque (IQR [6 ; 80]), de 123 jours (IQR [18 ; 964]), de 248 jours (IQR [162 ; 543]) et de 261 jours (IQR [113 ; 434]) après transplantation hépatique, pulmonaire et rénale respectivement pour l'AI. En ce qui concerne les autres infections à champignons filamenteux (hors *Aspergillus*), le délai médian de survenue était de 449 jours après la transplantation (IQR [248 ; 1189]) (Figure 3a et 3b). Le délai de survenue est significativement plus court dans le groupe AI ($p=0,019$).

Par ailleurs, 5/68 patients ont présenté une seconde infection au cours de l'étude. Le délai médian entre la première infection et la deuxième était de 9 mois (IQR [5 ; 26]). Les espèces isolées lors de la seconde infection étaient : *Aspergillus fumigatus* pour 4 patients (prélèvements respiratoires) et des filaments de *Mucorales* pour le dernier patient (examen direct positif uniquement dans un prélèvement biliaire).

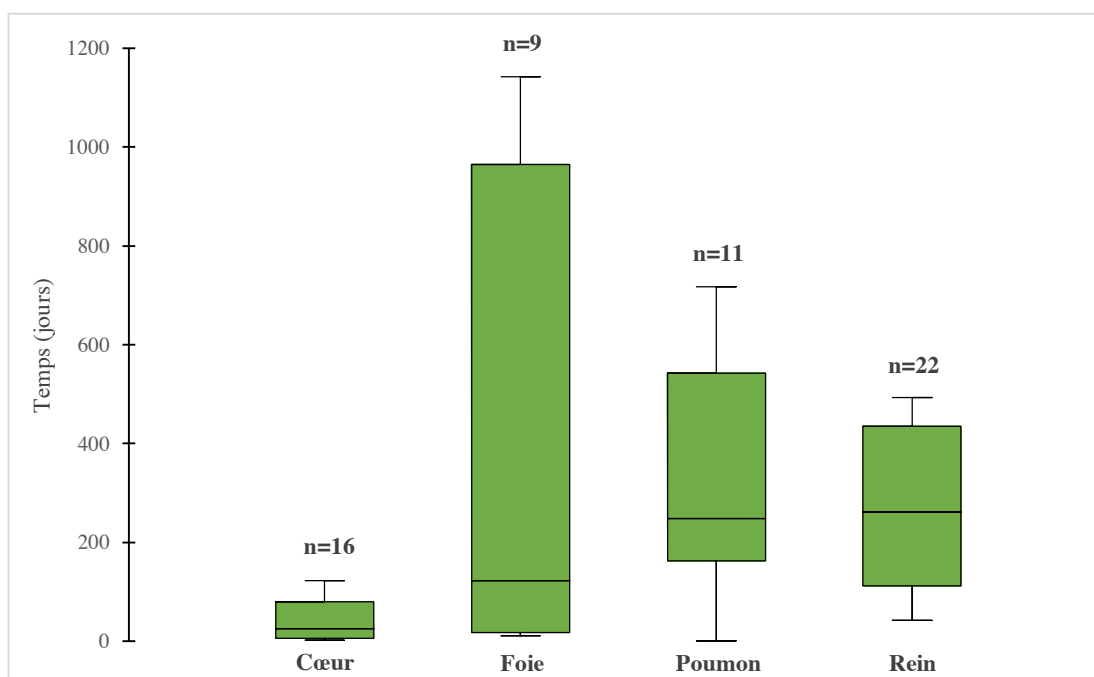


Figure 2. Délai de survenue des 58 cas d'AI après la greffe selon l'organe transplanté

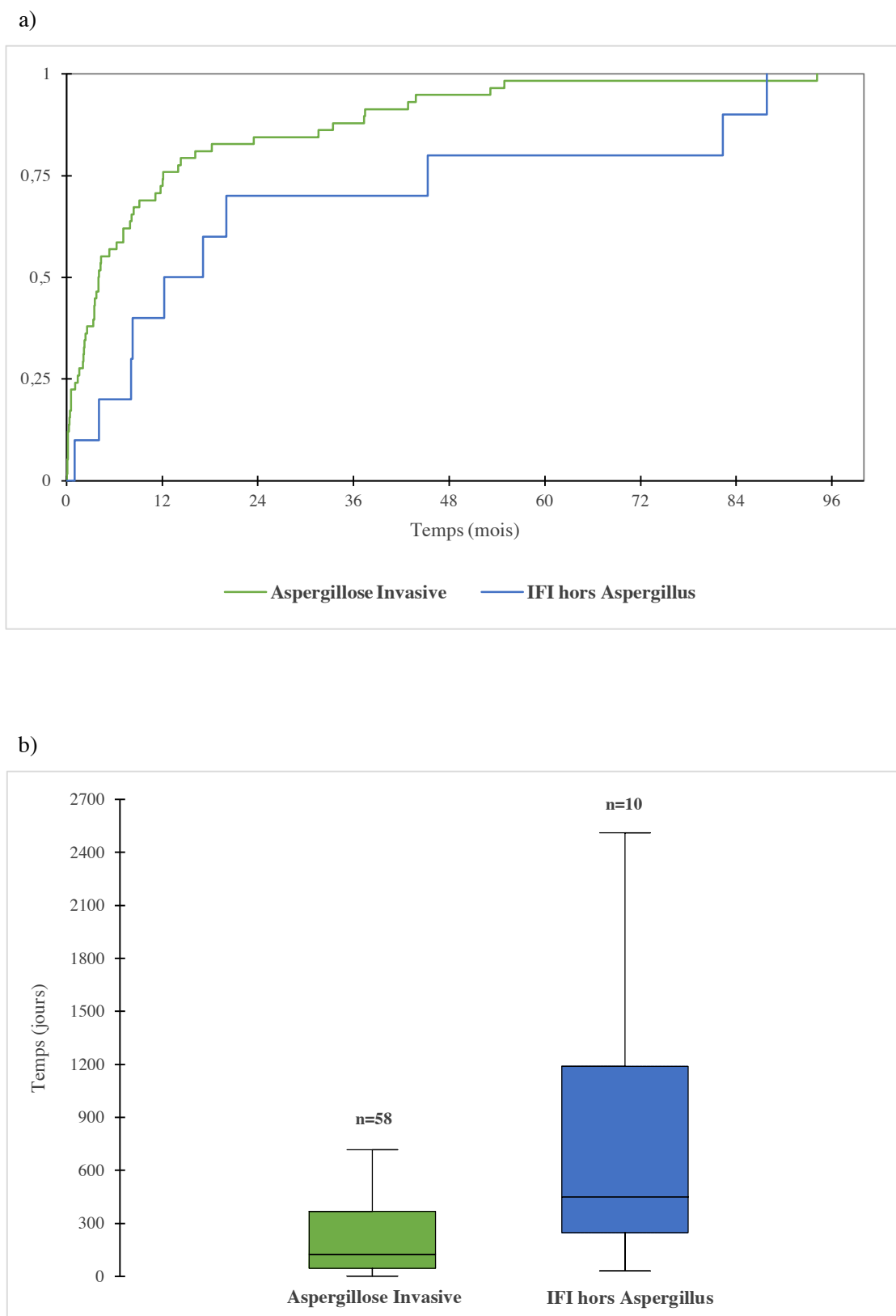


Figure 3. Délai de survenue de l'IFI après la greffe selon la nature de l'infection. a) Courbe de Kaplan-Meier. b) Diagramme en boîte

Données microbiologiques fongiques

Parmi les 68 patients de l'étude, une espèce de champignon a été isolée en culture chez 65 patients. Pour 3 d'entre eux, le diagnostic microbiologique a été fait soit par la détection d'antigène aspergillaire sérique, soit par l'examen direct uniquement (filaments de *Mucorales*), ou encore par association de ces deux dernières techniques. Soixante localisations pulmonaires (dont 5 biopsies), 6 localisations sous-cutanées (principalement dans le groupe des infections non aspergillaires), une localisation cérébrale et 7 autres localisations profondes (vertébrale, articulaire, péricardique, péritonéale, rénale) ont été recensées. Au total, six IFIs étaient disséminées.

L'examen direct était positif pour 73% des patients alors que l'antigène sérique était positif chez 41% des patients seulement. Dans le groupe des greffés pulmonaires, 18% des patients présentaient un résultat positif pour le galactomannane. La culture, positive dans 96% des cas, n'a mis en évidence une association d'espèces filamenteuses que chez 11 patients. Au total, 77 espèces ont été isolées parmi les 68 patients greffés de l'étude.

Parmi toutes les espèces, *Aspergillus fumigatus* représentait 69% des champignons isolés en culture et a été retrouvé dans 78% des cas d'IFIs. La distribution des espèces isolées selon l'organe transplanté est représentée sur la Figure 4. Quel que soit l'organe transplanté, *A. fumigatus* était l'espèce la plus fréquemment impliquée (entre 59% et 89% des isolats), *Aspergillus flavus* figurant au deuxième rang. Le groupe des patients greffés cardiaques présentait la plus grande diversité d'espèces non aspergillaires : *Mucorales*, *Scedosporium* ou champignons dématiés tels que *Alternaria*, *Ochroconis* et *Bipolaris*. Dans ce groupe, les infections non aspergillaires atteignaient 20% des infections à champignons filamenteux. La liste des espèces retrouvées est détaillée dans le Tableau 4.

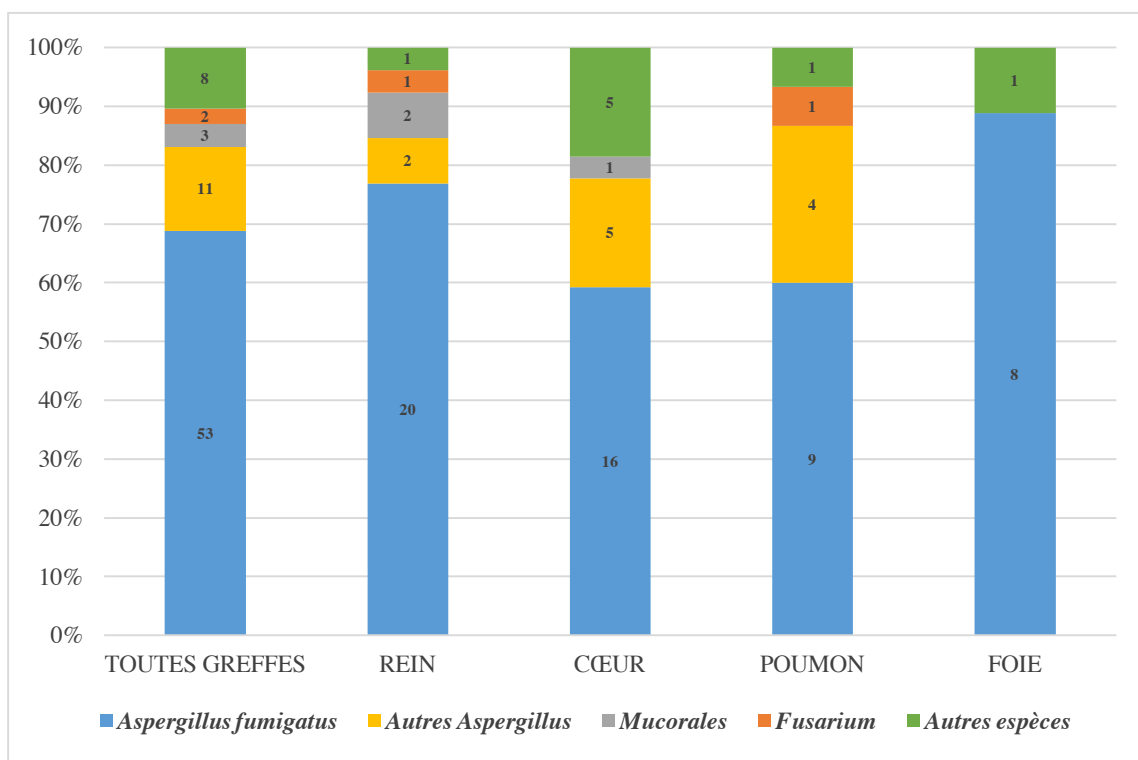


Figure 4. Champignons filamenteux isolés parmi les 68 IFIs selon le type de transplantation

Tableau 4. Répartition des différentes espèces de champignons filamenteux isolées dans les 68 IFIs selon l'organe transplanté

		TOUTES GREFFES	REIN	CŒUR	POUMON	FOIE
Aspergilloses						
	<i>A. fumigatus</i>	53	20	16	9	8
	<i>A. flavus</i>	4	-	2	2	-
	<i>A. ustus</i>	3	-	3	-	-
	<i>A. nidulans</i>	2	-	-	2	-
	<i>A. terreus</i>	1	1	-	-	-
	<i>A. niger</i>	1	1	-	-	-
Mucormycoses						
	<i>Rhizopus</i>	2	1	1	-	-
	<i>Cunninghamella</i>	1	1	-	-	-
Fusarioses						
	<i>Fusarium sp</i>	2	1	-	1	-
Autres infections fongiques						
	<i>Alternaria sp</i>	2	1	1	-	-
	<i>Bipolaris sp</i>	1	-	1	-	-
	<i>Coccidioides sp</i>	1	-	-	1	-
	<i>Ochroconis sp</i>	1	-	1	-	-
	<i>P. lilacinum</i> ¹	1	-	1	-	-
	<i>S. apiospermum</i> ²	1	-	1	-	-
	<i>L. prolificans</i> ³	1	-	-	-	1

¹ *Purpureocillium lilacinum* (ex *Paecilomyces lilacinus*); ² *Scedosporium apiospermum* ;

³ *Lomentospora prolificans* (ex *Scedosporium prolificans*).

Traitement antifongique initial et adaptation

En traitement de première intention, 36 patients ont bénéficié d'un triazolé (Voriconazole principalement par voie orale/Vfend®), 24 d'un traitement par polyène (Amphotéricine B liposomale par voie intra-veineuse/AmBisome®) et 11 d'une échinocandine (Caspofungine/Cancidas®) (Tableau 1). Une association voriconazole/caspofungine a été réalisée dans 5 cas. Un patient présentant une AI à un stade très avancé est décédé avant la mise en place d'un traitement antifongique. Si de nombreux effets indésirables ont été observés, la cholestase associée ou non à une cytolyse suite à la prise de voriconazole a été la plus fréquemment notée (22% des cas). La prise en charge de 42 patients a nécessité le recours à un second traitement en raison d'effets indésirables, d'une résistance clinique, ou encore de relais per os ou intra-veineux. Le suivi du taux sérique de l'antifongique durant les traitements par voriconazole a été réalisé dans 70% des cas. La valeur résiduelle obtenue, dans les 15 jours après la première prise de voriconazole, a mis en évidence un sous-dosage dans 19% des cas (dosage < 1 mg/L).

Survie globale

La mortalité globale à 3 mois des IFIs était de 44% toutes greffes confondues (Figure 5, 6 et 7).

Dans le groupe AI, cette mortalité atteignait 43%. Le groupe des transplantés cardiaques affichait la mortalité à 3 mois la plus élevée avec un taux de 50%. La mortalité à 3 mois était de 45%, 36% et 33% dans le groupe des greffés rénaux, pulmonaires et hépatiques respectivement (Figure 8).

La mortalité à 3 mois était de 50% pour le groupe non AI dans lequel la survie selon l'organe transplanté n'est pas détaillée en raison du faible effectif de ce groupe. Les 3 patients TOS avec une mucormycose sont décédés dans le mois après le diagnostic d'IFI.

La mortalité à 12 mois des IFIs et des AI était la plus importante parmi les patients transplantés hépatiques (Annexe 7).

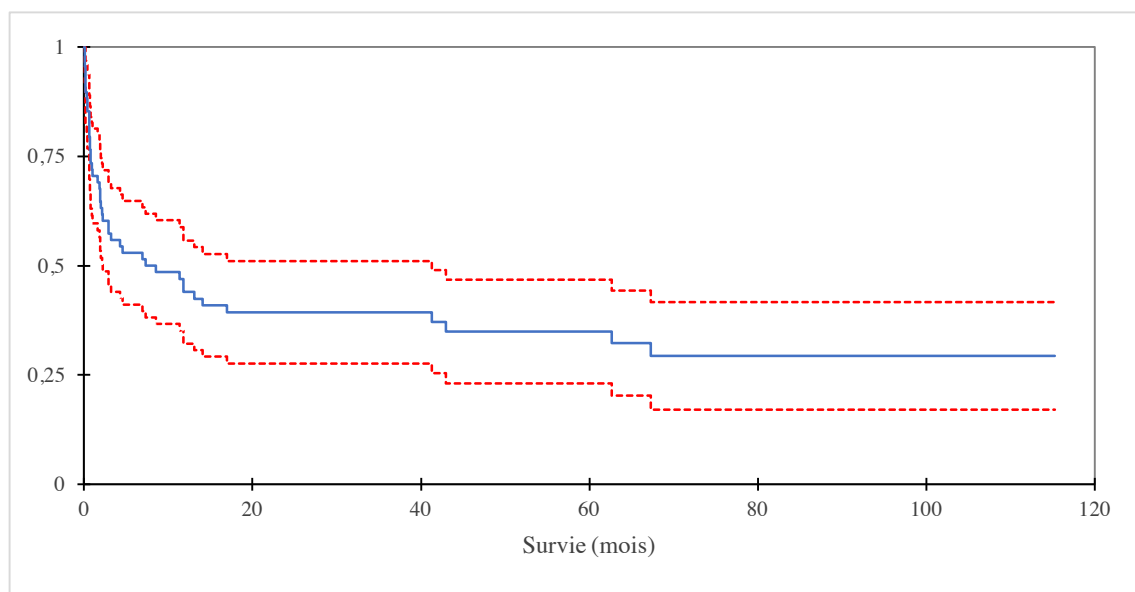


Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale des patients TOS (n=68) ayant présenté une IFI à champignon filamenteux entre 2008 et 2016

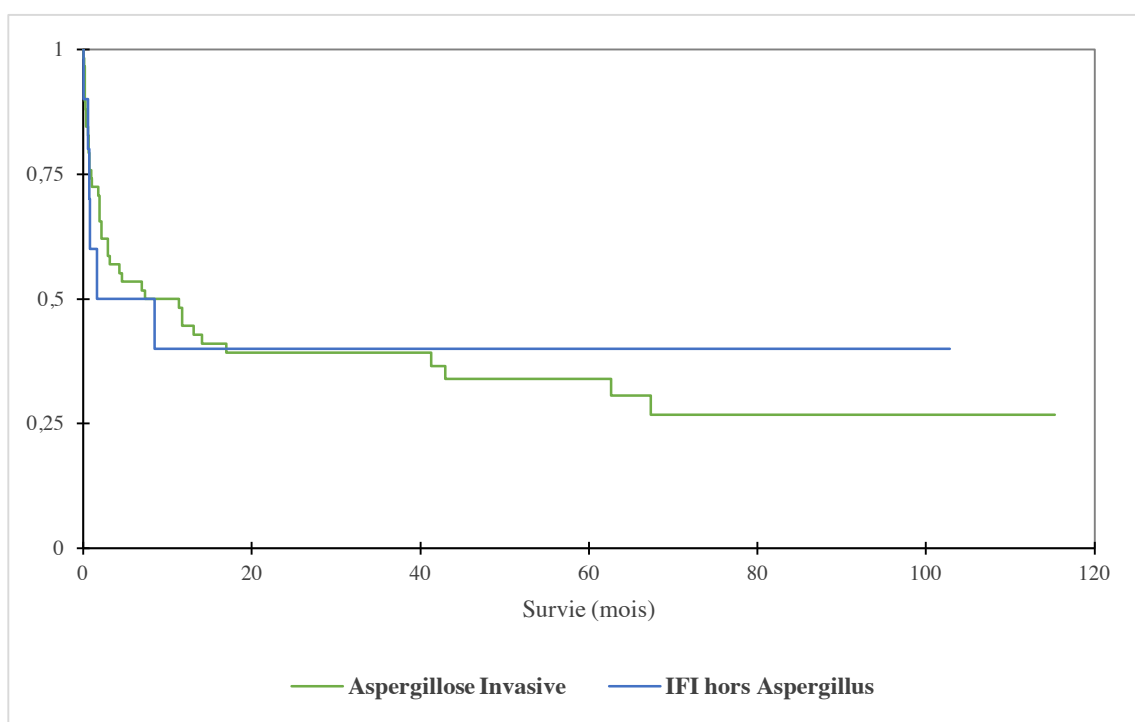


Figure 6. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale des patients TOS (n=68) ayant présenté une IFI à champignon filamenteux entre 2008 et 2016 selon le type d'infection

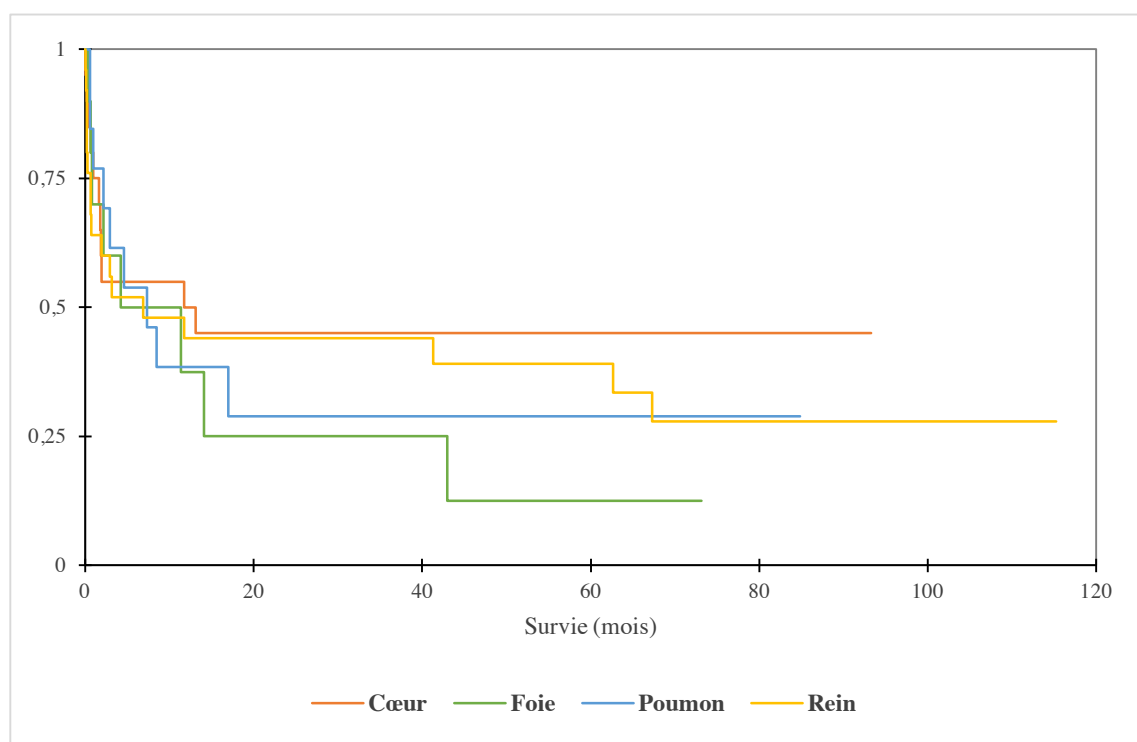


Figure 7. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie des 68 patients TOS selon le type de transplantation

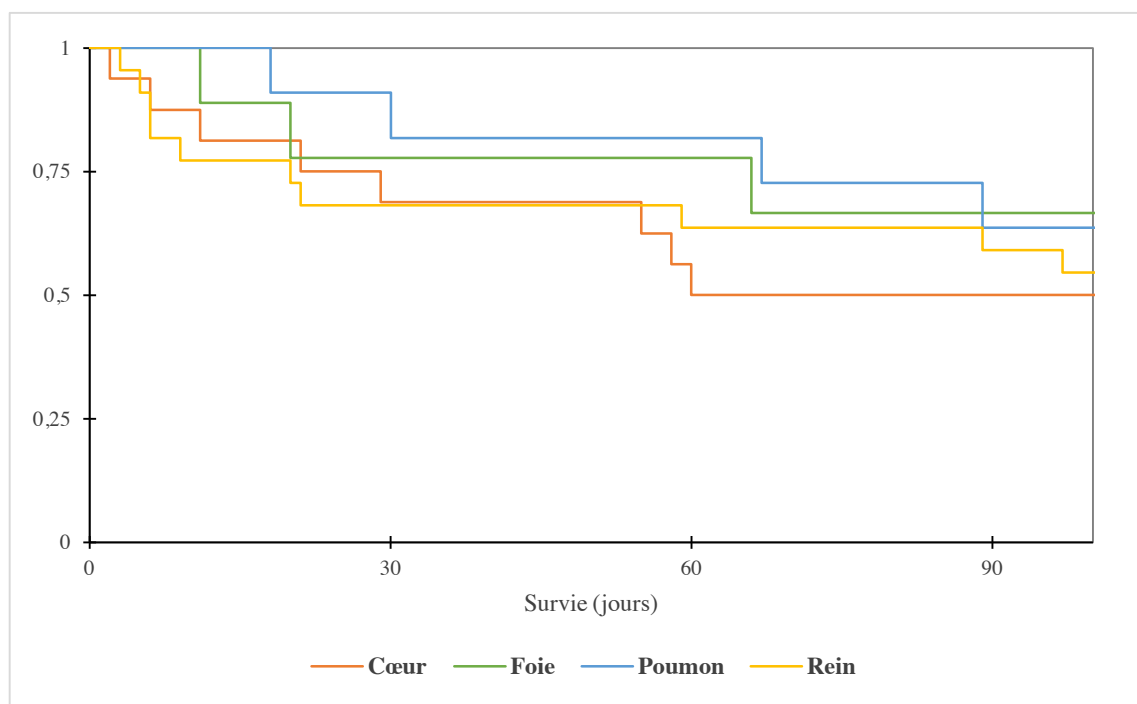


Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie à 3 mois dans le groupe AI (n=58) selon le type de transplantation

Facteurs associés à la survie

L'analyse univariée a permis d'identifier plusieurs paramètres associés à la survie dans le groupe AI. La mise en place d'un traitement vasopresseur, d'une hémodialyse, d'une ventilation mécanique était associée à une mortalité accrue. À l'inverse, le fait de recevoir du voriconazole était associé à une meilleure survie.

En analyse multivariée, les paramètres indépendamment associés à un risque accru de décès étaient une immunosuppression avec de fortes doses en corticoïdes et la prise d'amines vasopressives lors de l'épisode infectieux. Les patients ayant eu besoin de noradrénaline avaient un risque relatif de décès augmenté d'un facteur 2,87 (IC_{95%} : 1,32-6,27 ; $p=0,008$). Les patients TOS avec des plus fortes doses en corticoïdes présentaient un risque relatif de décès plus élevé (RR :1,03 ; IC_{95%} : 1,01-1,05 ; $p=0,012$).

Les facteurs associés à la survie n'ont pas été recherchés dans le groupe non AI en raison d'un nombre insuffisant d'individus.

DISCUSSION

Les IFIs sont des infections opportunistes qui affectent les patients immunodéprimés. Cette étude menée au CHU de Toulouse avait pour but de faire un état des lieux des IFIs à champignons filamenteux survenues chez les patients TOS sur une période de 9 ans. Etant donné le nombre croissant de greffes réalisées chaque année au CHU de Toulouse, comme dans tout autre centre de transplantation en France, les infections fongiques prennent une place de plus en plus préoccupante dans le paysage hospitalier.

Dans notre étude, l'incidence cumulée à 12 mois des IFIs à champignons filamenteux et de l'AI chez les patients TOS au CHU de Toulouse était de 2,5 et 2,1% respectivement. Cette donnée sur l'AI est comparable à celle retrouvée dans la littérature : entre 0,1% et 2,4% (5,13).

Le délai médian d'apparition de l'IFI après la transplantation d'organe varie de 126 à 363 jours pour l'AI et de 312 à 467 jours pour les autres infections à champignons filamenteux hors *Aspergillus* (5,6,22,40–42). La plupart des infections surviennent plus d'un an après une transplantation pulmonaire alors qu'elles surviennent plus souvent moins de 6 mois après une transplantation hépatique, qu'il s'agisse d'infections aspergillaires ou non aspergillaires (7,22,43–47). Dans notre étude, les données sont comparables à la littérature et varient selon le type d'infection et l'organe transplanté. Le délai de survenue de l'IFI était plus court parmi les greffés cardiaques et hépatiques, et au contraire plus tardif chez les greffés pulmonaires. Bien que le délai d'apparition de l'IFI est parfois plus long parmi les patients transplantés cardiaques, la récente étude de Neofytos et ses collaborateurs retrouve également un délai de survenue très court parmi cette population, tout comme l'avait rapporté celle de Husain ou de Muñoz (17,23,48).

Les patients inclus avaient un âge moyen de 57 ans lors de l'IFI avec une majorité d'hommes (57%). Des tendances semblables ont été notées dans plusieurs études où l'âge moyen était compris entre 52 à 57 ans et où 58 à 71% des sujets étaient des hommes (5,6,12,17). Il est important de souligner que 29% seulement des patients étaient diabétiques dans le groupe AI, ceci étant inférieur aux données de l'étude de Baddley (46%) (24). Ce taux était en revanche plus important dans le groupe non AI avec 7 patients (70%). L'étude de Singh et ses collaborateurs a montré que le diabète était associé à un risque plus

élevé de mucormycose (12). Parmi les 3 cas de *Mucorales* de l'étude, tous étaient diabétiques.

Pendant l'IFI, la fièvre n'était pas toujours présente ; elle manquait en effet dans 41% des cas. Ce résultat est comparable à celui de la cohorte du réseau TRANSNET (62%) et à celui de l'étude du groupe de Muñoz chez des patients transplantés cardiaques (52%) (17,24). Une étude antérieure du CHU de Toulouse a montré que la fièvre était également absente chez 35% des patients qui ont présenté une candidose invasive (38). Aucun patient n'a présenté de neutropénie sévère (PNN < 0,5 G/L), facteur de risque associé à une plus grande mortalité dans l'étude du groupe de Neofytos (7). 51% des patients étaient thrombopéniques (52% dans le groupe AI). Il a été montré dans une autre étude de Neofytos qu'un taux normal de plaquettes était associé à une réduction du risque de décès dans le groupe AI (18). 37 patients (54%) ont présenté de façon concomitante une infection bactérienne. Seulement 12% (8 patients) présentaient une infection à CMV. Il n'y a eu aucune infection à CMV chez les transplantés cardiaques ou hépatiques. Dans l'étude de Husain, 37% des patients avaient une infection bactérienne et 11% une infection à CMV (23).

Parmi les AI, *Aspergillus fumigatus* était l'espèce la plus commune (83%), comme dans les études publiées où elle représentait 60 à 88% des cas (5,6,17,18,41,42,46). Une co-infection avec 2 espèces d'*Aspergillus* est survenue dans 12% des cas, principalement chez les greffés pulmonaires et cardiaques. Dans l'étude de Pappas et ses collaborateurs, 12% des IFIs impliquaient plusieurs espèces d'*Aspergillus*, principalement chez les patients transplantés pulmonaires (5). Des patients ont parfois présenté une candidose invasive et une AI simultanément (9%), association retrouvée dans l'étude de Santos et ses collègues (7%) (6).

Concernant les autres champignons filamenteux, c'est le groupe des patients greffés cardiaques qui présentait la plus grande diversité d'espèces non aspergillaires. Dans ce groupe, les infections hors *Aspergillus* atteignaient 20% des infections à champignons filamenteux. L'effectif de ce groupe est faible ce qui rend l'interprétation délicate. Une incidence des IFIs non aspergillaires plus élevée chez les patients transplantés cardiaques n'est pas décrite dans la littérature à ce jour.

Malgré l'avènement de nouveaux outils, le diagnostic des IFIs à champignons filamenteux et notamment de l'AI reste difficile en raison de symptômes non spécifiques, et ce particulièrement durant la phase précoce. Le plus souvent, la présentation clinique est une pneumonie avec défaillance respiratoire résistante aux antibiotiques associée à des signes radiologiques typiques dans certains cas (6,49). Les voies aériennes, les sinus paranasaux et le système nerveux central sont les organes les plus fréquemment atteints. Les lésions cutanées sont plus nombreuses en cas de mucormycoses, fusarioses et alternarioses (36).

Le fait de différencier colonisation et infection est, sans conteste, une autre difficulté diagnostique. Chez le patient immunodéprimé, la présence à l'examen direct de filaments mycéliens évoquant un champignon filamenteux est un argument en faveur d'une infection, les hyphes étant la forme de pénétration tissulaire. Il est particulièrement important pour le diagnostic des mucormycoses pour lesquelles l'obtention du champignon en culture est difficile. Le résultat de la culture doit également être interprété avec prudence lorsqu'il s'agit d'un échantillon provenant d'un site non stérile. Une étude espagnole a montré que l'isolement d'*Aspergillus fumigatus* dans un prélèvement respiratoire autre qu'un crachat avait une forte valeur prédictive positive d'IFI chez le transplanté cardiaque (50).

Le diagnostic étant complexe, il repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques, qui diffèrent selon le profil du patient. Des définitions comprenant des critères multiples ont été établies chez les patients immunodéprimés par l'EORTC/MSG (39). La présence d'une ou plusieurs opacités nodulaires ou masses doit faire évoquer une AI chez les patients TOS. Le signe du halo, image précoce correspondant à une zone hémorragique périphérique d'une lésion nodulaire, est peu spécifique, éphémère et peut manquer chez les greffés d'organe solide (51,52). Le signe du croissant gazeux, lui, est plus tardif et correspond à la détersion des tissus infarcis par les polynucléaires neutrophiles à la sortie d'aplasie. Ces deux signes sont plus classiquement retrouvés chez le patient neutropénique. Les lésions pulmonaires sont plus polymorphes et moins spécifiques chez les patients non neutropéniques. Les signes radiologiques les plus fréquents rapportés dans l'aspergillose pulmonaire chez les patients TOS restent la présence de nodules ou de masses multiples (53–55).

Le galactomannane est un polysaccharide présent dans la paroi d'*Aspergillus*, relargué pendant la croissance du champignon. Le dosage de l'antigène dans le sérum est un marqueur de diffusion hématologique du champignon. Il existe cependant des faux positifs,

notamment par la réactivité croisée avec d'autres genres de champignons (*Penicillium*, *Alternaria*, *Paecilomyces*, *Histoplasma*) et la réactivité avec une administration parentérale de bêta-lactamines. Avec l'imagerie, la détection du galactomannane dans le sérum est un des tests non basés sur la culture qui contribue le plus au diagnostic de l'AI (56). On retrouve d'ailleurs ce paramètre dans les critères EORTC/MSG. Dans notre étude, l'antigène sérique était positif dans 41% des cas seulement. Ceci est en adéquation avec plusieurs études récentes montrant une sensibilité allant de 33 à 55% chez des patients TOS (31,41,57,58). L'étude de Hoyo et son équipe a mis en évidence une sensibilité comparable mais a montré qu'un antigène sérique positif était associé à une mortalité plus élevée (59). Cette association n'était pas retrouvée dans notre étude. En 2006, une méta-analyse a estimé la sensibilité et la spécificité moyenne à 71% et 89% respectivement pour les cas avérés d'AI parmi des patients immunodéprimés. La sensibilité augmente à 82% si l'analyse ne porte que sur les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La sensibilité diminue à 22% chez le receveur de TOS. La valeur prédictive négative est faible ce qui limite l'intérêt de ce test dans la population TOS qui est non neutropénique (60). Il est à noter que la sensibilité du dosage du galactomannane pour le diagnostic d'AI chez les patients TOS est plus élevée dans le LBA que dans le sérum (61–64). Notre étude ne pourra malheureusement pas appuyer cette notion car ce dosage est effectué uniquement dans le sérum au CHU de Toulouse.

Les performances de la PCR pour le diagnostic d'AI sont variables d'une étude à l'autre selon la population étudiée et la nature du prélèvement testé, avec une sensibilité globale entre 77 et 88% pour une spécificité comprise entre 75 et 94% (65). Bien que le document de consensus EORTC/MSG n'intègre pas la PCR comme critère microbiologique, la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire inclut cette technique pour le diagnostic d'IFI chez les transplantés cardiaques et pulmonaires (66). L'ESCMID considère la PCR lorsqu'elle est associée à d'autres méthodes diagnostiques (67). Les techniques de PCR justifient d'autres études en vue de leur validation chez les patients TOS. Dans cette étude, la PCR spécifique *Aspergillus* n'a été réalisée que dans 66% des cas et était positive pour 62% des patients.

Sur la période observée, la mortalité à 3 mois des IFIs à champignons filamenteux au CHU de Toulouse était de 44%, toutes greffes confondues. Ce taux est plus élevé que dans les études de Husain et de Neofytos (18,23). Il est peu probable que la prise en charge

thérapeutique soit en cause. En effet, le choix thérapeutique est limité (peu de molécules disponibles) et suit généralement les recommandations internationales. Cette différence s'explique plus vraisemblablement par la sélection des patients inclus dans les différentes études.

Concernant les AI de l'étude, le suivi a montré que la mortalité était plus élevée à 3 mois pour les transplantés cardiaques mais n'était pas significativement différente des autres greffes. La moitié des patients transplantés cardiaques (4/8) présentaient de façon concomitante une septicémie à bacilles à Gram négatif. Des études ont également retrouvé chez ces patients un taux de mortalité à 3 mois élevé à 67% et 88% (13,34). Dans le groupe des greffés hépatiques, la mortalité à 3 mois (33%) était inférieure aux données de la littérature. À 12 mois, elle devient comparable à celle des études de Baddley, Neofytos et Husain (18,23,24). Les faits ci-dessus suggèrent que les résultats sont sujets à de multiples variables : les pratiques de transplantation, l'écologie fongique locale, les comorbidités des patients, les méthodes de diagnostic et les critères d'inclusion appliqués selon les différents centres.

Si l'on considère uniquement les IFIs à autres champignons filamenteux non-*Aspergillus*, la mortalité à 3 mois était de 50% ce qui est en accord avec les données de la littérature faisant état d'un taux de mortalité globale variant entre 30 et 60% (12,22,42,68,69).

Certaines variables étaient prédictives d'une mortalité accrue. La prise d'amines vasopressives, le recours à l'hémodialyse et à la ventilation mécanique étaient associés à un risque de mortalité plus élevé. Cette association pouvait être attendue car elle atteste de la sévérité de la pathologie. Par ailleurs, l'examen microscopique direct des échantillons biologiques en lien avec l'infection était plus fréquemment positif dans le groupe de patients décédés dans les 12 mois après le diagnostic d'IFI. Ceci pourrait témoigner d'une charge fongique importante avec une maladie avancée. L'identification de plusieurs facteurs pronostiques pourrait améliorer le devenir des patients en permettant une prise en charge thérapeutique précoce voire la mise en place de stratégies de prévention. En analyse multivariée, les paramètres indépendamment associés à un risque accru de décès étaient la prise d'amines vasopressives et une immunosuppression avec de fortes doses en corticoïdes.

Il n'existe pas de recommandations définitives sur la prévention de ces IFIs chez les patients TOS (26). La mise en place d'une prophylaxie systématique est maintenant acceptée chez le patient transplanté pulmonaire. Bien qu'une méta-analyse de 2013 n'ait montré aucun avantage en faveur de la prophylaxie chez les greffés pulmonaires, la société américaine des maladies infectieuses (IDSA) la préconise pour ces patients dans ses dernières recommandations (70,71). L'utilisation d'amphotéricine B liposomale sous forme nébulisée a été évaluée et s'est montrée efficace (67,72–75). Les aérosols présentent l'avantage d'une administration directe au niveau pulmonaire tout en évitant les effets secondaires systémiques et les interactions médicamenteuses. Les patients reçoivent en général une prophylaxie pendant 4 à 6 mois après la transplantation (76). À Toulouse, les patients greffés pulmonaires ont reçu des aérosols d'amphotéricine B quotidiens pendant 6 mois selon un protocole prophylactique mis en place en 2014.

Pour les autres receveurs d'organe solide, il s'agit d'une prophylaxie ciblée qui est mise en place seulement chez les patients avec des facteurs de risque majeurs (25,67,77). Son application peut varier néanmoins selon les centres. À Toulouse, tous les patients transplantés du pancréas ont reçu une prophylaxie par échinocandine pendant une durée de 2 à 3 semaines. À l'inverse, seuls les patients transplantés hépatiques à haut risque en ont bénéficiée. Aucune prophylaxie n'est proposée pour les patients greffés rénaux. Depuis 2016, suite au nombre important d'IFIs à champignons filamenteux survenues en 2014 et 2015, les greffés cardiaques avec des facteurs de risque bénéficient d'une prophylaxie par une injection intraveineuse d'amphotéricine B liposomale hebdomadaire (pendant 3-4 semaines après la greffe). Plusieurs études ont montré l'intérêt de la prophylaxie dans la période post-transplantation cardiaque chez les patients présentant des facteurs de risque d'IFI (35,78). Une étude espagnole a montré que l'utilisation de l'itraconazole en prophylaxie chez le transplanté cardiaque était un facteur protecteur (79). Les échinocandines semblent être une alternative intéressante pour la prophylaxie des IFIs chez les patients à risque en raison de leur couverture sur *Candida*, *Aspergillus* et *Pneumocystis*, de leur très faible néphrotoxicité et hépatotoxicité, d'une absence d'interactions médicamenteuses et d'un faible risque de pharmacorésistance (80).

Selon les recommandations, le traitement de première intention de l'AI est le voriconazole. Il peut être administré par voie orale chez les patients stables mais aussi par voie parentérale pour les cas plus sévères. L'amphotéricine B liposomale peut être la première option

thérapeutique dans certains cas, notamment chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou en cas d'importantes interactions médicamenteuses. L'isavuconazole est une alternative aux options thérapeutiques de première intention, notamment chez les patients insuffisants rénaux (81). En seconde intention, le recours à la caspofungine, le posaconazole et la micafungine est préconisé (26,67,71,82). 57% des patients de notre étude ont reçu du voriconazole en première intention et 36% ont reçu de l'amphotéricine B liposomale. Les patients restants ont reçu de la caspofungine.

Chez le patient TOS, les interactions possibles entre les antifongiques et les immunosuppresseurs doivent être prises en considération. Un surdosage en immunosuppresseur est possible notamment avec les azolés qui inhibent le métabolisme des anticalcineurines (en inhibant l'activité de certaines isoenzymes du cytochrome P450). Chez un patient sous anticalcineurine et traité par un azolé (93% des patients de l'étude sous voriconazole), il est recommandé d'ajuster la dose de l'immunosuppresseur. La surveillance médicamenteuse de l'antifongique est de plus fortement recommandée pour identifier un échec thérapeutique principalement ou une néphrotoxicité du fait de la grande variabilité des concentrations (67). L'ESCMID et les résultats d'une méta-analyse suggèrent une concentration sérique résiduelle entre 1 et 5,5 mg/L (67,83). Un sous-dosage en voriconazole a été objectivé dans 19% des cas de l'étude.

Concernant les mucormycoses, l'amphotéricine B liposomale, la résection chirurgicale pulmonaire et la réduction de l'immunosuppression sont les 3 approches du traitement. L'isavuconazole et le posaconazole sont indiqués en seconde intention lorsque l'amphotéricine B est contre-indiquée (26,81,84).

Pour la prise en charge des coccidioïdomycoses, l'amphotéricine B liposomale est utilisée en première intention pour les cas les plus sévères puis relayée par le fluconazole lorsque le patient est stabilisé (85).

En France, les études épidémiologiques des IFIs chez le patient TOS sont peu nombreuses. Une étude similaire a été réalisée au CHU de Bicêtre (Paris) sur une période de 5 ans (2009-2013). Il s'agissait d'une étude prospective comprenant 1560 patients TOS avec une majorité de greffes rénales (80%). 24 cas d'AI ont été identifiés. La médiane d'âge était de 63 ans avec une majorité d'hommes (69%). L'incidence annuelle de l'AI était de 3,5/1000 TOS et la mortalité de 51% (données non publiées, congrès de la SFMM 2015, Dahane N).

Un autre travail sur l'AI, uniquement chez les transplantés rénaux, a été conduit à l'hôpital Saint-Louis (Paris). Il s'agissait d'une étude cas-témoins entre 2006 et 2016. Ici, 13 cas d'AI ont été détectés dans l'étude. L'âge médian était de 63 ans. Notons que la majorité des infections étaient des cas probables (92%). L'antigène GM était positif chez 54% des patients. Les facteurs classiques prédisposant d'AI étaient absents chez la majorité des patients et la mortalité à 3 mois pointait à 17% (données non publiées, 18es Journées Nationales d'Infectiologie, Burbach M).

La gestion du dossier médical patient ayant évolué entre 2008 et 2016, certaines données recherchées n'ont donc pas toujours été retrouvées sur les plus anciennes années (fichiers non informatisés). Il convient de préciser que ce travail comportait en outre quelques limites comme le caractère monocentrique et rétrospectif de l'étude. En contrepartie, la durée de l'étude était relativement longue ce qui a permis d'inclure un nombre conséquent de patients. Enfin, bien qu'il existe des recommandations pour le diagnostic et la classification des IFIs chez les patients immunodéprimés, les critères EORTC restent perfectibles chez les patients TOS. Il existe un biais possible dans l'inclusion des patients dans les différentes études, rendant les résultats parfois difficiles à comparer d'un centre à l'autre.

CONCLUSION

Ce travail a permis d'établir l'incidence et les caractéristiques des IFIs à champignons filamenteux chez les patients TOS. L'incidence retrouvée dans cette étude est faible mais le taux de mortalité des patients infectés est élevé.

Compte tenu de l'âge des receveurs de greffe et la présence de comorbidités, il est important de suspecter et d'identifier les infections fongiques précocement afin de mettre en place un traitement efficace le plus tôt possible. Le développement de procédures de diagnostic de plus en plus précises et sensibles reste un véritable challenge.

Le suivi des patients TOS consiste à surveiller leur immunodépression pour la maintenir au minimum efficace afin de prévenir le rejet du greffon et éviter les complications infectieuses, notamment fongiques. Une équipe pluridisciplinaire permet une prise en charge optimale de ces infections chez les patients TOS.

Avis Favorable

Pr N. KAMAR

Toulouse, le 29.05.2018

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de médecine Rangueil
Elie SERRANO

Professeur Nassim KAMAR
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes
CHU RANGUEIL
1, Avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cédex
Tél. : 05.61.32.23.35 - Fax : 05.61.32.39.89
N° RPPS 10002912698 N° Adeli 311101786

ARTICLE

Invasive Mold Infections among Solid-Organ Transplant Recipients: a single-center experience

Abstract

Background - Invasive mold infections (IMIs) among solid-organ transplant (SOT) recipients are associated with high morbidity and mortality. Their epidemiology and outcome are infrequently described in France.

Methods - We performed a single-center retrospective study to describe the frequency, clinical features and outcomes of IMIs among SOT recipients at Toulouse university hospital between 2008 and 2016.

Results - 68 IMIs proven (26%) and probable (74%) were identified among 1739 SOT recipients. There were 58 cases of invasive aspergillosis (IA) and 10 cases of invasive non-*Aspergillus* mold infections. Cumulative incidence at 12 months of IMIs and IA was 2.5% and 2.1% respectively. IMIs were more common among heart and pulmonary SOT recipients. *Aspergillus fumigatus* was the most frequent species (69%). Liver and heart transplant recipients had the lowest median time to IA. Twelve-week overall mortality of IMIs and IA among all transplant recipients was 44% and 43% respectively.

Conclusions - This study confirms the low incidence and the high mortality of IA and invasive non-*Aspergillus* mold infections in SOT recipients. The development of definitions to standardize diagnoses among SOT recipients are needed.

Key words:

Epidemiology, Solid-organ transplantation, *Aspergillus*, non-*Aspergillus* molds, invasive aspergillosis.

BACKGROUND

Invasive mold infections (IMIs) are a rare complication in patients who have undergone solid organ transplantation. However, these are generally severe with an unfavorable prognosis.

According to the latest organ transplant activity reports of the Agency for Biomedicine, the number of transplants in France increases every year (+77.2% from 2001 to 2016) [1]. In addition, the data analysis of the Program for Medicalization of the Information Systems shows that in France the incidence of invasive aspergillosis (IA) in the general population has increased from 1.1 cases per 100 000 persons in 2001 to 1.8 cases in 2010 while mucormycoses increased from 0.07 cases to 0.12 cases over the same period [2].

Solid-organ transplant (SOT) recipients are the second highest risk group for IA for which hematologic malignancies is the major risk group [3,4]. Among the SOT recipients, IA account for 19-42% of invasive fungal infections (IFIs) according to the studies, thereby corresponding to the second cause behind invasive candidiasis. Nevertheless, aspergillosis is the first infection in lung transplant patients [5-10]. The other filamentous fungi are much less frequent, *Mucorales* representing for example only 2 to 3% of IFIs [6,7,11,12].

Overall incidence of IA varies from 0.1 to 3.5% according to the studies [4,5,13-19]. AI occurs mainly in lung transplant recipients, then in heart transplant recipients. Liver and kidney transplant recipients, on the other hand, are less affected [4,16-20]. For other molds, particularly *Mucorales*, the incidence has been increasing since recent years [21]. According to the study by Park *et al.*, the cumulative incidence at 12 months is 0.07% for *Mucorales*, while *Scedosporium* and *Fusarium* infections have not been taken into account due to the low number (<0.01%) [22].

In the studies of the Husain and Neofytos group, 12-week overall mortality of IMIs in SOT recipients was 25% and 26%, respectively [15,23]. According to data from the SAIF network (SAIF for ‘Surveillance des Aspergilloses Invasives en France’), the overall mortality at 12 weeks in SOT recipients is 29%, this is similar to what TRANSNET American network reported (34%) [4,24]. At the National Reference Center for invasive Mycoses and Antifungals, 126 cases of AI in organ transplants were listed from 2002 to

2016 through the French Surveillance Network of Invasive Fungal Infections with a mortality at 12 weeks of 33%.

Several studies have identified risk factors associated with IA that vary according to organ transplant [25,26]. Classically, these risk factors are strong and prolonged immunosuppression, cytomegalovirus (CMV) infections, corticosteroid boluses, acute transplant rejection, chronic transplant rejection, renal failure requiring hemodialysis, neutropenia, hypogammaglobulinemia, re-surgery, colonization with *Aspergillus sp.* [17,27-35]. Diabetes and exposure to voriconazole and caspofungin are identified as risk factors for *Mucorales* infections [11,12,22,36,37].

In France, epidemiological data on IMIs in SOT recipients are are. The objective of the present work is to describe the incidence, the clinical and microbiological features and outcomes of invasive infections with filamentous fungi. A better knowledge of the epidemiological characteristics of IMIs could improve their management in SOT recipients.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

This was a retrospective, monocentric and observational study of IMIs between January 2008 and December 2016 in SOT recipients. All patients transplanted at Toulouse university hospital between 2008 and 2015 were included. The organ transplantation unit and the thoracic surgery department performed 1817 transplants during this period (1216 kidney transplants, 324 liver transplants, 101 cardiac, 105 pulmonary, 71 pancreatic) including 88 double grafts (65 pancreas-kidney, 21 liver-kidney and 2 heart-kidney).

All units hosting transplant recipients have been selected. Patients were listed from the hospital transplantation database. The “probable” or “proven” nature of the IFIs was determined according to current consensus definitions of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) [38]. The infections were confirmed after review of the file by the medical team.

Clinical data

Biological and medical data have been collected from paper medical records, hospitalization letters and through various software. These latter were ORBIS® for all patients in all departments, Medware® for nephrology and transplantation unit patients as well as ICCA® software dedicated to intensive care units. All thoracic, cerebral and sinus scanners were consulted using Horizon Rad Station™ software (McKesson Radiology™) and reviewed by the medical team.

Microbiological data (date and type of sampling, clinical service, isolated species) were gathered from the computer system of the laboratory MOLIS® (version 4.40 SP3), using tool SAP BusinessObjects™ (SAP France). All samples were analyzed in the Parasitology-Myiology department of the Toulouse university hospital.

The following data were collected according to three distinct periods: pre-infection period, infectious episode and post-infection period.

- Pre-infection period: transplant type, date of transplantation, number of transplantations, underlying pulmonary pathology for pulmonary transplant patients, immunosuppression protocol at time of transplantation, patient's medical history (diabetes, chronic hemodialysis), presence of aspergillary colonization, inhaled corticosteroids, antifungal use in the previous 3 months, influenza infection in the previous 3 months, acute rejection in the month prior to infection and hospitalization in intensive care within the preceding month.
- Infectious episode: date of IMI, nature of positive mycological samples, result of direct examination, isolated fungal species in culture, galactomannan assay, fungal PCR result, blood count, renal function, gammaglobulin levels, concomitant bacterial or viral presence, ongoing immunosuppressive therapy, fever, hypotension requiring vasoconstrictor therapy, respiratory or renal dysfunction requiring ventilation invasive mechanics or extra-renal cleansing, admission to intensive care.
- Post-infection period: first-line antifungal therapy, replacement therapy(s) after initial treatment failure, voriconazole dosage, outcome at 3 and 12 month.

Statistical methods

Characteristics of the studied population were described using percentages and median along with interquartile ranges (IQR) instead of means and standard deviation (SD) when distributions were found to be non-Gaussian.

The group “Invasive Aspergillosis” (IA group) was compared to the group “Filamentous fungi Infections other than *Aspergillus*” (non IA group). Quantitative parameters were compared using a Mann-Whitney test. Qualitative parameters were compared using a Chi-square test or Fisher's exact test.

Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier curves. Moreover, factors associated with survival in the IA group were investigated using univariate analysis and multivariate logistic regression analysis. The relative hazards (hazard ratio [HR]) and their 95% confidence intervals ([_{95%}CI]) were used to describe the associated factors. A p-value below 0.05 was considered to be statistically significant.

All statistical tests and procedures were performed using XLSTAT (MS Excel®, Addinsoft).

RESULTS

Patient's characteristics

Among a cohort of 1739 patients who underwent transplantation at the Toulouse university hospital between 2008 and 2015 and were followed through 2016, at least 68 exhibited a proven (18) or probable (50) IMI. They represented 20% (20/101), 13% (13/104), 3% (10/318) and 2% (25/1145) of heart, lung, liver and kidney transplant recipients respectively.

Demographic characteristics and comorbidities of SOT recipients by transplanted organ are presented in Table 1. Amongst the patients in the study, 24 (35%) were diabetic and 11 (16%) had renal failure requiring replacement therapy. Eight patients displayed an acute rejection in the month before the IMI. During the infectious episode, all these patients received immunosuppressive therapy (anticalcineurins, antimetabolites, mTOR inhibitors or corticosteroids). Only 59% of the patients had a fever (temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$); this occurred more frequently in the group of renal and cardiac transplant patients (72% and 65% respectively). No patients presented neutropenia lower than 0.5 G/L while 11 patients had hypogammaglobulinemia (gamma globulins $< 4 \text{ g/L}$). The median blood platelet count was 146 G/L (IQR [71;260]) and 51% of the patients were thrombocytopenic (platelet $< 150 \text{ G/L}$). 54% ($n=37$) of patients presented concomitantly a bacterial infection (23 lung infections, 9 septicemias, 5 urinary tract infections) requiring an antibiotic therapy. Eight patients (12%) developed CMV infection.

Non-IA group presented significantly more cases of diabetes than the IA group (70% vs. 29%; $p=0.013$). Conversely, the use of amines was more frequent in the IA group ($p=0.029$) (Table 2). In addition, a positive direct examination was more frequently found in the group of patients who died 12 months after the diagnosis of IA (88% vs. 52%) (Table 3).

Table 1. Main characteristics of SOT recipients with IMIs according to transplant type

	Total, n (%)	Transplant type			
		Kidney	Heart	Lung	Liver
	n=68	n=25	n=20	n=13	n=10
Male	39 (57%)	13 (52%)	14 (70%)	5 (38%)	7 (70%)
Mean age at transplantation ¹ (+/-SD)	56 (+/-10)	58 (+/-12)	55 (+/-7)	51 (+/-8)	57 (+/-9)
Mean age at infection ¹ (+/-SD)	57 (+/-10)	60 (+/-12)	55 (+/-7)	53 (+/-9)	59 (+/-7)
Type of IMI					
Invasive Aspergillosis	58 (85%)	22 (88%)	16 (80%)	11 (85%)	9 (90%)
IMI Non <i>Aspergillus</i>	10 (15%)	3 (12%)	4 (20%)	2 (15%)	1 (10%)
Certainty of diagnosis					
Proven	17 (25%)	5 (20%)	7 (35%)	3 (23%)	2 (20%)
Probable	51 (75%)	20 (80%)	13 (65%)	10 (77%)	8 (80%)
Biological diagnosis					
Positive direct examination	50 (73%)	17 (68%)	18 (90%)	9 (69%)	6 (60%)
Positive culture	65 (96%)	24 (96%)	20 (100%)	13 (100%)	8 (80%)
Before the IMI					
Immunosuppression²					
Induction ³	61 (95%)	23 (92%)	19 (95%)	9 (100%)	10 (100%)
Comorbidities					
Diabetes	24 (35%)	9 (36%)	6 (30%)	4 (31%)	5 (50%)
Dialysis	11 (16%)	5 (20%)	6 (30%)	-	-
Acute organ rejection ⁴	8 (12%)	2 (8%)	4 (20%)	2 (15%)	-
Colonization by <i>Aspergillus sp.</i>	3 (5%)	-	-	3 (27%)	-
During the IMI					
Immunosuppression⁵					
Anticalcineuric	63 (93%)	21 (84%)	20 (100%)	13 (100%)	9 (90%)
Mycophenolate	59 (87%)	18 (72%)	20 (100%)	13 (100%)	8 (80%)
Corticosteroids	66 (97%)	25 (100%)	20 (100%)	13 (100%)	8 (80%)
Corticosteroids ≥ 0.3 mg/kg/day	30 (44%)	12 (48%)	8 (40%)	6 (46%)	4 (50%)
mTOR inhibitor	5 (7%)	4 (16%)	-	1 (8%)	-
Comorbidities					
Neutropenia ⁶	10 (15%)	6 (24%)	2 (10%)	1 (8%)	1 (10%)
Hypogammaglobulinemia ⁷	11 (16%)	7 (28%)	2 (10%)	1 (8%)	1 (10%)
Thrombopenia ⁸	35 (51%)	16 (64%)	9 (45%)	2 (15%)	8 (80%)
Lymphopenia ⁹	59 (87%)	21 (84%)	19 (95%)	11 (85%)	8 (80%)
CMV disease	8 (12%)	6 (24%)	-	2 (15%)	-
Influenza infection	6 (9%)	4 (16%)	2 (10%)	-	-
Sepsis					
Fever ¹⁰	40 (59%)	18 (72%)	13 (65%)	6 (46%)	3 (30%)
Vasoactive drugs	31 (46%)	11 (44%)	14 (70%)	3 (23%)	3 (30%)
Mechanical ventilation	27 (40%)	9 (36%)	12 (60%)	3 (23%)	3 (30%)
Renal failure ¹¹	31 (46%)	11 (44%)	12 (60%)	3 (23%)	5 (50%)
Admission to intensive care	35 (51%)	13 (52%)	13 (65%)	3 (23%)	6 (60%)
Initial therapeutic care¹²					
Voriconazole	36 (53%)	16 (70%)	10 (50%)	7 (54%)	3 (30%)
Amphotericin B	24 (35%)	4 (17%)	9 (45%)	4 (31%)	6 (60%)
Echinocandin	11 (16%)	3 (13%)	1 (5%)	6 (46%)	1 (10%)
Outcome¹³					
Deaths	39 (57%)	14 (56%)	10 (50%)	8 (61%)	7 (70%)

¹ Age in years ; ² At the time of transplantation ; ³ Missing data for 4 lung recipients ; ⁴ Within the month before infection ;

⁵ At the time of infection ; ⁶ Neutrophil count < 1.5 G/L ; ⁷ Gamma globulins < 4 g/L ; ⁸ Platelet count < 150 G/L ; ⁹ Lymphocyte count < 1 G/L ; ¹⁰ Temperature ≥ 38°C ; ¹¹ Requiring extra-renal treatment ; ¹² Missing data for 2 kidney recipients ; ¹³ Outcome at 12 months ; CMV: cytomegalovirus.

Table 2. Main characteristics of SOT recipients according to infection type

	Total, n (%)	IA	Non IA	
	<i>n=68</i>	<i>n=58</i>	<i>n=10</i>	<i>p</i>
Male, n (%)	39 (57%)	33 (57%)	6 (60%)	NS
Mean age at transplantation ¹ (+/-SD)	56 (+/-10)	56 (+/-10)	55 (+/-7)	
Mean age at infection ¹ (+/-SD)	57 (+/-10)	57 (+/-10)	57 (+/-7)	
Organ				
Kidney	25 (37%)	22 (38%)	3 (30%)	NS
Heart	20 (29%)	16 (28%)	4 (40%)	
Lung	13 (19%)	11 (19%)	2 (20%)	
Liver	10 (15%)	9 (16%)	1 (10%)	
Certainty of diagnosis				
Proven	17 (25%)	12 (21%)	5 (50%)	NS
Probable	51 (75%)	46 (79%)	5 (50%)	
Before the IMI				
Immunosuppression				
Induction by SAL ²	32 (50%)	28 (51%)	4 (44%)	NS
Comorbidities				
Diabetes	24 (35%)	17 (29%)	7 (70%)	0.013
Dialysis	11 (16%)	9 (16%)	2 (20%)	NS
Bolus corticosteroids ³	13 (19%)	11 (19%)	2 (20%)	NS
Hospitalization in intensive care ⁴	16 (23%)	15 (26%)	1 (10%)	NS
Use of antifungal treatment ³	14 (21%)	12 (21%)	2 (20%)	NS
During the IMI				
Immunosuppression				
Corticosteroids ≥ 0.3 mg/kg/day	30 (44%)	27 (46%)	3 (30%)	NS
Comorbidities				
Influenza infection	6 (9%)	6 (10%)	-	NS
CMV disease	8 (12%)	7 (12%)	1 (10%)	NS
Neutropenia ⁵	10 (15%)	9 (16%)	1 (10%)	NS
Hypogammaglobulinemia ⁶	11 (16%)	10 (17%)	1 (10%)	NS
Thrombopenia ⁷	35 (51%)	30 (52%)	5 (50%)	NS
Lymphopenia ⁸	59 (87%)	51 (88%)	8 (80%)	NS
Sepsis				
Fever ⁹	40 (59%)	36 (62%)	4 (40%)	NS
Vasoactive drugs	31 (46%)	30 (52%)	1 (10%)	0.029
Mechanical ventilation	27 (40%)	25 (43%)	2 (20%)	NS
Renal failure ¹⁰	31 (46%)	27 (46%)	4 (40%)	NS
Admission to intensive care	35 (51%)	33 (57%)	2 (20%)	NS
Outcome¹¹				
Deaths	39 (57%)	33 (57%)	6 (60%)	NS

¹ Age in years ; ² Missing data for 4 lung recipients ; ³ Within 3 months before infection ; ⁴ Within the month before infection ; ⁵ Neutrophil count < 1.5 G/L ; ⁶ Gamma globulins < 4 g/L ; ⁷ Platelet count < 150 G/L ; ⁸ Lymphocyte count < 1 G/L ; ⁹ Temperature ≥ 38 °C ; ¹⁰ Requiring extra-renal treatment ; ¹¹ Outcome at 12 months.

Tableau 3. Main characteristics of SOT recipients with IA (follow-up at 12 months)

	Total, n (%)	Survivors	Non-survivors ¹	<i>P</i>
	<i>n</i> =58	<i>n</i> =25	<i>n</i> =33	
Male	33 (57%)	12 (48%)	21 (64%)	NS
Mean age at transplantation ² (+/-SD)	56 (+/-10)	55 (+/-9)	57 (+/-11)	
Mean age at infection ² (+/-SD)	57 (+/-10)	55 (+/-9)	58 (+/-11)	
Organ				
Kidney	22 (38%)	10 (40%)	12 (36%)	NS
Heart	16 (28%)	7 (28%)	9 (27%)	
Lung	11 (19%)	5 (20%)	6 (18%)	
Liver	9 (15%)	3 (12%)	6 (18%)	
Certainty of diagnosis				
Proven	12 (21%)	6 (24%)	6 (18%)	NS
Probable	46 (79%)	19 (76%)	27 (82%)	
Biological diagnosis				
Positive direct examination	42 (72%)	13 (52%)	29 (88%)	0.002
Positive culture	56 (97%)	25 (100%)	31 (94%)	NS
Positive antigen in serum	24 (41%)	10 (40%)	14 (42%)	NS
Before the IMI				
Comorbidities				
Diabetes	17 (29%)	5 (20%)	12 (36%)	NS
Dialysis	9 (15%)	2 (8%)	7 (21%)	NS
Bolus corticosteroids ³	11 (19%)	6 (24%)	5 (15%)	NS
Hospitalization in intensive care ⁴	15 (26%)	5 (20%)	10 (30%)	NS
Use of antifungal treatment³	12 (21%)	3 (12%)	9 (27%)	NS
Immunosuppression				
Induction by SAL ⁵	28 (52%)	11 (48%)	17 (55%)	NS
Induction by Anti CD25 ⁵	26 (48%)	12 (52%)	14 (45%)	NS
During the IMI				
Immunosuppression				
Corticosteroids ≥ 0.3 mg/kg/day	27 (46%)	11 (44%)	16 (48%)	NS
Comorbidities				
Influenza infection	6 (10%)	4 (16%)	2 (6%)	NS
CMV disease	7 (12%)	2 (8%)	5 (15%)	NS
Neutropenia ⁶	9 (15%)	5 (20%)	4 (12%)	NS
Hypogammaglobulinemia ⁷	10 (17%)	3 (12%)	7 (21%)	NS
Thrombopenia ⁸	30 (52%)	11 (44%)	19 (58%)	NS
Lymphopenia ⁹	51 (88%)	21 (84%)	30 (91%)	NS
Sepsis				
Fever ¹⁰	36 (62%)	14 (56%)	22 (67%)	NS
Vasoactive drugs	30 (52%)	7 (28%)	23 (70%)	0.003
Mechanical ventilation	25 (43%)	6 (24%)	19 (58%)	0.019
Renal failure ¹¹	27 (46%)	6 (24%)	21 (64%)	0.003
Admission to intensive care	33 (57%)	11 (44%)	22 (67%)	NS

¹ Mortality defined at 12-months post IFI diagnosis ; ² Age in years ; ³ Within 3 months before infection ; ⁴ Within the month before infection ; ⁵ Missing data for 4 lung recipients ; ⁶ Neutrophil count < 1.5 G/L ; ⁷ Gamma globulins < 4 g/L ; ⁸ Platelet count < 150 G/L ; ⁹ Lymphocyte count < 1 G/L ; ¹⁰ Temperature ≥ 38 °C ; ¹¹ Requiring extra-renal treatment.

IFIs epidemiology

The 12-month cumulative incidence of IMIs and IA in SOT recipients was 2.5% and 2.1% respectively. Amongst the 68 episodes of IMIs, invasive aspergillosis accounted for 85% of the cases. Median time to onset differed according to the type of transplantation and infection (Figure 1a et 1b). For IA, this was 25 days (IQR [6;80]), 123 days (IQR [18;964]), 248 days (IQR [162;543]) and 261 days (IQR [113;434]) after heart, hepatic, pulmonary and renal transplantation respectively. For other infections (excluding *Aspergillus*), the median time to onset was 449 days after transplantation (IQR [248;1189]) (Figure 2).

Among the 68 patients in the study, a fungal species was isolated in culture from 65 patients. For 3 of them, the microbiological diagnosis was either made using galactomannan or by the direct examination only (filaments of mucorales) or by combination of these latter two techniques. There were 60 pulmonary locations (including 5 biopsies), 6 subcutaneous locations, one cerebral location and 7 other deep localizations (vertebral, articular, pericardial, peritoneal, renal).

Direct examination was positive for 73% of the patients while serum antigen was positive in only 41% of the patients. The culture made it possible to isolate two species of filamentous fungi in 11 patients. A total of 77 species were isolated from 68 transplant recipients in this study.

Among all species, *Aspergillus fumigatus* were found in 69% of the isolated fungi in culture and in 78% of the IMIs cases. The distribution of isolated species according to the transplanted organ has been shown in Figure 3. Whatever the organ transplanted, *A. fumigatus* was the first germ found (between 59% and 89% of isolated fungi). *Aspergillus flavus* was the second isolated species. The group of cardiac transplant recipients exhibited the highest diversity of non-aspergillary species (*Mucorales*, *Scedosporium* or dematized fungi such as *Alternaria*, *Ochroconis* and *Bipolaris*). In this group, non-aspergillary infections corresponded to 22% of filamentous fungal infections. The detailed list of the found species is available in Table 4.

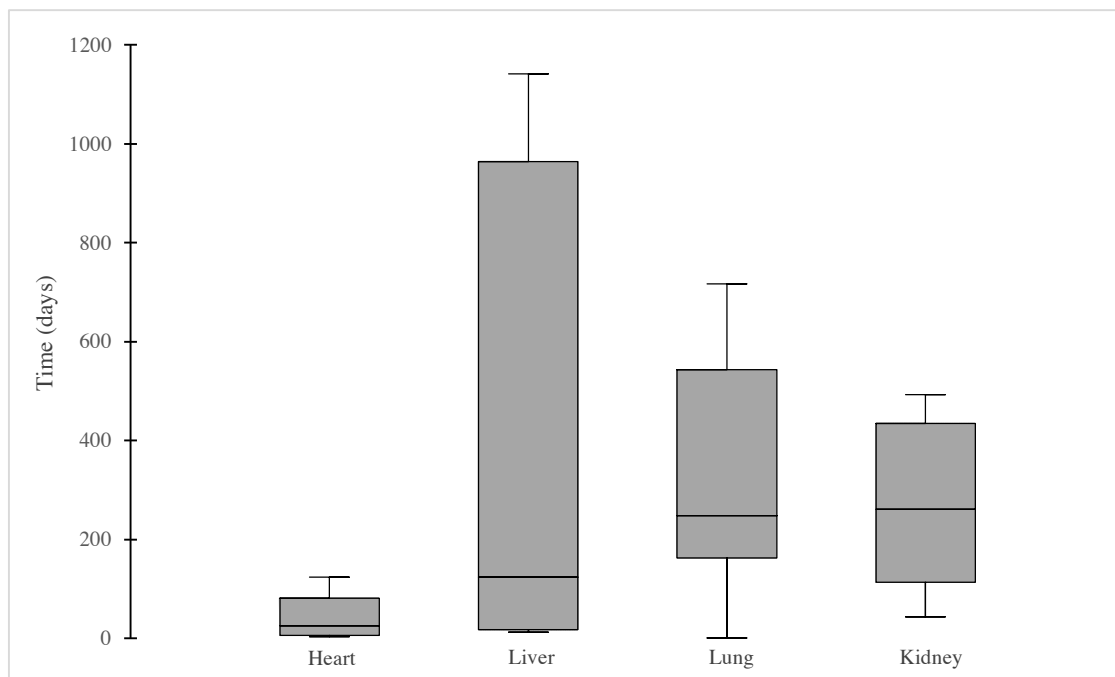


Figure 1a. Time to onset of 58 IA cases after transplantation according to transplant type

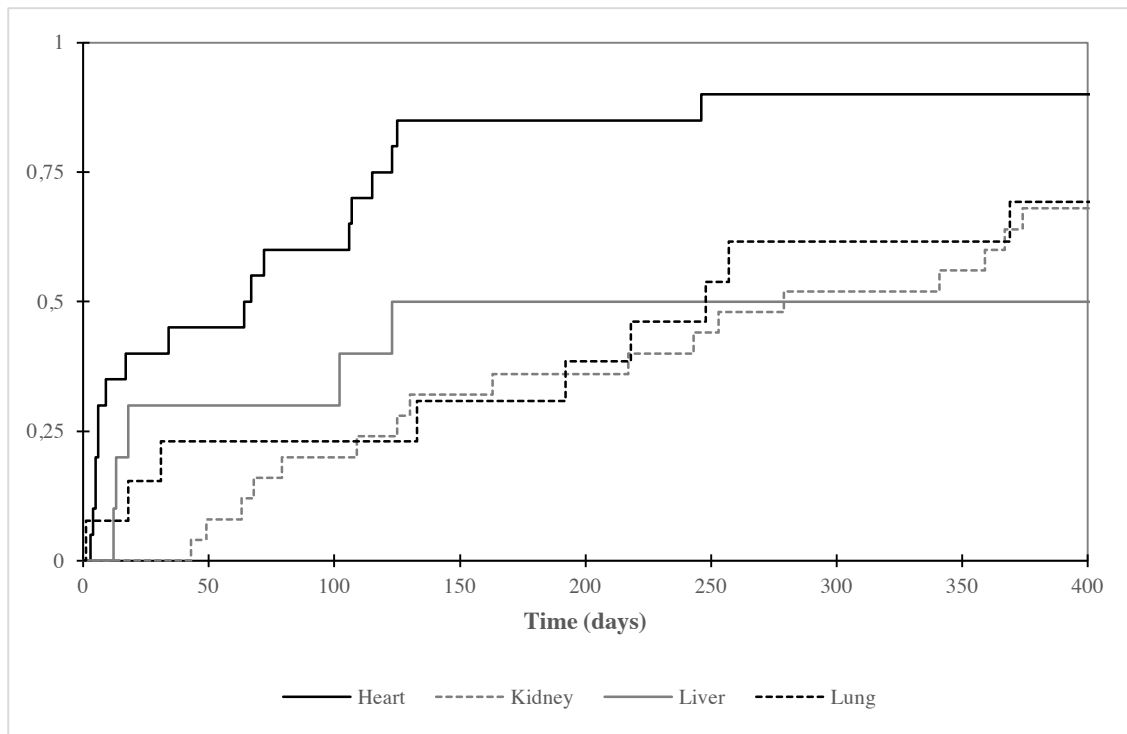


Figure 1b. Time to onset of IMI during the first year after transplantation according to transplant type

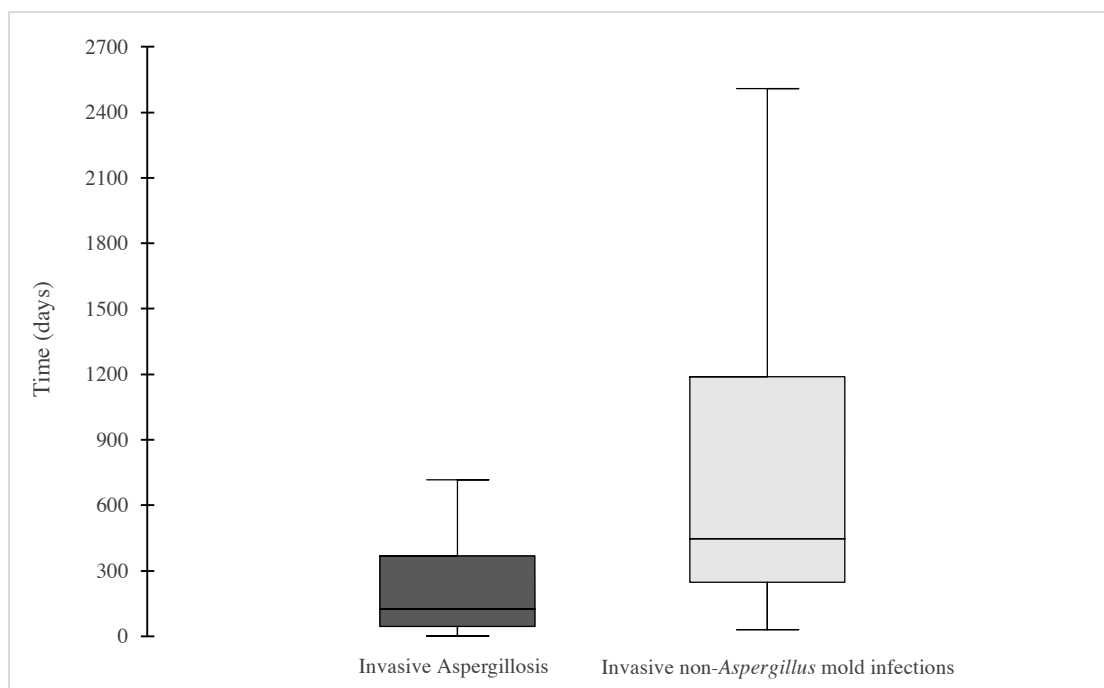


Figure 2. Time to onset of IMI after transplantation according to nature of infection

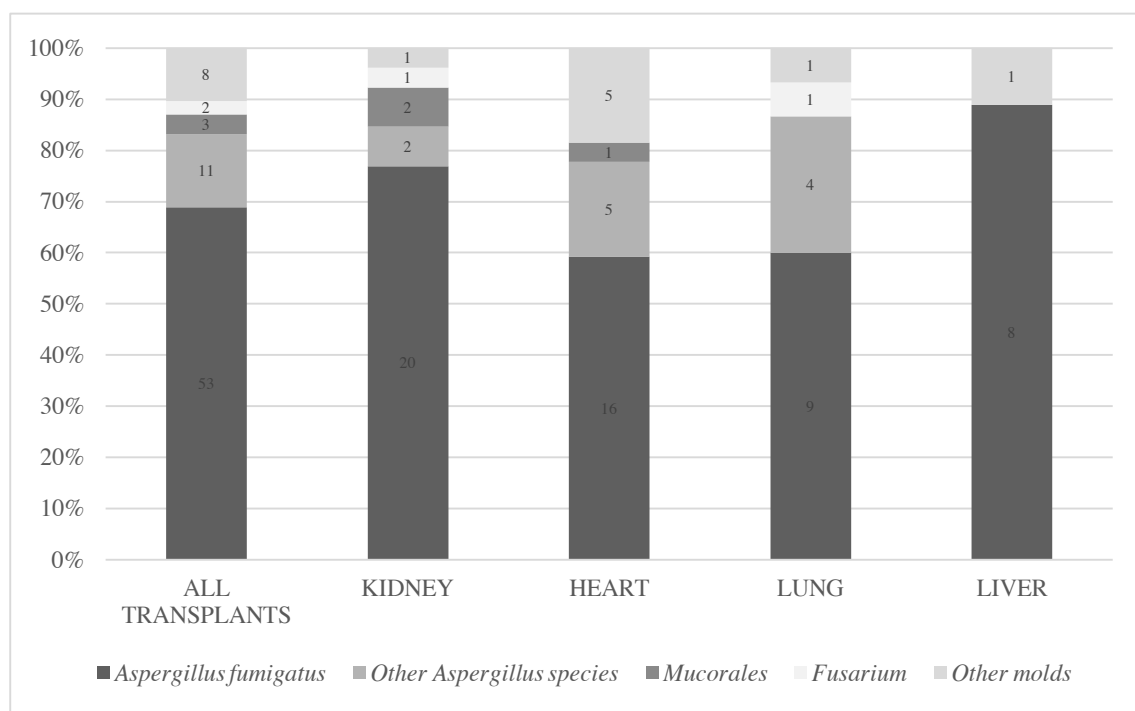


Figure 3. Isolated filamentous fungi by transplant type

Table 4. Distribution of the different isolated species according to transplant type

	All transplants	Kidney	Heart	Lung	Liver
<i>Aspergillus</i> species					
<i>A. Fumigatus</i>	53	20	16	9	8
<i>A. Flavus</i>	4	-	2	2	-
<i>A. Ustus</i>	3	-	3	-	-
<i>A. Terreus</i>	2	-	-	2	-
<i>A. Nidulans</i>	1	1	-	-	-
<i>A. Niger</i>	1	1	-	-	-
<i>Zygomycetes</i>					
<i>Rhizopus</i>	2	1	1	-	-
<i>Cunninghamella</i>	1	1	-	-	-
<i>Fusarium</i> species	2	1	-	1	-
Other molds¹	8	1	5	1	1

¹ Other molds included : *Scedosporium* species (n=2), *Alternaria* species (n=2), *Paecilomyces* species (n=1), *Bipolaris* species (n=1), *Coccidioides* species (n=1), *Ochroconis* species (n=1).

Outcome

As first-line treatment, 36 patients received triazole (Voriconazole mainly orally / Vfend®), 24 received polyene (intravenous liposomal amphotericin B / AmBisome®) and 11 received echinocandin (Caspofungin / Cancidas®). A combination of voriconazole and caspofungin was performed for 5 cases. One patient died before initiating a treatment. Among the undesirable effects observed, the most prevalent was cholestasis, which may be associated with cytotoxicity after taking voriconazole (22% of cases). For 42 patients, a second treatment had been necessary because of clinical resistance, adverse effects, as well as oral or intravenous relays. Biological monitoring of a patient treated with voriconazole was performed in 70% of the cases by the dosage of the drug. The first residual value (within 15 days of the first dose of voriconazole) was noted and 19% of the cases reported underdose.

Twelve-week overall mortality of IMIs was 44% among all transplant recipients (Figure 4, 5 et 6) and 43% in IA group. The heart transplant group showed the highest mortality with a rate of 50%. Mortality was 45%, 36% and 33% in the renal, pulmonary and hepatic transplant group respectively (Figure 7).

Twelve-week mortality was 50% in the non-IA group. Survival according to the transplanted organ was not detailed because of the small size of this group. Note that during this study that patient survival had not improved over time, mortality at 3 months and at 12 months being higher for IMIs between 2014 and 2016 than in the 2008-2011 period.

Univariate analysis allowed to identify several parameters associated with survival in the IA group. Indeed, vasopressor therapy, hemodialysis and mechanical ventilation were associated with an increased mortality. In contrast, receiving voriconazole was associated with better survival.

In multivariate analysis, the parameters independently associated with an increased risk of death were vasopressor amines and high doses of corticosteroids. The relative risk of death is increased by a factor of 2.87 (95%CI: 1.32-6.27; $p=0.008$). SOT recipients with high doses of corticosteroids had a higher relative risk of death (HR: 1.03; 95%CI: 1.01-1.05; $p=0.012$).

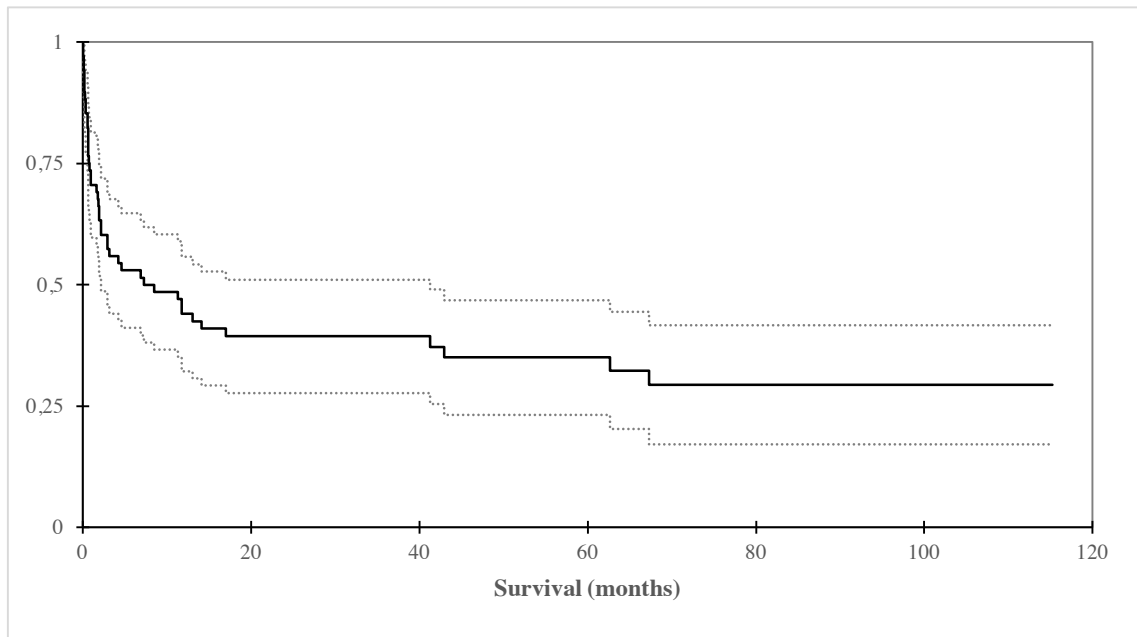


Figure 4. Kaplan-Meier overall survival for SOT recipients with IMI (n=68) between 2008 and 2016

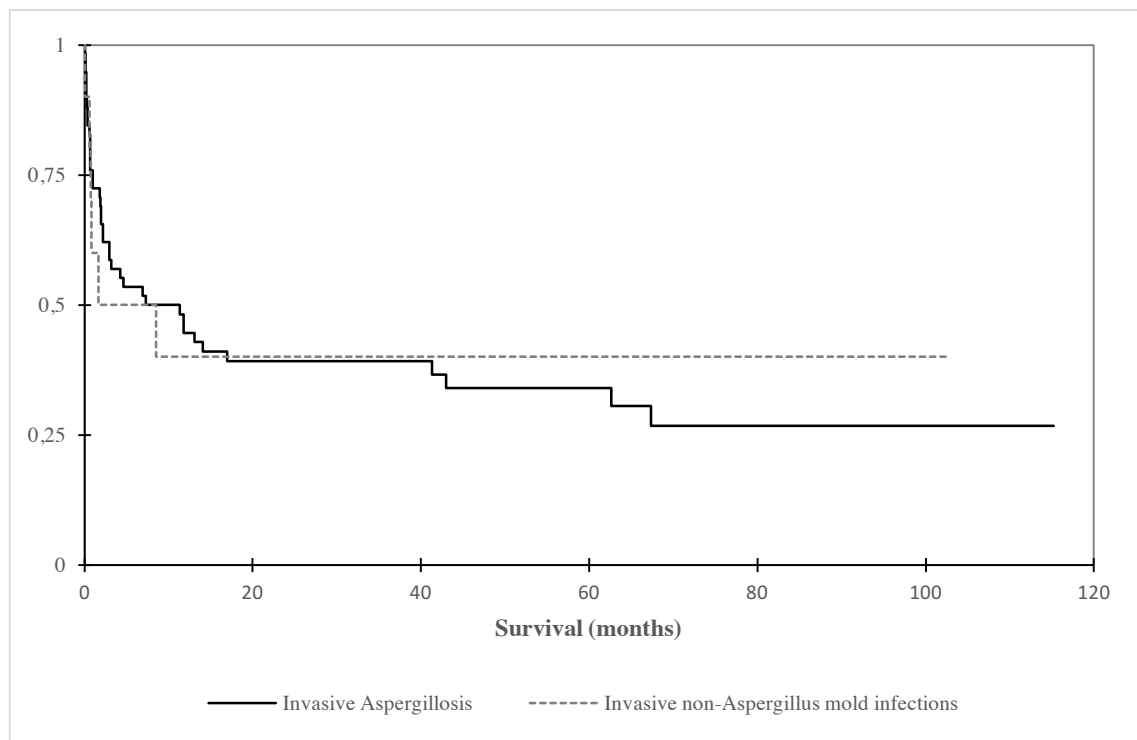


Figure 5. Kaplan-Meier overall survival for SOT recipients with IMI (n=68) between 2008 and 2016 by transplant type

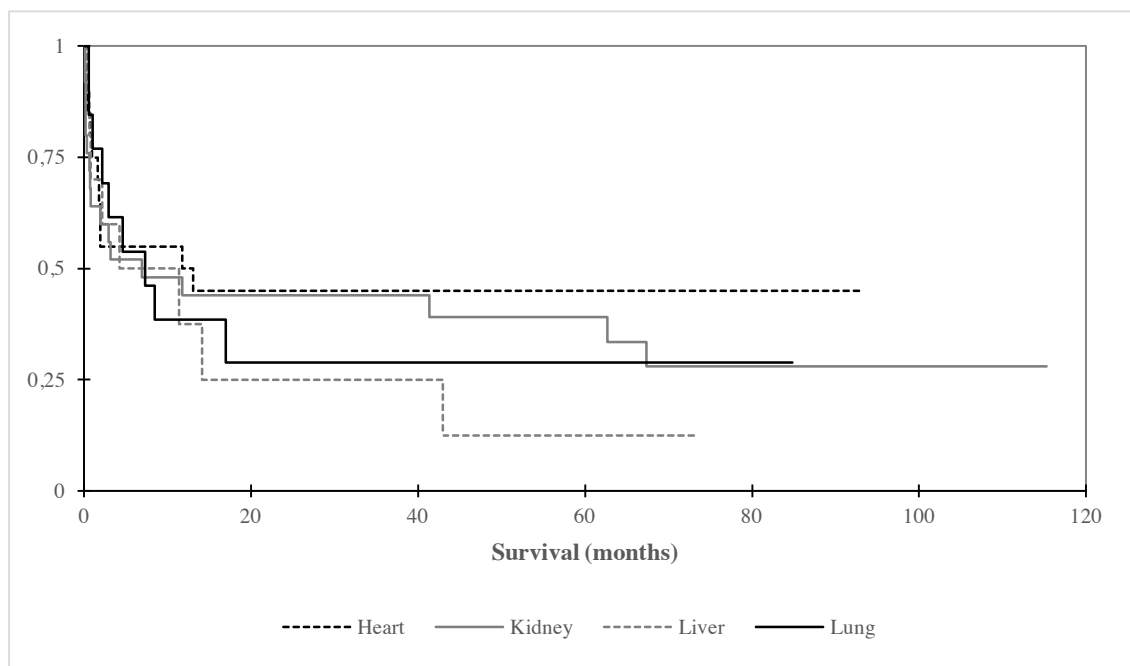


Figure 6. Kaplan-Meier survival for SOT recipients with IMI according to transplant type

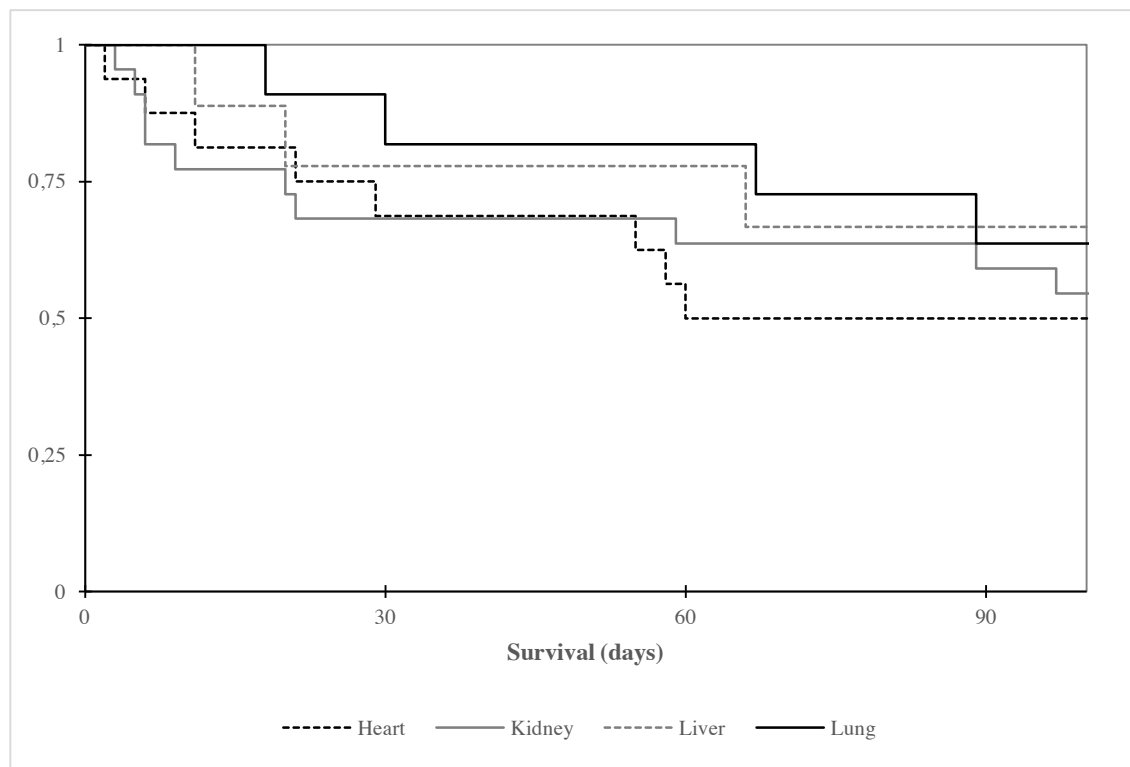


Figure 7. Kaplan-Meier survival at 12 with IA according to transplant type

DISCUSSION

IMIs are opportunistic infections that affect immunocompromised patients such as SOT recipients. This study, conducted at Toulouse university hospital, aimed at making an inventory of IMIs occurring during a 9 years period in SOT recipients. Knowing that the number of transplants increases each year at Toulouse university hospital like in the other French transplantation centers, fungal infections are becoming more and more concerning.

The 12-month cumulative incidence of IMIs and IA in SOT recipients was 2.5% and 2.1% respectively. This data match with previous studies which reported a 12-month cumulative incidence of IA in a range from 0.1% to 2.4% [5,13].

The median time to onset of the first IMI after transplantation ranges from 126 to 363 days for IA and from 312 to 467 days for invasive non-*Aspergillus* mold infections [5,6,22,39-41]. Most infections occur more than a year after lung transplantation, whereas they occur more often within 6 months after liver transplantation, infections being due to *Aspergillus* or other pathogens [7,22,42-46]. In our study, the data are similar to the results reported in literature and depend on the type of infection and the organ transplanted. The time to onset of IMI is shorter among cardiac and hepatic transplants, and is conversely longer in pulmonary transplant recipients. Although the time to onset of IMI is sometimes longer among cardiac transplant recipients, the recent study by Neofytos *et al.* found a very short delay in this population, like it has been reported by the studies led by Husain *et al.* and Muñoz *et al.* [16,23,47].

Patients included in the study had an average age of 57 years at the IMI with a majority of men (57%). Similar trends have been noted in several studies in which the average age was between 52 and 57 years and 58 to 71% of patients were men [5,6,12,16]. Only 29% of patients were diabetic in the IA group; this is lower than the data from Baddley *et al.* (46%) [24]. This rate was higher in the non-IA group since 7 patients were diabetic (70%). The study led by Singh *et al.* showed that diabetes was associated with a higher risk of mucormycosis [12]. In the present study, three patients were affected by *Mucorales*, all were diabetic. During the IMI, fever was not exhibited by all patients, since it was absent in 41% of the cases. This is similar to the TRANSNET cohort (62%) and the result obtained in the cardiac transplant patients group of the study led by Muñoz *et al.* (52%) [16,24]. An previous study from Toulouse university hospital showed that fever was also absent in 35%

of patients who were affected by invasive candidiasis [48]. No patients showed severe neutropenia (PNN <0.5 G/L), a risk factor associated with increased mortality in the study led by Neofytos *et al.* [7]. 51% of the patients were thrombocytopenic (52% in the IA group). In another study of Neofytos *et al.*, a normal platelet count was associated with a reduced risk of death in the IA group [15]. Thirty-seven patients (54%) had concomitant bacterial infection and only 8 patients (12%) suffered from CMV infection. No CMV infection were reported in heart or liver transplant recipients. In the study led by Husain *et al.*, 37% and 11% of the patients were respectively affected by a bacterial infection and a CMV infection [23].

Among IA, *Aspergillus fumigatus* was the most common species (83%), like it was mentioned in a number of previous studies: 60-88% [5,6,15,16,39,41,45]. Mixed infections caused by two species of *Aspergillus* occurred in 12% of cases, especially in pulmonary and cardiac transplant recipients. In the study led by Pappas *et al.*, 12% of IMIs were due to several species of *Aspergillus*, mainly in lung transplant recipients [5]. Some of the patients showed invasive candidiasis and IA concurrently (9%), as in the study by Santos *et al.* (7%) [6].

During the period of the study, 12-week mortality of IMIs at Toulouse university hospital was 44%, all organs included. This rate is higher than the study led by Husain *et al.* or by Neofytos *et al.* [15,23].

For IA, the mortality was 43%; no significant difference depending on the type of transplant were reported. The highest mortality were noticed in the heart transplant group (50%, n=8/16). None of the dead patients received a prophylaxis before the infection and 4/8 of patients concurrently had gram-negative bacillus septicemia. In contrast, it was more prominent in liver transplant recipients in the Baddley, Neofytos and Husain group studies [15,23,24]. However, liver transplant group displayed the highest mortality at 12 months in the present study (67%). In addition, another study also found a 12-week mortality rate of 88% in heart transplant recipients [34]. These facts suggest that the results depend on transplantation practices, geography, patient comorbidities and diagnostic methods applied at different centers.

The 12-week mortality of IMIs induced by other filamentous fungi (excluding *Aspergillus*) was 50%. According to the literature, overall mortality rate ranges from 30 to 60% [12,22,41,49,50].

Some variables predicted increased mortality. The use of vasopressor amines was associated with a higher mortality risk. This association could be expected and attested to the severity of the pathology. In addition, direct microscopic examination of biological samples related to infection was more frequently positive in the group of patients who died within 12 months after IMI diagnosis. This could indicate a significant fungal burden with advanced aspergillus disease. The identification of these important prognostic factors could influence patient outcomes by improving prevention and treatment management strategies.

It is important to keep in mind that this work had some limitations such as the monocentric and retrospective nature of the study. Nevertheless, the duration of the study was relatively long in order to include a large number of patients. Regarding diagnostic methods, the sensitivity of the galactomannan assay for the diagnosis of IA in SOT recipients is higher in bronchoalveolar lavage (BAL) than in serum [51-54]. Unfortunately, this study will not support this point because this assay is only performed in serum at the Toulouse university hospital. Finally, although there are recommendations for the diagnosis of IFIs in immunocompromised patients, EORTC criteria remain perfectible in SOT recipients. There is a possible bias in the inclusion of patients in different studies.

This study allowed us to establish the incidence and characteristics of IMIs in SOT recipients. Incidence in this study is low but the high mortality rate is problematic. Given the age of transplant recipients and the presence of comorbidities, it seems important to suspect and identify fungal infections early and implement an effective treatment to reduce mortality. The development of more precise diagnostic procedures would be necessary.

References

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique. 2016.
2. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(7):1163–9.
3. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, Azie N, Quan S-P, Meier-Kriesche H-U, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *Journal of Infection*. 2012;65(5):453–64.
4. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(12):1882–9.
5. 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). *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(8):1101–1111.
6. Santos T, Aguiar B, Santos L, Romaozinho C, Tome R, Macario F, et al. Invasive Fungal Infections After Kidney Transplantation: A Single-center Experience. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(4):971–5.
7. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang C-H, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients: Invasive fungal infections in SOT. *Transplant Infectious Disease*. 2010;12(3):220–9.
8. Liu X, Ling Z, Li L, Ruan B. Invasive fungal infections in liver transplantation. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(5):e298–304.
9. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Medical Mycology*. 2007;45(4):305–20.
10. Shoham S, Marr KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiology*. 2012;7(5):639–55.
11. Lanternier F, Sun H-Y, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in Organ and Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(11):1–8.
12. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, et al. Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Prospective, Matched Case-Control Study to Assess Risks for Disease and Outcome. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;200(6):1002–11.

13. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Medical Mycology*. 2005;43(sup1):49–58.
14. Echenique IA, Angarone MP, Gordon RA, Rich J, Anderson AS, McGee EC, et al. Invasive fungal infection after heart transplantation: A 7-year, single-center experience. *Transplant Infectious Disease*. 2017;19(1):e12650.
15. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, Alonso CD, Dierberg KL, Nussenblatt V, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transplant Infectious Disease*. 2013;15(3):233–42.
16. Muñoz P, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Villa A, Eworo A, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: A 24-year perspective. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(3):278–88.
17. Gavaldà J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortún J, Lumbreras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;9:41–52.
18. Minari A, Husni R, Avery RK, Longworth DL, DeCamp M, Bertin M, et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transplant infectious disease*. 2002;4(4):195–200.
19. 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. *Clinical infectious diseases*. 2003;36(1):46–52.
20. Pérez-Sáez MJ, Mir M, Montero MM, Crespo M, Montero N, Gómez J, et al. Invasive Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Cohort Study. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2014;5.
21. Cuenca-Estrella M, Bernal-Martinez L, Isla G, Gomez-Lopez A, Alcazar-Fuoli L, Buitrago MJ. Incidence of zygomycosis in transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15:37–40.
22. Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR, et al. Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(10):1855.
23. Husain S, Silveira FP, Azie N, Franks B, Horn D. Epidemiological features of invasive mold infections among solid organ transplant recipients: PATH Alliance® registry analysis. *Medical Mycology*. 2016;55:269–77.

24. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. Factors Associated with Mortality in Transplant Patients with Invasive Aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(12):355-62.
25. Gavalda J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20:27-48.
26. Singh NM, Husain S, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):228-41.
27. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergillosis. Clinical forms and treatment. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30(4):201-8.
28. Bodro M, Sabé N, Gomila A, Ayats J, Baliellas C, Roca J, et al. Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Invasive Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(9):2682-5.
29. Saliba F, Delvart V, Ichai P, Kassis N, Botterel F, Mihaila L, et al. Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. *Clinical Transplantation*. 2013;27(4):e454-61.
30. 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. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2016;22(2):84-9.
31. Heylen L, Maertens J, Naesens M, Van Wijngaerden E, Lagrou K, Bammens B, et al. Invasive Aspergillosis After Kidney Transplant: Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(10):1505-11.
32. López-Medrano F, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Risk Factors Associated With Early Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: Results From a Multinational Matched Case-Control Study. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(7):2148-57.
33. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Multinational case-control study of risk factors for the development of late invasive pulmonary aspergillosis following kidney transplantation. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(2):192-8.
34. Shields RK, Nguyen MH, Shullo MA, Silveira FP, Kwak EJ, Abdel Massih RC, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients is rare but causes rapid death due to septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012;44(12):982-6.

35. Tissot F, Pascual M, Hullin R, Yerly P, Tozzi P, Meylan P, et al. Impact of Targeted Antifungal Prophylaxis in Heart Transplant Recipients at High Risk for Early Invasive Fungal Infection: Transplantation. 2014;97(11):1192-7.
36. Rabin AS, Givertz MM, Couper GS, Shea MM, Peixoto D, Yokoe DS, et al. Risk factors for invasive fungal disease in heart transplant recipients. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2015;34(2):227-32.
37. De La Cruz O, Silveira FP. Respiratory Fungal Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinics in Chest Medicine. 2017;38(4):727-39.
38. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clinical Infectious Diseases. 2008;46(12):1813-21.
39. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study. American Journal of Transplantation. 2016;16(11):3220-34.
40. Fortún J, Martín-Davila P, Moreno S, Vicente E, Nuno J, Candelas A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. Liver Transplantation. 2002;8(11):1065-70.
41. Vazquez R, Vazquez-Guillamet MC, Suarez J, Mooney J, Montoya JG, Dhillon GS. Invasive mold infections in lung and heart-lung transplant recipients: Stanford University experience. Transplant Infectious Disease. 2015;17(2):259-66.
42. Sganga G, Bianco G, Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Agnes S. Fungal Infections After Liver Transplantation: Incidence and Outcome. Transplantation Proceedings. 2014;46(7):2314-8.
43. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. Réanimation. 2014;23(3):317-26.
44. Singh N, Paterson DL. Aspergillus Infections in Transplant Recipients. Clinical Microbiology Reviews. 2005;18(1):44-69.
45. 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 Transplantation. 2015;21(2):204-12.
46. Pacholczyk MJ, Lagiewska B, Lisik W, Wasiak D, Chmura A. Invasive fungal infections following liver transplantation – risk factors, incidence and outcome. Annals of Transplantation. 2011;16(3):14-6.

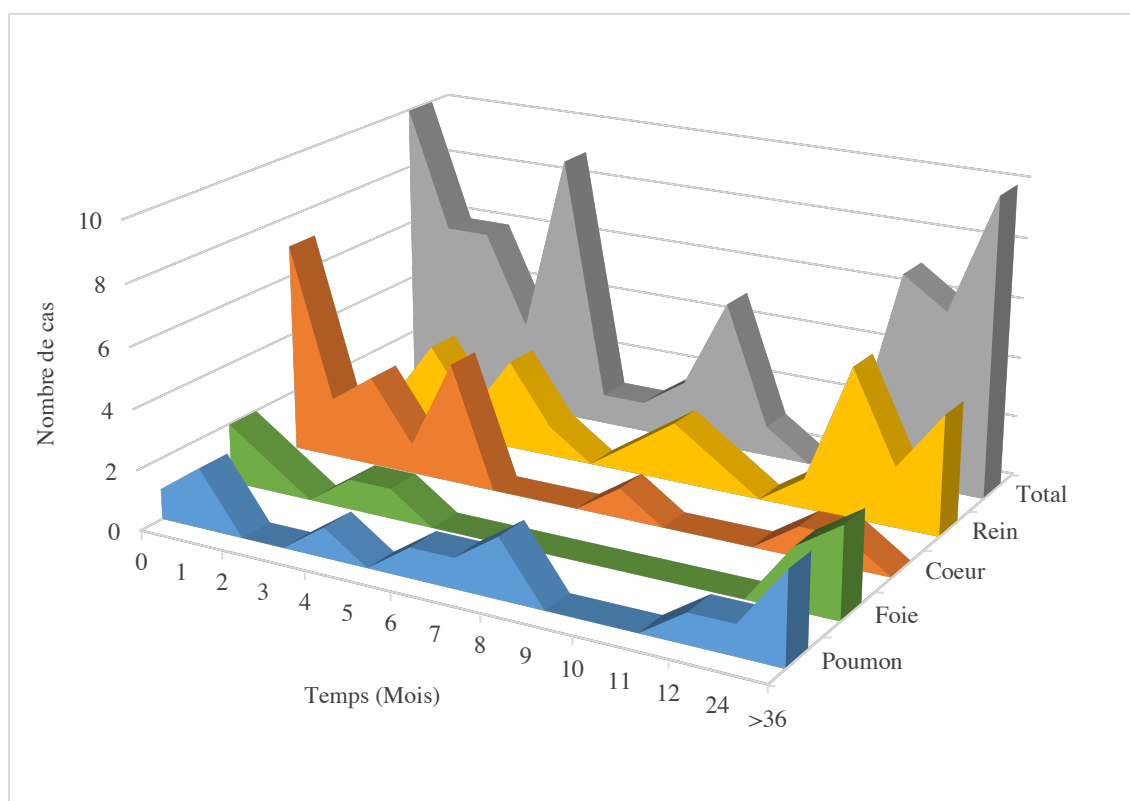
47. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, Boely Janke E, Doco Lecompte T, Garzoni C, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transplant Infectious Disease*. 2018;e12898.
48. Lakhdar-Ghazal S. Écologie fongique et candidoses invasives chez les patients transplantés d'organe solide au CHU de Toulouse de 2008 à 2015. - 89p. Th. : Méd. : Toulouse : 2017; 1701.
49. Vazquez JA, Miceli MH, Alangaden G. Invasive fungal infections in transplant recipients. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2013;1(3):85–105.
50. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients in a Tertiary Transplant Center and Review of the Literature. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(10):2365–74.
51. Tabarsi P, Soraghi A, Marjani M, Zandian P, Baghaei P, Najafizadeh K, et al. Comparison of Serum and Bronchoalveolar Lavage Galactomannan in Diagnosing Invasive Aspergillosis in Solid-Organ Transplant Recipients. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2012;10(3):278–81.
52. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sánchez LB, de Oliveira Costa CDA, Schio SM, Camargo SM, et al. Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Lung Transplant Recipients by Detection of Galactomannan in the Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Transplantation*. 2010;90(3):306–11.
53. D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, Schoemans H, De Vlieger G, Lammertijn L, et al. Detection of Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples of Patients at Risk for Invasive Pulmonary Aspergillosis: Analytical and Clinical Validity. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(4):1258–63.
54. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, Wingard JR, Staley B, Wheat LJ, et al. Bronchoalveolar Lavage Galactomannan in Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis among Solid-Organ Transplant Recipients. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007;45(6):1759–65.

ANNEXES

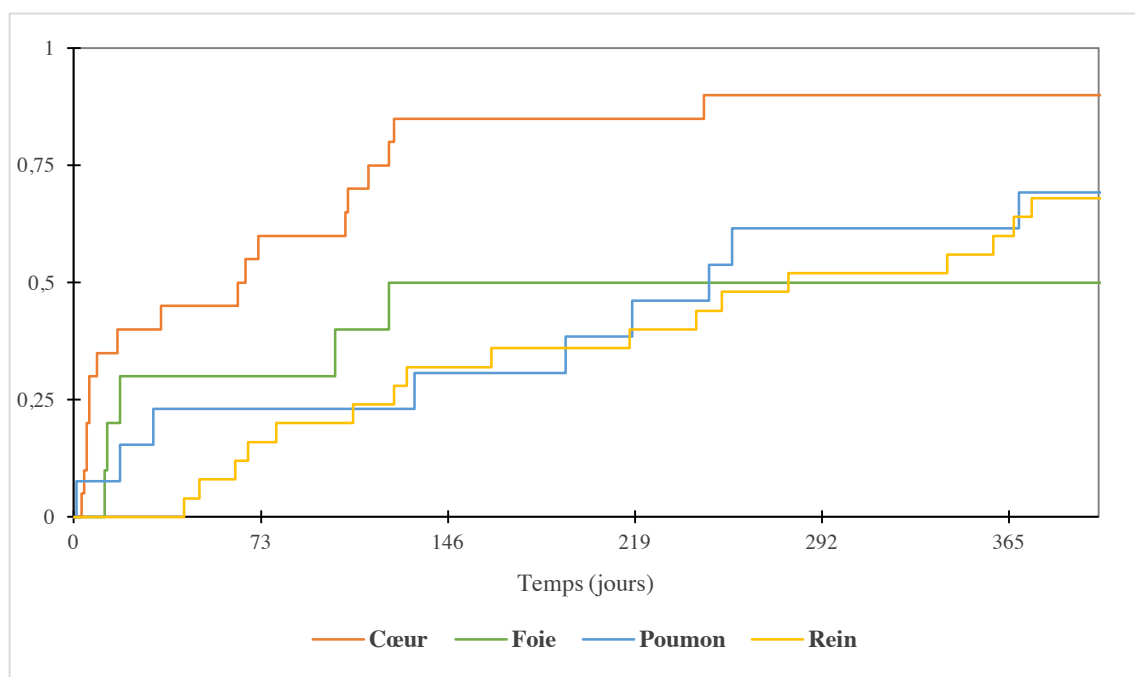
Annexe 1. Principales caractéristiques des patients TOS avec une IFI à champignon filamentueux selon le devenir à 12 mois

	Total, n (%)	Vivants ¹	Décédés	
	n=68	n=29	n=39	p
Homme	39 (57%)	15 (52%)	24 (61%)	NS
Âge moyen à la transplantation ² (+/-EC)	56 (+/-10)	55 (+/-9)	57 (+/-10)	
Âge moyen au moment de l'IFI ² (+/-EC)	57 (+/-10)	56 (+/-8)	58 (+/-10)	
Organe				
Rein	25 (37%)	11 (38%)	14 (36%)	NS
Cœur	20 (29%)	10 (34%)	10 (26%)	
Poumon	13 (19%)	5 (17%)	8 (20%)	
Foie	10 (15%)	3 (10%)	7 (18%)	
Type d'infection				
Aspergillose invasive	58 (85%)	25 (86%)	33 (85%)	NS
IFI hors <i>Aspergillus</i>	10 (15%)	4 (14%)	6 (15%)	
IFI prouvée	18 (26%)	10 (34%)	8 (20%)	NS
IFI probable	50 (74%)	19 (66%)	31 (80%)	
Diagnostic biologique				
Examen direct positif	50 (73%)	17 (59%)	33 (85%)	0,016
Culture positive	65 (96%)	29 (100%)	36 (92%)	NS
Avant l'IFI				
Comorbidités				
Diabète	24 (35%)	8 (28%)	16 (41%)	NS
Dialyse chronique	11 (16%)	2 (7%)	9 (23%)	NS
Bolus corticoïdes ³	13 (19%)	7 (24%)	6 (15%)	NS
Hospitalisation en réanimation ⁴	16 (23%)	5 (17%)	11 (28%)	NS
Prise d'antifongiques⁴	14 (21%)	3 (10%)	11 (28%)	NS
Immunosuppression				
Induction par SAL ⁵	32 (50%)	12 (44%)	20 (54%)	NS
Induction par Anti CD25 ⁵	31 (48%)	14 (52%)	17 (46%)	NS
Pendant l'IFI				
Immunosuppression				
Corticothérapie ≥ 0,3 mg/kg/j	30 (44%)	12 (41%)	18 (46%)	NS
Comorbidités				
Grippe	6 (9%)	4 (14%)	2 (5%)	NS
CMV	8 (12%)	3 (10%)	5 (13%)	NS
Neutropénie ⁶	10 (15%)	5 (17%)	5 (13%)	NS
Hypogammaglobulinémie ⁷	11 (16%)	3 (10%)	8 (20%)	NS
Thrombopénie ⁸	35 (51%)	12 (41%)	23 (59%)	NS
Lymphopénie ⁹	59 (87%)	24 (83%)	35 (90%)	NS
Sepsis				
Fièvre ¹⁰	40 (59%)	15 (52%)	25 (64%)	NS
Amines vasopressives	31 (46%)	7 (24%)	24 (61%)	0,002
Ventilation mécanique	27 (40%)	6 (21%)	21 (54%)	0,006
Défaillance rénale ¹¹	31 (46%)	6 (21%)	25 (64%)	0,001
Admission en réanimation	35 (51%)	11 (38%)	24 (61%)	NS

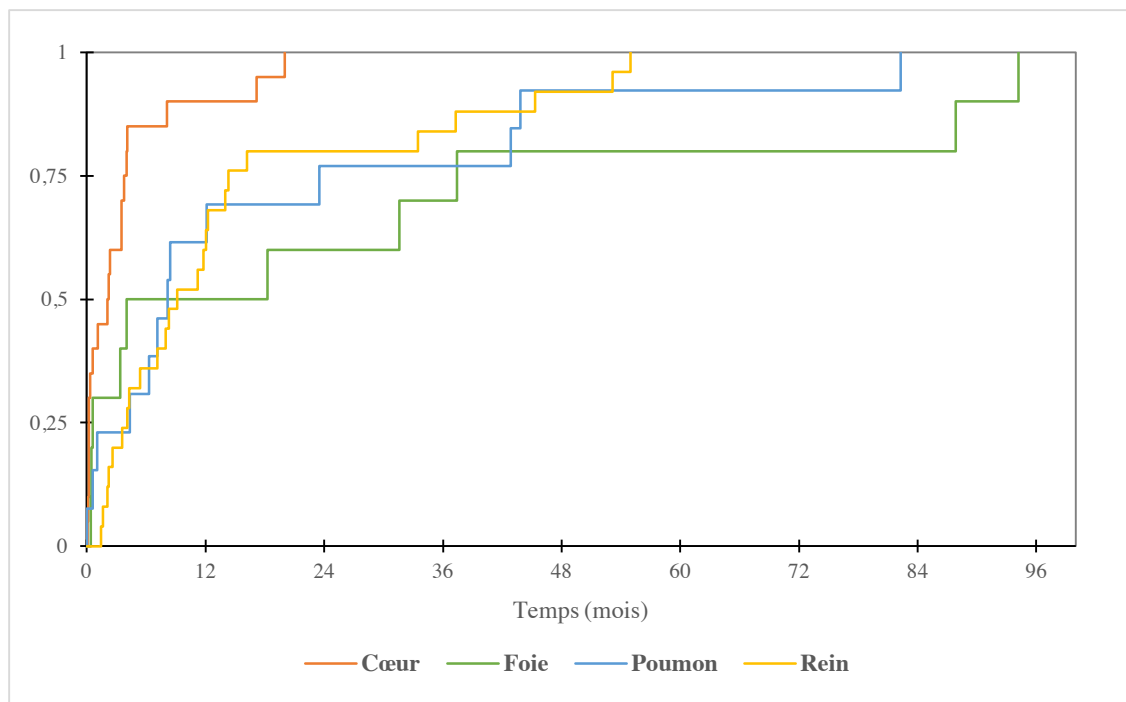
¹ Mortalité définie à 12 mois après le diagnostic de l'IFI ; ² Âge en années ; ³ Dans les 3 mois précédant l'IFI ; ⁴ Dans le mois précédant l'IFI ; ⁵ Donnée manquante pour 4 patients pulmonaires ; ⁶ Polynucléaires neutrophiles < 1,5 G/L ; ⁷ Gammaglobulines < 4 g/L ; ⁸ Plaquettes < 150 G/L ; ⁹ Lymphocytes < 1 G/L ; ¹⁰ Température ≥ 38 °C ; ¹¹ Nécessitant une épuration extra-rénale.



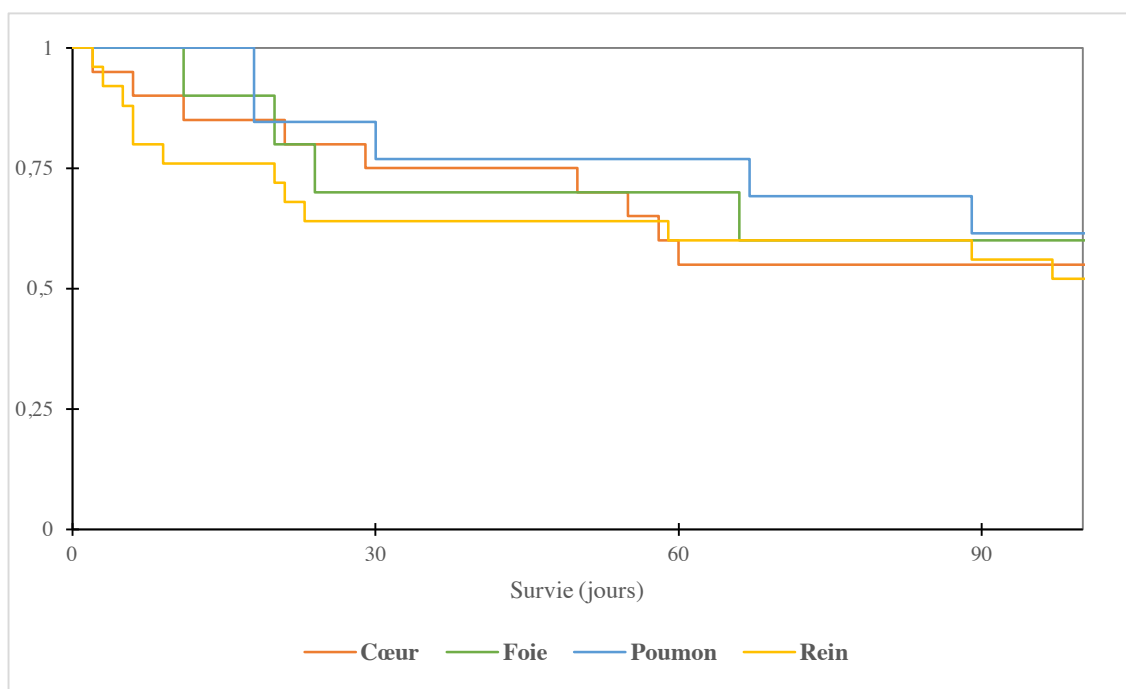
Annexe 2. Répartition au cours du temps des 68 cas d'IFIs survenus après la transplantation selon l'organe greffé



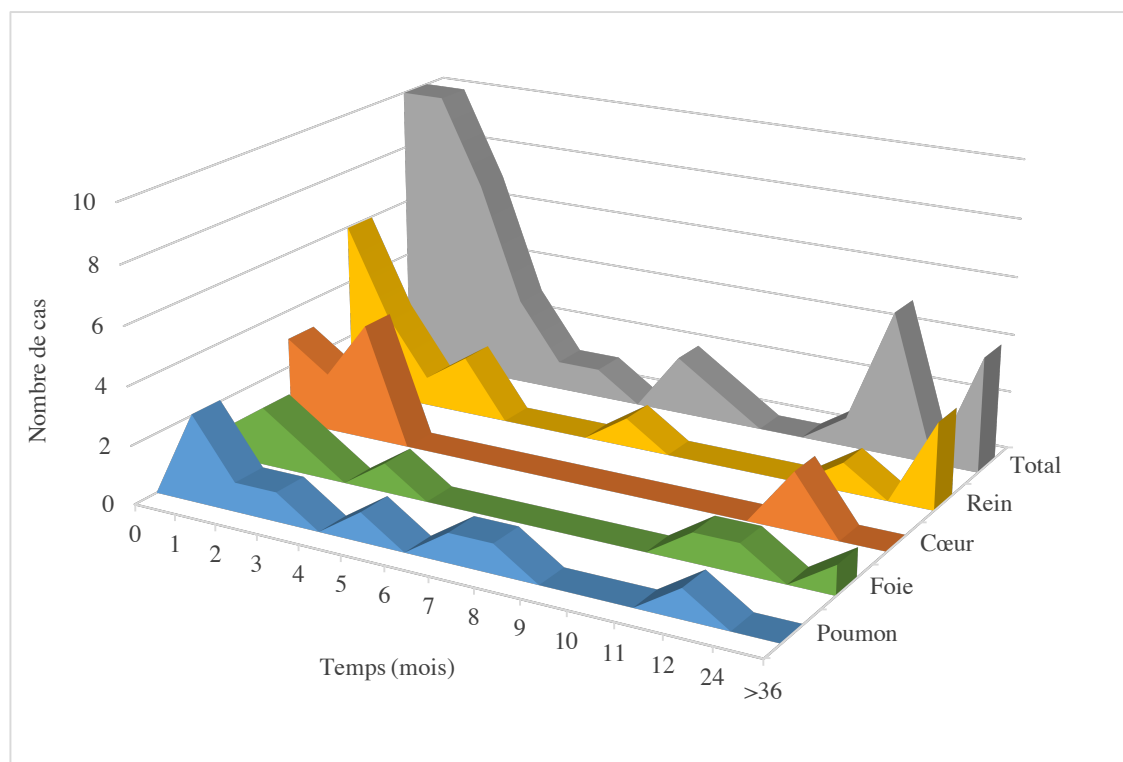
Annexe 3. Délai de survenue de l'IFI pendant la première année après la greffe selon l'organe transplanté



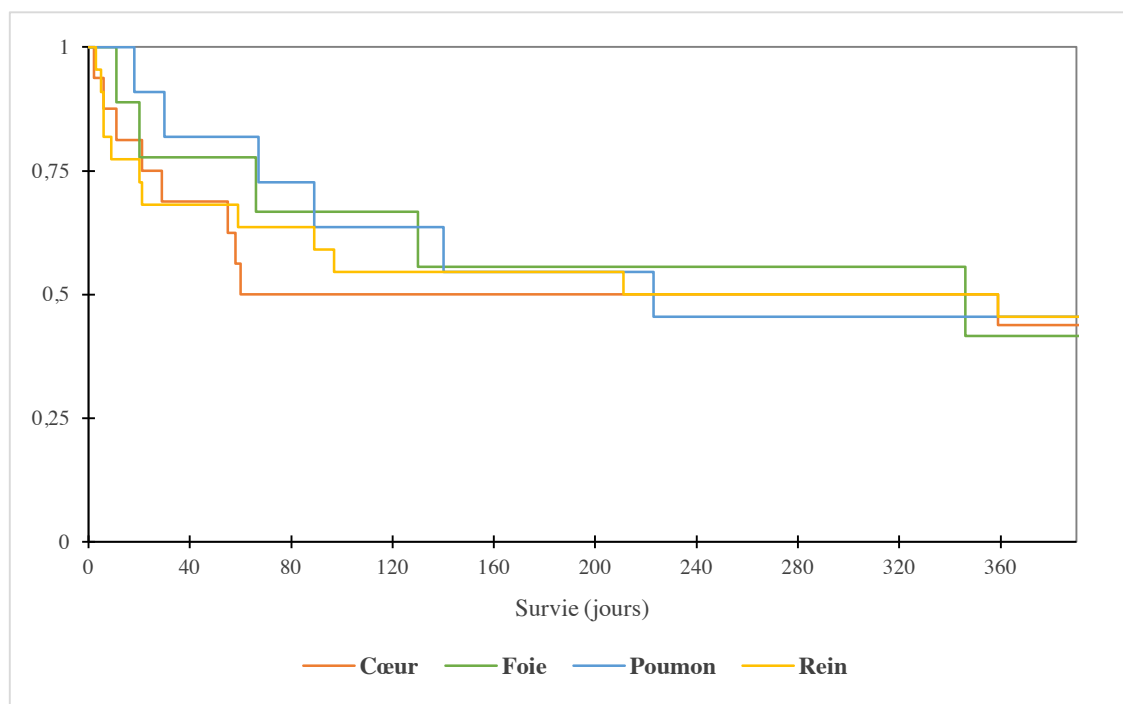
Annexe 4. Délai de survenue de l'IFI après la greffe selon l'organe transplanté



Annexe 5. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie à 3 mois des 68 patients TOS selon le type de transplantation



Annexe 6. Répartition au cours du temps des 45 cas de patients décédés après le diagnostic d'IFI pendant la durée de l'étude selon l'organe transplanté



Annexe 7. Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie à 12 mois dans le groupe AI (n=58) selon le type de transplantation

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique. 2016.
2. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattévin P, et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1163–9.
3. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, Azie N, Quan S-P, Meier-Kriesche H-U, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect*. 2012;65(5):453–64.
4. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1882–9.
5. 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*. 2010;50(8):1101–1111.
6. Santos T, Aguiar B, Santos L, Romaozinho C, Tome R, Macario F, et al. Invasive Fungal Infections After Kidney Transplantation: A Single-center Experience. *Transplant Proc*. 2015;47(4):971–5.
7. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang C-H, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients: Invasive fungal infections in SOT. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(3):220–9.
8. Liu X, Ling Z, Li L, Ruan B. Invasive fungal infections in liver transplantation. *Int J Infect Dis*. 2011;15(5):e298–304.
9. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol*. 2007;45(4):305–20.
10. Shoham S, Marr KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiol*. 2012;7(5):639–55.
11. Lanternier F, Sun H-Y, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in Organ and Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1–8.
12. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, et al. Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Prospective, Matched Case-Control Study to Assess Risks for Disease and Outcome. *J Infect Dis*. 2009;200(6):1002–11.
13. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol*. 2005;43(sup1):49–58.

14. Minari A, Husni R, Avery RK, Longworth DL, DeCamp M, Bertin M, et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis.* 2002;4(4):195–200.
15. 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.* 2003;36(1):46–52.
16. Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortún J, Lumberras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2005;9:41–52.
17. Muñoz P, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Villa A, Eworo A, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: A 24-year perspective. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(3):278–88.
18. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, Alonso CD, Dierberg KL, Nussenblatt V, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(3):233–42.
19. Echenique IA, Angarone MP, Gordon RA, Rich J, Anderson AS, McGee EC, et al. Invasive fungal infection after heart transplantation: A 7-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):e12650.
20. Pérez-Sáez MJ, Mir M, Montero MM, Crespo M, Montero N, Gómez J, et al. Invasive Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Cohort Study. *Exp Clin Transplant.* 2014;5.
21. Cuenca-Estrella M, Bernal-Martinez L, Isla G, Gomez-Lopez A, Alcazar-Fuoli L, Buitrago MJ. Incidence of zygomycosis in transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:37–40.
22. Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR, et al. Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1855.
23. Husain S, Silveira FP, Azie N, Franks B, Horn D. Epidemiological features of invasive mold infections among solid organ transplant recipients: PATH Alliance® registry analysis. *Med Mycol.* 2016;55:269–77.
24. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. Factors Associated with Mortality in Transplant Patients with Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):355–62.
25. Singh NM, Husain S, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(s4):228–41.

26. 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*. 2014;20:27-48.
27. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergillosis. Clinical forms and treatment. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2012;30(4):201-8.
28. Bodro M, Sabé N, Gomila A, Ayats J, Baliellas C, Roca J, et al. Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Invasive Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2682-5.
29. Saliba F, Delvart V, Ichai 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.
30. 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*. 2016;22(2):84-9.
31. Heylen L, Maertens J, Naesens M, Van Wijngaerden E, Lagrou K, Bammens B, et al. Invasive Aspergillosis After Kidney Transplant: Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(10):1505-11.
32. López-Medrano F, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Risk Factors Associated With Early Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: Results From a Multinational Matched Case-Control Study. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2148-57.
33. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Multinational case-control study of risk factors for the development of late invasive pulmonary aspergillosis following kidney transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):192-8.
34. Shields RK, Nguyen MH, Shullo MA, Silveira FP, Kwak EJ, Abdel Massih RC, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients is rare but causes rapid death due to septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(12):982-6.
35. Tissot F, Pascual M, Hullin R, Yerly P, Tozzi P, Meylan P, et al. Impact of Targeted Antifungal Prophylaxis in Heart Transplant Recipients at High Risk for Early Invasive Fungal Infection: Transplantation. 2014;97(11):1192-7.
36. De La Cruz O, Silveira FP. Respiratory Fungal Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):727-39.
37. Rabin AS, Givertz MM, Couper GS, Shea MM, Peixoto D, Yokoe DS, et al. Risk factors for invasive fungal disease in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(2):227-32.

38. Lakhdar-Ghazal S. Écologie fongique et candidoses invasives chez les patients transplantés d'organe solide au CHU de Toulouse de 2008 à 2015. - 89p. Thèse : Méd. : Toulouse 2017; 1701.
39. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21.
40. Fortún J, Martín-Davila P, Moreno S, Vicente E, Nuno J, Candelas A, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002;8(11):1065-70.
41. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study. *Am J Transplant*. 2016;16(11):3220-34.
42. Vazquez R, Vazquez-Guillamet MC, Suarez J, Mooney J, Montoya JG, Dhillon GS. Invasive mold infections in lung and heart-lung transplant recipients: Stanford University experience. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(2):259-66.
43. Sganga G, Bianco G, Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Agnes S. Fungal Infections After Liver Transplantation: Incidence and Outcome. *Transplant Proc*. 2014;46(7):2314-8.
44. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. *Réanimation*. 2014;23(3):317-26.
45. Singh N, Paterson DL. Aspergillus Infections in Transplant Recipients. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):44-69.
46. 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.
47. Pacholczyk MJ, Lagiewska B, Lisik W, Wasiak D, Chmura A. Invasive fungal infections following liver transplantation – risk factors, incidence and outcome. *Ann Transplant*. 2011;16(3):14-6.
48. 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*. 2018;e12898.
49. Badiie P, Alborzi A. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2011;6:95-101.

50. Muñoz P, Alcala L, Sanchez Conde M, Fortun J, Yanez J, Pelaez T, et al. The isolation of *Aspergillus fumigatus* from respiratory tract specimens in heart transplant recipients is highly predictive of invasive aspergillosis. *Transplantation*. 2003;75(3):326-9.
51. Park SY, Lim C, Lee S-O, Choi S-H, Kim YS, Woo JH, et al. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value. *J Infect*. 2011;63(6):447-56.
52. Gangneux J-P, Camus C, Philippe B. Gangneux Epidemiology of invasive aspergillosis and risk factors in non neutropaenic patients. *Rev Mal Respir*. 2010;27:34-46.
53. Park YS, Seo JB, Lee YK, Do KH, Lee JS, Song J-W, et al. Radiological and clinical findings of pulmonary aspergillosis following solid organ transplant. *Clin Radiol*. 2008;63(6):673-80.
54. Lim C, Seo JB, Park S-Y, Hwang H-J, Lee HJ, Lee S-O, et al. Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation. *Clin Radiol*. 2012;67(12):1179-86.
55. Qin J, Fang Y, Dong Y, Zhu K, Wu B, An Y, et al. Radiological and clinical findings of 25 patients with invasive pulmonary aspergillosis: retrospective analysis of 2150 liver transplantation cases. *Br J Radiol*. 2012;85(1016):e429-35.
56. Cuenca-Estrella M, Bassetti M, Lass-Flörl C, Racil Z, Richardson M, Rogers TR. Detection and investigation of invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(Supplement 1):15-24.
57. Dedekarginoglu BE, Bozbas SS, Ulubay G, Eyuboglu FO, Haberal M. Culture-Positive Pulmonary Aspergillosis Infection: Clinical and Laboratory Features of Solid-Organ Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2017;5.
58. Desbois A-C, Poiree S, Snanoudj R, Bougnoux M-E, Sberro-Soussan R, Lanternier F, et al. Prognosis of Invasive Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Case-Control Study. *Transplant Direct*. 2016;2(8):e90.
59. Hoyo I, Sanclemente G, de la Bellacasa JP, Cofán F, Ricart MJ, Cardona M, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of invasive aspergillosis in renal transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(6):951-7.
60. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1417-1727.
61. Tabarsi P, Soraghi A, Marjani M, Zandian P, Baghaei P, Najafizadeh K, et al. Comparison of Serum and Bronchoalveolar Lavage Galactomannan in Diagnosing Invasive Aspergillosis in Solid-Organ Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2012;10(3):278-81.

62. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sánchez LB, de Oliveira Costa CDA, Schio SM, Camargo SM, et al. Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Lung Transplant Recipients by Detection of Galactomannan in the Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Transplantation*. 2010;90(3):306-11.
63. D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, Schoemans H, De Vlieger G, Lammertijn L, et al. Detection of Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples of Patients at Risk for Invasive Pulmonary Aspergillosis: Analytical and Clinical Validity. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1258-63.
64. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, Wingard JR, Staley B, Wheat LJ, et al. Bronchoalveolar Lavage Galactomannan in Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis among Solid-Organ Transplant Recipients. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):1759-65.
65. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1293-303.
66. Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(3):261-82.
67. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdogan 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*. 2018;e1-38.
68. Vazquez JA, Miceli MH, Alangaden G. Invasive fungal infections in transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis*. 2013;1(3):85-105.
69. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients in a Tertiary Transplant Center and Review of the Literature. *Am J Transplant*. 2006;6(10):2365-74.
70. Bhaskaran A, Mumtaz K, Husain S. Anti-Aspergillus Prophylaxis in Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(6):514-25.
71. 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*. 2016;63(4):e1-60.
72. Borro JM, Solé A, de la Torre M, Pastor A, Fernandez R, Saura A, et al. Efficiency and Safety of Inhaled Amphotericin B Lipid Complex (Abelcet) in the Prophylaxis of Invasive Fungal Infections Following Lung Transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(9):3090-3.

73. Peghin M, Monforte V, Martin-Gomez M-T, Ruiz-Camps I, Berastegui C, Saez B, et al. 10 years of prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B and the changing epidemiology of *Aspergillus* spp. infection in lung transplantation. *Transpl Int*. 2016;29(1):51-62.
74. Koo S, Kubiak DW, Issa NC, Dietzek A, Boukedes S, Camp PC, et al. A Targeted Peritransplant Antifungal Strategy for the Prevention of Invasive Fungal Disease After Lung Transplantation: A Sequential Cohort Analysis. *Transplant J*. 2012;94(3):281-6.
75. Patel TS, Eschenauer GA, Stuckey LJ, Carver PL. Antifungal Prophylaxis in Lung Transplant Recipients: Transplantation. 2016;100(9):1815-26.
76. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer-Barbera CF, Len O, et al. Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1-24.
77. Geltner C, Lass-Flörl C. Invasive pulmonary Aspergillosis in organ transplants – Focus on lung transplants. *Respir Investig*. 2016;54(2):76-84.
78. Muñoz P, Valerio M, Palomo J, Giannella M, Yañez JF, Desco M, et al. Targeted Antifungal Prophylaxis in Heart Transplant Recipients: *Transplant J*. 2013;96(7):664-9.
79. Muñoz P, Rodriguez C, Bouza E, Palomo J, Yanez JF, Dominguez MJ, et al. Risk Factors of Invasive Aspergillosis after Heart Transplantation: Protective Role of Oral Itraconazole Prophylaxis. *Am J Transplant*. 2004;4(4):636-43.
80. Giannella M, Husain S, Saliba F, Viale P. Use of echinocandin prophylaxis in solid organ transplantation. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl_1):i51-9.
81. HAS Commission de la transparence: Isavuconazole. 2016.
82. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Guidelines for the Treatment of Invasive Fungal Disease by *Aspergillus* spp. and Other Fungi Issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2011;29(6):435-54.
83. Luong M-L, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1786-99.
84. Grossi PA, Gasperina DD, Barchiesi F, Biancofiore G, Carafiello G, De Gasperi A, et al. Italian Guidelines for Diagnosis, Prevention, and Treatment of Invasive Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2463-71.
85. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover SE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):e112-46.

AUTEUR : Cédric FARGES

TITRE : Infections fongiques invasives à champignons filamenteux parmi les patients transplantés d'organe solide au CHU de Toulouse de 2008 à 2016

DIRECTEURS DE THÈSE : Docteur Stanislas FAGUER, Docteur Sophie CASSAING

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, 15 juin 2018

Résumé en français

Les infections fongiques invasives (IFIs) à champignons filamenteux sont associées à une morbidité et une mortalité élevées parmi les patients transplantés d'organe solide (TOS). Peu de données sont publiées sur la survenue de ces infections en France.

Cette étude rétrospective décrit l'incidence, les caractéristiques cliniques et microbiologiques, la prise en charge thérapeutique et l'évolution de ces infections survenues chez les patients TOS au CHU de Toulouse entre 2008 et 2016. L'aspergillose invasive (AI) est l'IFI la plus fréquente. 15% sont des infections non aspergillaires. Le délai médian de survenue de la première IFI après la greffe est de 124 jours pour l'AI et de 449 jours pour les autres infections. Bien que l'incidence de ces IFIs (2,5%) reste faible, le taux de mortalité élevé à 12 semaines (44%) souligne l'intérêt d'un diagnostic clinique et microbiologique rapide pour assurer une prise en charge optimale.

Titre et résumé en anglais

Invasive mold infections among solid-organ transplant recipients at Toulouse university hospital from 2008 and 2016

Invasive mold infections (IMIs) among solid-organ transplant (SOT) recipients are associated with high morbidity and mortality. Few data are available on the occurrence of these infections in France.

This retrospective study describes the frequency, clinical features and outcomes of IMIs among SOT recipients at Toulouse university hospital between 2008 and 2016. Invasive aspergillosis (IA) is the most common IMI. 15% are non-aspergillary infections. The median time to onset of the first IMI after transplantation is 124 days for IA and 449 days for other infections. Although the incidence of IMIs (2.5%) remains low, the high twelve-week overall mortality (44%) underlines the importance of rapid clinical and microbiological diagnosis for optimal management.

Mots-Clés : Transplantation d'organe solide, *Aspergillus*, champignons filamenteux, aspergillose invasive

Discipline administrative : BIOLOGIE MÉDICALE

Faculté de Médecine Rangueil - 133 route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France