

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1605

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Alexandre NGUYEN

le 10 octobre 2018

ASPECT ET FACTEURS PRONOSTIQUES
TOMODENSITOMETRIQUES INITIAUX DES ASPERGILLOSES
PULMONAIRES INVASIVES CHEZ LES PATIENTS
TRANSPLANTÉS D'ORGANES SOLIDES

Directeur de thèse : Dr Marion JAFFRO

JURY

Monsieur le Professeur Philippe OTAL

Président

Monsieur le Professeur Alain DIDIER

Assesseur

Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER

Assesseur

Monsieur le Docteur Antoine PETERMANN

Assesseur

Madame le Docteur Marion JAFFRO

Suppléant

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. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYASSE 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. LAZORTES 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. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE 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 LAZORTES 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	Génétiq
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 Raphaël	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. MALAUAUD 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-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROULLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	P.U. Médecine générale	
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie		
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

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. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE JILL	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

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

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

SEPTEMBRE 2017

A MON PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Philippe OTAL

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en radiologie

Merci d'avoir accepté, avec joie, de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour ton implication sans faille dans notre formation, pourtant mise à rude épreuve par des promotions successives d'internes qui ne voulaient pas apprendre, problème générationnel oblige. Homme de valeurs et maître en sarcasme, tes interventions, qu'il s'agisse de médecine ou de tout autre chose, toujours pertinentes et qui tombent à pic, valent leur pesant d'or.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A MON JURY DE THESE

Professeur Alain DIDIER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en pneumologie

Je ne vous connais que trop peu mais vous remercie d'avoir pu vous rendre disponible afin de juger ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A MON JURY DE THESE

Professeur Stanislas FAGUER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier en néphrologie

Merci pour votre disponibilité à toute épreuve tout au long de ce travail, dont vous avez été l'initiateur.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A MON JURY DE THESE

Docteur Antoine PETERMANN,
Praticien Hospitalier en radiologie

Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse, quand bien même j'ai pu t'offenser involontairement d'une formule de politesse mal placée. *Mea culpa*. Ta disponibilité, ton sérieux, ta gentillesse font de toi un exemple.

Cordialement,

Sois assuré de mon profond respect.

A MON JURY DE THESE

Docteur Marion JAFFRO

Praticien Hospitalier en radiologie

Merci infiniment d'avoir encadré ce travail en tant que directrice de thèse, d'avoir enduré mes jérémiades tout du long. Personnage haut en couleurs, tu as débarqué dans mon internat en fanfare, comme à peu près partout ailleurs, pour le dynamiser d'une énergie incroyable. Auto-proclamée successivement psychologue, cheval sur lequel il ne fallait pas miser puis en roue libre, tes compétences, ta disponibilité et ton humour te rendent irremplaçable.

Que deviendra-t-on donc tous sans toi ?

Sois assurée de ma gratitude et de mon respect le plus total.

A MA FAMILLE

Papa, maman, pour votre disponibilité et votre soutien sans faille.

Mon frère Jérôme, buveur de thé.

Ma mini-sœur Laura, qui me permet de connaître les tendances linguistiques actuelles.

Mes grands-parents : papi, mamie, Bah Noï.

Aux tontons : Claude, Albert, Eddy, Kahn.

Et aux taties : Bich, Isabelle, Nadine, Sandrine.

Aux cousins, Guillaume, Lan-Anh, Marie-Laure, Nam, Camille, Arnaud, Antoine, Cyril, Léopold.

A MES MAITRES

Monsieur le Professeur Hervé Rousseau, patron du bloc de radiologie interventionnelle Rangueil, autorité qui fait foi.

Monsieur le Professeur Nicolas Sans, les cours, les vacances d'IRM et les soirées pour le spectacle.

Monsieur le professeur Cristophe Cognard.

Monsieur le Professeur Fabrice Bonneville, orateur de prestige, merci pour ton implication dans notre formation et l'encadrement de notre cursus.

AU PETIT MONDE DE LA RADIOLOGIE TOULOUSAIN :

Aux docteurs de rangueil... :

Marie-Charlotte Delchier, la malice, l'autorité aussi, qui faisait peur à Pete.

Séverine Lagarde, revenue pour repartir, gentillesse et humour incisif toujours bien placé.

Tema Mokrane, perdue de vue, projet universitaire oblige.

Marie-Agnès Marchet, et les crises d'hystérie.

Christophe Lions, perdu de vue, le style, l'élégance.

...et de Purpan :

Franck Lapegue, la passion et le savoir encyclopédique en imagerie ostéo-articulaire.

Marie Faruch avec qui je n'ai que trop peu eu la chance de travailler.

Hélène Chiavassa-Gandois, merci pour tes connaissances partagées et ton ouverture d'esprit.

Christiane Baunin, la rigueur du savoir en radiologie pédiatrique, la répartie téléphonique avec les interlocuteurs, la gentillesse et la pédagogie enfin avec les internes de radio.

Julie Vial, gentillesse et disponibilité.

Sophie Combelles, la pédiatrie et les « petits chats ».

Louise Destombes, avec qui je n'ai que trop peu travaillé.

Annick Sevely et les vacances potins.

Raluca Gramada, qui se cachait pour qu'on ne la trouve pas.

Sofia Patsoura, l'enthousiasme, la bonne humeur.

Philippe Tall, l'accent, le verbe, l'expérience.

Manuela Kamsu, bombe sonore, perdue de vue.

Vanessa Cazzola, as de pique : as en neuroradiologie, lanceuse de piques, perdue de vue mais pourtant pas bien loin, devenue rabatteuse.

Marine Ferrier et les émotions.

Catherina Michelozzi, la touche italienne.

Zuzana Meluchova avec qui je n'ai pas eu l'occasion de travailler.

Aux assistants et chefs de clinique, passés et présents, qui pour certains furent un temps co-internes, qui m'ont jugé, me jugent et me jugeront avec violence :

Les chefs du début d'internat Laurie Corrèges, Claire Besancenot, Stéphane Gellée et Valentina Pompa.

Zoé Cambon, femme de caractère.

Nicolas Brucher, mec sympa, champion de foot-salle.

Charline Zadro, trop gentille, trop chou.

Marc Denève, conteur d'histoires.

Jean Darcourt, personnage de caractère.

Sarah Bakouche et le râlage.

Omar Lasfar, « t'y serais y'allé toi ? ».

Olivia Constans, la gentillesse, l'élégance.

Christophe Borel, si sympa quand il ne rage pas.

Marine Brunet et le bloc « by night ».

Hubert Bassellerie, l'enthousiasme.

Sophie Simon, Léa Gauthier, Noelle Cartayrade que j'ai trop peu cotoyé.

Cédric Boissié, le vasculaire.

Oubada Badarani, mec serein.

Olivier MEYRIGNAC, la prestance.

Alexia HENNIG, et l'imagerie cardiaque, grande fan de potins et de bitchage à ses heures perdues.

Caroline KOCH, à qui paraît-il je succède : angoisse !

Florence, Claire et Noëlle.

Aux mecs durs, qui mettent cher, qui ne laissent rien passer et ne respectent rien: Noé, mec fit, Baptiste, « la p'tite pute de Micha », François qui voulut que je bricole, que je secoue et que sais-je encore, Nico, l'accent corse et les coups de pression.

Aux internes :

Paul, le meilleur et le pire d'entre nous ; Gilles organisateur de foot-salle ; Camille, trop gentille ; Clémentine, collègue de râlage ; Anne-Laure, femme mariée, mère de famille ; Charlotte, chevalière ; Adrien, l'enthousiasme, la posture, les pecs bien en avant. ; Rafy, vendeur de tapis, toujours dans les meilleurs coups ; Etienne, épilepsie au babyfoot.

Duplantier et le manque de respect ; Tierceboule, hygiéniste, qui refusa l'idée que l'on puisse pisser sous la douche ; Guillaume, homme de science, Australien ; Charvolin, charvovo, charvolo, charvoleur ; Marek, trublion, animateur de colloc', collègue de Tahiti et champion en imitations ; Simon, daron sympa; Meynardie et le babyfoot ; Céline toute gentille ; Chloé ; Roxanne.

Lucile et les galas vraisemblablement mouvementés, Morwenn, hystérique mais juste, Marion, Carole, Estelle, Magali, Ephraïm, Delphine, Romain, Florent, Lyliia.

Sarah, la douceur ; Antoine, mec sympa ; Narimène, et les sauts de repas ; Philippe, et les relèves de garde, Manu, Aris ;

Axel, premier de la classe, Elorie, fêtarde, et tous les autres que je ne connais pas encore.

Pauline, gastro qui passait par là, belle personne, bonne poire ; Maxime, parisien qui passait par là, chaud de baby et véliplanchiste.

Et le bon docteur Gilles Abdulmalak, perdu de vue, qui égaya mon stage d'os.

Aux infirmières de bloc, manipulateurs radios et aides soignant(e)s, qui m'en apprennent tant tous les jours.

AUX AMIS :

Pedro, chabite ; Lulu, et mon fond d'œil ? Mumu, la gourmandise ; Sma ; Alex et Sarah, purs darons ; Rémi et les pizzas ; Cécile couture, Olivier ; Aude et Johbé, randonneurs voyageurs ; Sarah, perdue de vue, bientôt de retour ; Axelle qui juge comme elle respire rien qu'avec les yeux, Reda, champion de poker, Clément, vadrouilleur.

Fab', associé fictif, et Sarah ; Le Mat', juriste d'exception, conteur d'histoires ; Lisa M, la culture et la fête ; le Keh, perdu de vue, qui se faisait mousser ; Lisa P, qui me mit cher à l'autre bout du monde ; John, french man in New-York ; Muriel et Auré ; HP ; Lousteau et Caro.

Aux collocs de Tahiti :

Marion et Tommy, flambeurs ; Yass-« abusé quoi ! »- et Andrée-Anne, psychologue de colloc' ; Arthur, pur rageur, et Hélo, la culture générale et les exclamations stridentes ; Marek encore ; et puis FatCat.

Table des matières

INTRODUCTION	18
MATERIEL ET METHODES	21
POPULATION D'ÉTUDE	21
DONNÉES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	21
ANALYSE TDM.....	22
ANALYSES STATISTIQUES	26
RESULTATS	27
CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES	27
CARACTÉRISTIQUES TDM.....	28
1) <i>Lésions élémentaires</i>	28
2) <i>Distribution lésionnelle</i>	33
3) <i>Profusion lésionnelle</i>	33
4) <i>Pattern TDM</i>	34
5) <i>Caractéristiques TDM en fonction de la survie à 1 an</i>	41
6) <i>Survie globale en fonction du pattern TDM</i>	42
DISCUSSION.....	43
PATTERN BRONCHO-INVASIF	43
PATTERN ANGIO-INVASIF.....	44
PROFIL LEUCOCYTAIRE ET PRÉSENTATION TDM.....	46
FACTEURS PRONOSTIQUES.....	47
PATTERN TDM SELON LE TYPE D'ORGANE TRANSPLANTÉ	47
FACTEURS LIMITANTS ET DIFFICULTÉS	48
CONCLUSION	52
ANNEXE.....	53
<i>Résultats des séries descriptives publiées dans la littérature sur les aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients transplantés d'organes solides</i>	53
BIBLIOGRAPHIE	54

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification EORTC/MSG (2008) des IFIs à champignons filamenteux.....	19
Tableau 2. Lésions élémentaires du pattern broncho-invasif	28
Tableau 3. Lésions élémentaires du pattern angio-invasif	30
Tableau 4. Lésions élémentaires autres	32
Tableau 5. Distribution lésionnelle prédominante.....	33
Tableau 6. Pattern TDM	34
Tableau 7. Caractéristiques TDM selon la survie à 1 an.....	41

Liste des figures

Figure 1.....	24
Figure 2.....	24
Figure 3.....	25
Figure 4.....	25
Figure 5.....	29
Figure 6.....	29
Figure 7.....	30
Figure 8.....	31
Figure 9.....	31
Figure 10.....	32
Figure 11.....	35
Figure 12.....	36
Figure 13.....	37
Figure 14.....	38
Figure 15.....	39
Figure 16.....	40
Figure 17.....	50

Graphique

Graphique 1. Fonction de survie cumulée selon le pattern TDM.....	42
---	----

Liste des abréviations

AI	Aspergillose Invasive
API	Aspergillose Pulmonaire Invasive
BGN	Bacille Gram Négatif
BKV	Polyomavirus BK
CGP	Cocci Gram Positif
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMV	Cytomégalovirus
DIM	Département de l'Information Médicale
EBV	Epstein-Barr Virus
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
HSV	Herpès Simplex Virus
IFI	Infection Fongique Invasive
LBA	Liquide Broncho-Alvéolaire
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
TDM	Tomodensitométrie, tomodensitométrie
TOS	Transplantation d'Organe Solide
VHB	Virus de l'Hépatite B

INTRODUCTION

Le nombre de transplantations ne cesse d'augmenter chaque année en France (+77,2% de 2001 à 2016) (1).

Chez les patients transplantés d'organes solides (TOS), 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 reçoit des doses progressivement décroissantes d'immunosuppresseurs et de corticoïdes jusqu'à des posologies aussi faibles que possible, afin de prévenir le rejet 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(2–5). L'utilisation de ces traitements s'accompagne d'effets secondaires, notamment infectieux.

Les infections fongiques invasives (IFIs) sont une complication rare chez les patients TOS. Dans cette population, l'aspergillose invasive (AI), IFI à champignon filamenteux du genre *Aspergillus*, représente 19 à 42% des IFIs selon les études, soit la deuxième cause derrière les candidoses invasives (6–11). L'AI survient principalement chez les patients transplantés pulmonaires, puis chez les patients transplantés cardiaques, alors que les patients transplantés hépatiques et rénaux sont moins atteints (12–17). La manifestation la plus fréquente de l'AI est l'aspergillose pulmonaire invasive (API) (18).

Bien que rares, les IFIs et plus particulièrement l'AI sont grevées d'une morbi-mortalité importante (10,18–20). Pour cette raison, un diagnostic et un traitement précoces sont primordiaux.

Le comité de consensus de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease (EORTC/MSG) a formulé les définitions révisées des IFIs pour la recherche clinique, incluant les AIs, les classant en « prouvée », « probable », « possible » (21) (Tableau1).

Tableau 1. Classification EORTC/MSG (2008) des IFI à champignons filamenteux

D'après European Organization for Research and Treatment of Cancer, 2008(21).

La définition d'IFI chez des patients atteints de cancer ou receveurs d'une greffe allogénique comporte une classification avec trois catégories de probabilité de survenue (prouvée, probable, possible) et une 4^{ème} catégorie de probabilité nulle.

Classification	Examens (pour les champignons filamenteux)	Critères de classification
IFI prouvée (tout patient)	Analyse microscopique de matériel stérile : Histopathologie, cytopathologie ou examen direct d'un spécimen obtenu par aspiration à l'aiguille ou par biopsie. Culture d'un échantillon obtenu par une procédure stérile provenant d'un site normalement stérile avec des signes cliniques et radiologiques anormaux, compatibles avec une infection [à l'exclusion des prélèvements urinaires, issus de cavité sinusienne crânienne et des sécrétions du liquide broncho-alvéolaire (LBA)].	Critères mycologiques seuls: (existence d'un critère histo- ou cytopathologique direct) hyphes (de champignon filamenteux), associés à des signes d'atteinte tissulaire ou culture positive d'un champignon filamenteux.
IFI probable * (patient immunodéprimé)	Analyse microscopique de matériel stérile : Histopathologie, cytopathologie ou examen direct d'un spécimen obtenu par aspiration à l'aiguille ou par biopsie dans lequel des hyphes ou des formes de levures sont visibles, associés à des signes d'atteinte tissulaire.	Un critère lié à l'hôte et un critère microbiologique et un critère clinique/radiologique (TDM).
IFI possible (patient immunodéprimé)	Pas de prélèvement.	Un facteur lié à l'hôte** et un critère clinique/radiologique ** (pas de critère de preuve mycologique/ microbiologique).

* Critères (détaillés) d'une infection fongique probable :

Facteurs liés à l'hôte (patient) :

- Neutropénie récente (< 500 neutrophiles/mm³ (0,5 G/L) pendant > 10 jours) reliée temporellement à la survenue de la pathologie fongique
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Utilisation prolongée > 3 semaines de corticostéroïdes à la dose moyenne minimale de 0,3 mg/kg/j en équivalent prednisone durant les 60 derniers jours
- Autres immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90 j avant (ciclosporine, anti TNF α , anticorps monoclonal, analogues de nucléoside)
- Déficit immunitaire constitutionnel (granulomatose ou déficit immunitaire combiné sévère)

Critères cliniques (et radiologiques) :

Infection pulmonaire : 1 des 3 signes suivants à la tomodensitométrie (TDM) :

- Lésion dense, bien limitée, avec ou sans halo
- Croissant gazeux
- Cavité

Trachéobronchite : (un des signes suivants vu en bronchoscopie)

Ulcération trachéobronchique, nodule, pseudomembrane, plaque, ou escarre

Infection naso-sinusienne : Imagerie visualisant une sinusite plus un des trois signes suivants :

- Douleur aigue localisée
- Ulcère nasal avec zone de nécrose
- Extension osseuse à partir de sinus paranasal, y compris orbitaire

Infection du système nerveux central : un des deux signes suivants :

- lésions focales à l'imagerie
- prise de contraste méningée en TDM ou IRM

Critères microbiologiques :

- Tests directs (cytologie, microscopie directe ou culture)
Moisissures dans l'expectoration, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, le brossage bronchique ou l'échantillon d'aspiration sinusale identifié de la manière suivante :
 - présence d'éléments fongiques de moisissure ;
 - identification d'une moisissure par culture.
- Tests indirects (détection d'antigène ou de constituants de la paroi cellulaire)
Galactomannane (antigène soluble aspergillaire, GM) détecté dans le plasma, le sérum, le LBA ou le liquide cérébro-spinal
Infection fongique invasive (hors zygomycoses et cryptocoques) : Béta-(1-3)-D -glucane dans le sérum.

** critères cliniques et de l'hôte identiques à ceux de l'infection probable décrits ci-dessus.

Parmi les examens paracliniques disponibles pour le diagnostic d'AI (22), l'imagerie, avec la tomodensitométrie (TDM) thoracique, joue un rôle primordial.

L'aspect tomodensitométrique (TDM) des APIs est largement décrit chez les patients hématologiques, premier groupe à risque d'AI (23–46). La présentation TDM classiquement décrite inclut les nodules, le signe du halo, le signe de l'hypodensité centrale, l'infarctus pulmonaire, le signe du croissant aérique et les cavités, définissant le pattern angio-invasif (36,38,40). Ces lésions résultent d'une invasion aspergillaire des structures vasculaires (44,47). Plus rarement, dans environ 10% des cas, une atteinte broncho-invasive peut-être rencontrée, se traduisant en TDM par des micronodules centrolobulaires, une distribution en arbre en bourgeons, des dilatations de bronches et des condensations péribronchiques (48,49). Chez les patients hématologiques, la TDM thoracique réalisée précocement après l'apparition des symptômes pourrait être informative avant les prélèvements microbiologiques, en particulier avant que le Galactomannane (antigène soluble aspergillaire, GM) ne soit positif (32). L'instauration d'un traitement antifongique sur la base d'un diagnostic TDM a été associée à une augmentation de la survie (25,32,35).

Peu de séries radiologiques ont été reportées dans la littérature chez les patients TOS (50–54) (Annexe), qui représentent le deuxième groupe à risque d'AI (12,55).

D'autre part, la valeur pronostique des lésions TDM initiales est peu décrite, avec des résultats parfois contradictoires. Selon Horger et al, aucun signe TDM précoce ne serait corrélé au pronostic(56). Pour d'autres auteurs, les lésions cavitaires seraient un facteur de bon pronostic(34), de même que le signe du halo(36), alors que condensations, masses, macronodules (de diamètre >1cm) et infarctus multiples seraient corrélés à un moins bon pronostic(52,53). Le pattern broncho-invasif serait de plus mauvais pronostic chez les patients transplantés cardiaques(57).

L'objectif de cette étude était ainsi de décrire l'atteinte TDM thoracique initiale des APIs chez les patients TOS avec AI prouvée ou probable, et de déterminer les facteurs TDM prédictifs de bon ou de mauvais pronostic.

MATERIEL ET METHODES

Population d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique et observationnelle sur les APIs chez les patients TOS transplantés entre le 1^{er} janvier 2008 et le 1^{er} janvier 2015. 1817 greffes (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) ont été réalisées sur cette période au CHU de Toulouse. Le suivi des patients était réalisé depuis la transplantation jusqu'au 31 décembre 2016.

La totalité des données microbiologiques fongiques a été recueillie dans les services du CHU susceptibles d'héberger les patients TOS (Unité de Transplantation d'Organes, chirurgie thoracique, pneumologie, néphrologie, réanimation polyvalente). 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 « prouvé » ou « probable » des AIs était déterminé selon les critères révisés définis par les experts du groupe de consensus EORTC/MSG(21) (Tableau 1). Les patients avec un résultat microbiologique positif mais n'ayant pas nécessité de traitement ont été exclus. Seuls les patients dont un examen TDM thoracique initial était disponible, réalisé à +/-7 jours de la positivité des prélèvements microbiologiques et de l'initiation du traitement antifongique, avec l'évidence d'une atteinte parenchymateuse pulmonaire ont été inclus.

Données cliniques et biologiques

Le recueil des données cliniques et biologiques était réalisé dans le cadre d'une étude antérieure(58).

Parmi les données cliniques et démographiques recueillies figuraient la nature de l'organe transplanté, la date de la transplantation, le nombre de transplantations, le protocole d'immunosuppression au moment de la greffe et pendant l'API, la date de l'API, la numération formule sanguine, le taux des gammaglobulines, la présence concomitante

d'une infection bactérienne ou virale, le recours aux amines vasopressives, la nécessité de ventilation mécanique invasive ou d'épuration extra-rénale, et la survie à 1 an.

Le recueil de la date, du type de prélèvement et des espèces isolées a été réalisé. 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 GM ont été recueillis. La présence de 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.

Analyse TDM

Les examens TDM étaient réalisés sur un Somatom Definition SiemensTM (détecteur 64 barrettes, bi-tube). Les paramètres d'acquisition étaient les suivants: tension: 120 kV, intensité: 180 mAs, collimation: 0,6-1,2 mm, pitch :1,3. L'acquisition était faite des sommets aux bases pulmonaires.

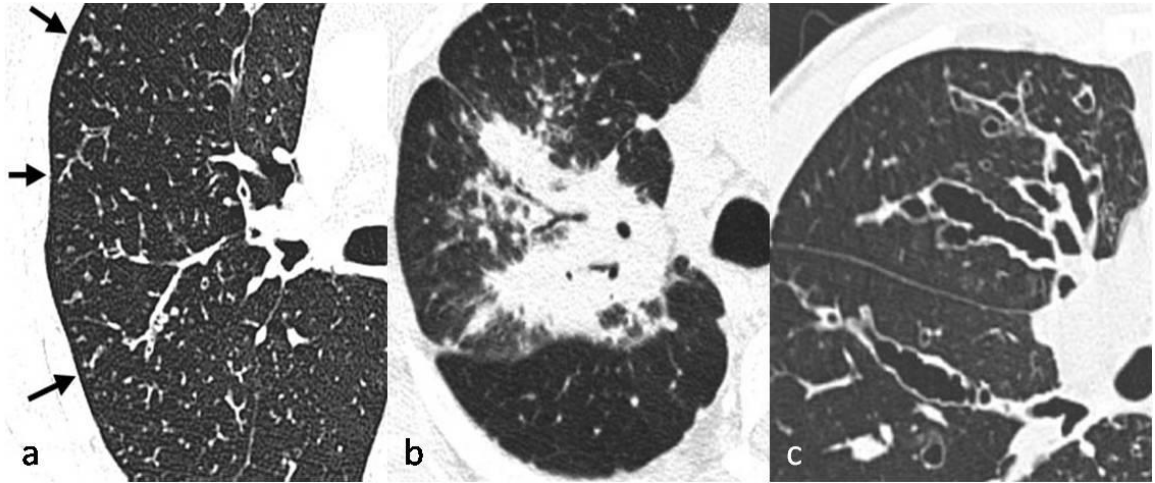
Les TDM thoraciques étaient analysées par 2 radiologues (J. M et N. A) avec consensus et en aveugle de l'évolution clinique du patient sur des consoles PACS grâce au logiciel Horizon Rad StationTM (McKesson RadiologyTM 12.1.1). Les images étaient analysées en fenêtre pulmonaire (niveau : 700 HU; largeur : 1500 HU), en fenêtre médiastinale (niveau : 40 HU; largeur : 400 HU) et dans un fenêtrage particulier (niveau : 15–40 UH; largeur : 110–140 UH) pour la détection du signe de l'hypodensité centrale (33).

Les lésions élémentaires relevées sur les examens TDM analysés étaient définies par le glossaire des termes en imagerie thoracique de la Fleischner Society (59). Micronodule, nodule, et masse étaient définis comme une hyperdensité, arrondie ou irrégulière, bien ou mal limitée. Un micronodule présentait un diamètre inférieur à 3mm (Figure 1a), un nodule présentait un diamètre compris entre 3 et 30mm (Figure 2a) et une masse un diamètre supérieur à 30mm (Figure 2b). Les micronodules centrolobulaires étaient définis comme des micronodules localisés au centre des lobules secondaires pulmonaires, séparés par quelques millimètres des surfaces pleurales, des scissures et des septa interlobulaires. Ils pouvaient être solides ou en verre dépoli, classiquement mal limités. Lorsqu'il existait des micronodules centrolobulaires, il était précisé s'il existait une distribution lésionnelle en arbre en bourgeons (Figure 1a). La condensation était définie comme une hyperdensité

parenchymateuse effaçant les parois bronchiques et vasculaires (Figure 1b). La dilatation de bronche était définie comme l'augmentation du diamètre d'une bronche par rapport à l'artère pulmonaire l'accompagnant, l'absence de rétrécissement progressif de calibre en distalité de l'arbre bronchique et des bronches visibles à moins d'1cm de la surface pleurale (Figure 1c). L'infarctus pulmonaire était défini comme une condensation triangulaire ou en forme de dôme à base pleurale dont le sommet était dirigé vers le hile pulmonaire (Figure 2c). Le verre dépoli était défini comme une hyperdensité parenchymateuse pulmonaire n'effaçant pas les parois bronchiques et vasculaires. Le signe du halo était défini comme du verre dépoli autour des nodules et masses (Figure 2a). Les lésions cavitaires incluaient les cavités avec ou sans signe du croissant aérique. Une cavité était définie comme une hyperclarté parenchymateuse circonscrite, c'est-à-dire entourée d'une paroi d'épaisseur variable, pouvant siéger dans de la condensation, une masse ou un nodule (Figure 2b). Le signe du croissant aérique était défini comme une collection aérique en forme de croissant séparant la paroi d'une cavité de son contenu solide (Figure 3). Le signe de l'hypodensité centrale (hypodense sign) était défini selon Horger et al. comme une zone hypodense au sein d'un nodule, d'une masse ou d'une condensation dans une fenêtre dédiée (largeur 110–140 HU; niveau 15–40 HU) (Figure 4)(33).

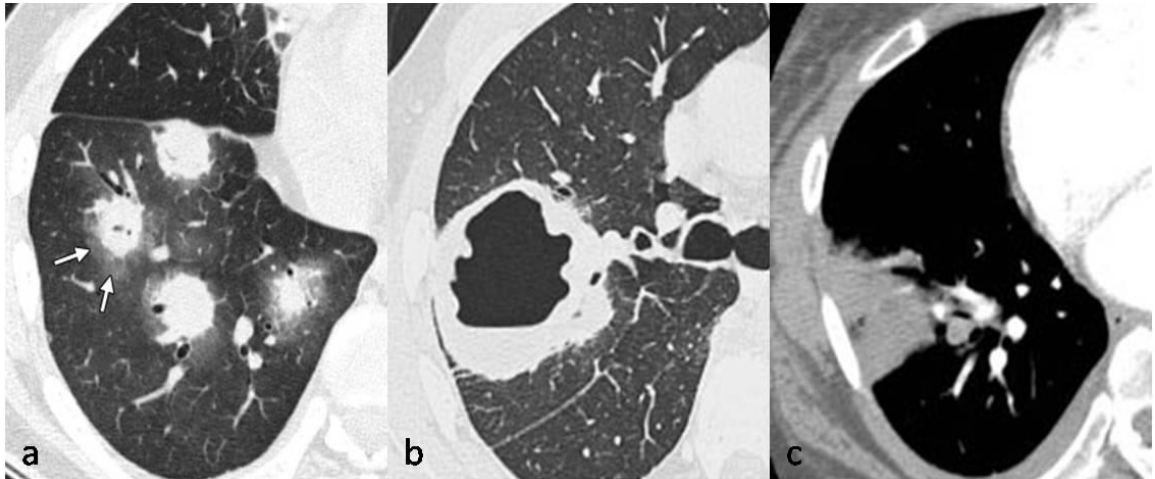
Chaque examen TDM initial était classé en pattern broncho-invasif, angio-invasif ou mixte (36,48,49,51,52,60). Le pattern broncho-invasif comprenait les micronodules centrolobulaires, la distribution en arbre en bourgeons, les condensations péribronchiques, l'épaississement des parois bronchiques et les dilatations de bronches. Le pattern angio-invasif comprenait les nodules, les masses, les infarctus pulmonaires, le signe du halo, le signe de l'hypodensité centrale, le signe du croissant aérique et la cavité. Lorsqu'il existait des lésions des deux patterns TDM, le pattern était désigné comme mixte.

Figure 1



D'après Fleischner Society: *Glossary of Terms for Thoracic imaging* (59). Lésions élémentaires du pattern broncho-invasif. a. Micronodules centrolobulaires prenant une distribution en arbre en bourgeons. b. Condensation péri-bronchique. c. Dilatations de bronches et épaissement des parois bronchique.

Figure 2



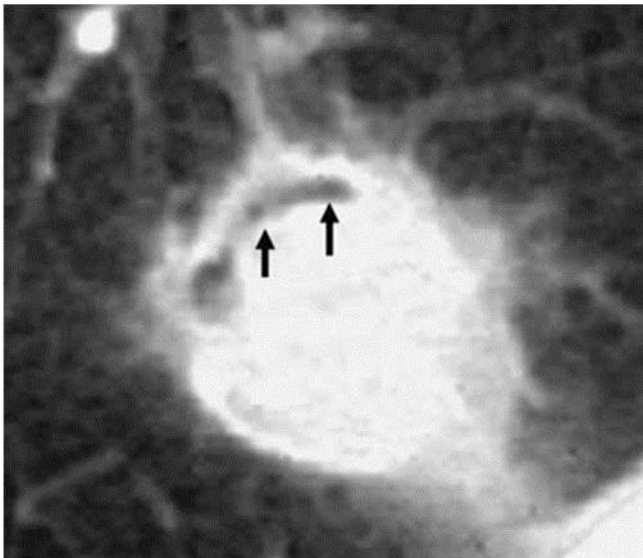
D'après Fleischner Society: *Glossary of Terms for Thoracic imaging* (59). Lésions élémentaires du pattern angio-invasif. a. Nodules avec signe du halo (flèches). b. Masse excavée. c. Infarctus pulmonaire.

Figure 3



D'après Horger et al. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the "hypodense sign" on unenhanced CT(33). Lésions élémentaires du pattern angio-invasif. Nodule avec signe de l'hypodensité centrale.

Figure 4



D'après Greene et al. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis(61). Lésions élémentaires du pattern angio-invasif. Nodule avec signe du croissant aérique (flèches).

Pour les micronodules centrolobulaires, le verre dépoli et la condensation péribronchique, l'atteinte lésionnelle était analysée de façon semi-quantitative en nombre de segments atteints. La systématisation maximale de la condensation péribronchique était précisée (lobaire, segmentaire, sous-segmentaire). L'atteinte lésionnelle des nodules et masses était analysée de façon quantitative, par le nombre de nodules, le nombre de masses, ainsi que la somme totale des volumes lésionnels des nodules et masses. La somme totale des volumes lésionnels était mesurée sur une console de post-traitement Vitrea™. Le plus grand diamètre et l'épaisseur pariétale de la plus grande lésion cavitaire étaient mesurés.

La présence d'un épanchement pleural et d'adénomégalies médiastinales (> 1cm de petit axe) était également précisée.

Les lésions élémentaires et le pattern TDM étaient rapportés au nombre total de patients et par catégorie d'organe. Ils étaient également comparés entre les groupes de patients vivants et décédés à 1 an.

Analyses statistiques

Les variables continues (p.ex. nombre de lésions, âge...) étaient présentées sous la forme de médianes et interquartiles. Les variables discontinues (p.ex. pattern TDM, genre...) étaient présentées sous la forme de nombres et pourcentages. L'association entre les variables continues ou discontinues et la mortalité à un an a été évaluée à l'aide des tests de Mann-Whithney et de Fischer exact, respectivement.

Pour évaluer la survie à moyen terme, les courbes de survie ont été élaborées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées (analyses univariées) à l'aide du test du Log-Rank. Enfin, une analyse multivariée de la survie à moyen / long terme a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox incluant les facteurs prédictifs de mortalité récemment identifiés dans une étude de plus large ampleur (ventilation mécanique, épuration extra-rénale, recours aux amines vasopressives, corticothérapie > 30 mg/j)(58).

RESULTATS

Caractéristiques cliniques et démographiques

Parmi 1739 patients qui ont bénéficié d'une TOS au CHU de Toulouse entre 2008 et 2015 et suivis jusqu'en 2016, 58 ont présenté une AI, parmi lesquels 41 avaient un examen TDM thoracique initial disponible avec atteinte pulmonaire.

La population se composait de 17 femmes (41%) et 24 hommes (59), avec un âge médian de 57 ans (intervalle interquartiles : [52-64]), dont 12 transplantés cardiaques (29%), 8 transplantés hépatiques (19%), 6 transplantés pulmonaires (15%) et 15 transplantés rénaux (37%). 13 patients avaient une AI prouvée (31%) et 28 avaient une AI probable (69%). Aucune IFI à champignon filamenteux n'a été détectée parmi les transplantés pancréatiques ou les doubles greffes.

Le délai médian de survenue de l'API par rapport à la transplantation tous organes confondus était de 133 jours (intervalle interquartiles : [68-437]). A la fin de la période de suivi, 11 patients étaient vivants (27%), 30 patients étaient décédés (73%).

Au moment de l'infection, 4 patients étaient neutropéniques (10%), mais aucun n'avait de neutropénie inférieure à 0,5 G/L. 8 patients (23%) présentaient une hypogammaglobulinémie (gammaglobulines < 4 g/L). 20 patients (49%) présentaient une thrombopénie (plaquettes < 150 G/L). 34 patients (87%) présentaient une lymphopénie (lymphocytes < 1 G/L).

Au cours de l'épisode infectieux, tous les patients recevaient un traitement immunosuppresseur : anticalcineurines, antimétabolites, corticoïdes ou inhibiteurs de mTOR (mechanistic target of rapamycin).

Une co-infection virale était retrouvée chez 16 patients (27%) : 4 à Herpes Simplex virus (HSV), 5 à Epstein-Barr virus (EBV), 6 à cytomégalovirus (CMV), 1 à polyomavirus BK (BKV), dont une infection concomitante à CMV et virus de l'hépatite B (VHB). Une co-infection bactérienne était retrouvée chez 27 patients (66%), dont 9 septicémies, 5 co-infections urinaires et 17 co-infections pulmonaires. Parmi ces dernières, 13 infections étaient à bacille Gram négatif (BGN), 3 à cocci Gram positif (CGP) et 1 à mycobactérie atypique.

Caractéristiques TDM

L'examen TDM initial était réalisé avec injection de produit de contraste chez 12 patients (29%) et sans injection chez 29 patients (71%).

1) Lésions élémentaires

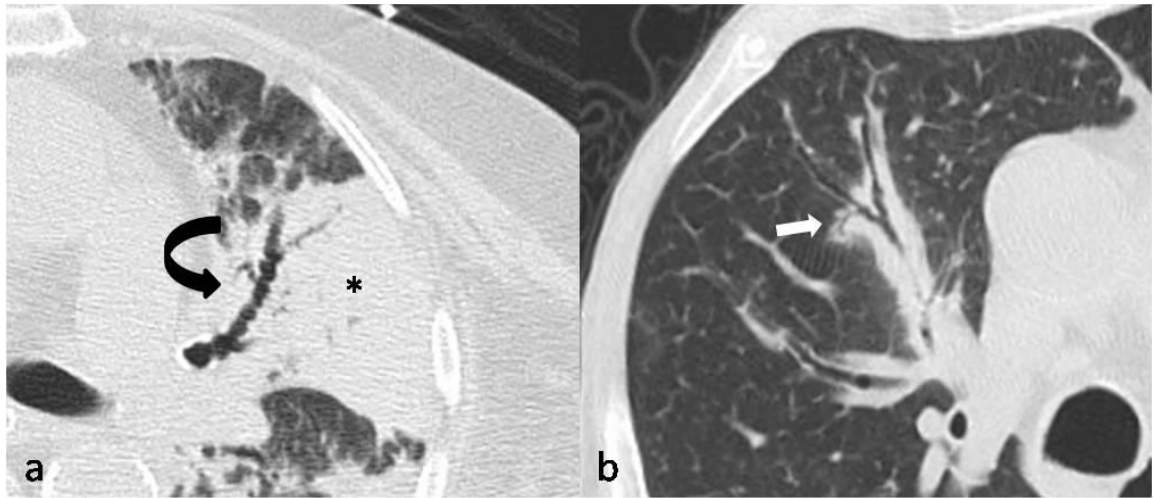
a. *Pattern broncho-invasif*

Les résultats concernant les lésions élémentaires du pattern broncho-invasif sont résumés dans le tableau 2. Le signe le plus fréquemment rencontré toutes lésions confondues était la condensation péri-bronchique (Figure 5a), présente dans 65% des cas (27/41). Parmi les lésions du pattern broncho-invasif venaient ensuite les dilatations de bronches (16/41 ; 39%) (Figure 5a), l'épaississement des parois bronchiques (14/41 ; 34%) (Figure 5b), les micronodules centrolobulaires (13/41 ; 32%) (Figure 6) et la distribution en arbre en bourgeons (8/41 ; 19%) (Figure 6a). Il n'existait pas de différence significative entre les organes pour chaque signe.

Tableau 2. Lésions élémentaires du pattern broncho-invasif

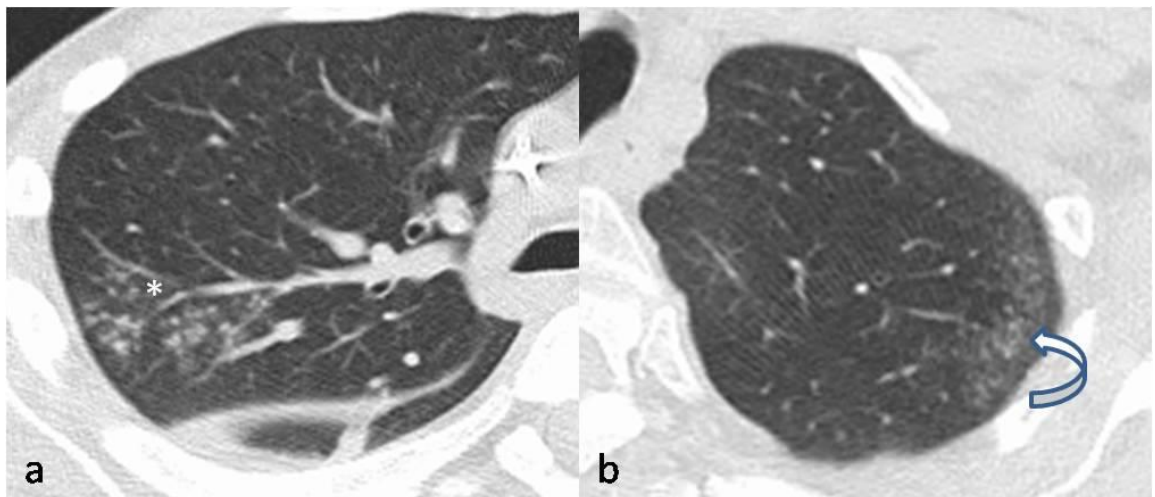
Lésions élémentaires du pattern broncho-invasif	Nombre de patients total (n=41) (%)	Nombre de patients par organe (%)				p
		Cœur (n=12)	Foie (n=8)	Poumon (n=6)	Rein (n=15)	
Condensation péri-bronchique	27(65)	8(66)	4(50)	4(66)	11(73)	NS
Dilatations de bronches	16(39)	4(33)	2(25)	1(17)	9(60)	NS
Epaississement des parois bronchiques	14(34)	2(17)	1(12)	4(66)	7(47)	NS
Micronodules centrolobulaires	13(32)	3(25)	3(37)	2(33)	5(33)	NS
Arbre en bourgeons	8(19)	1(8)	1(12)	2(33)	4(27)	NS

Figure 5



a. Condensation segmentaire () avec dilatations de bronches irrégulières (flèche courbe). b. Epaissement marqué des parois bronchiques (flèche).*

Figure 6



a. Foyer de micronodules centrolobulaires avec distribution en arbre en bourgeons (); b. Foyer de micronodules centrolobulaires (flèche courbe), respectant l'espace sous-pleural, sans distribution en arbre en bourgeons.*

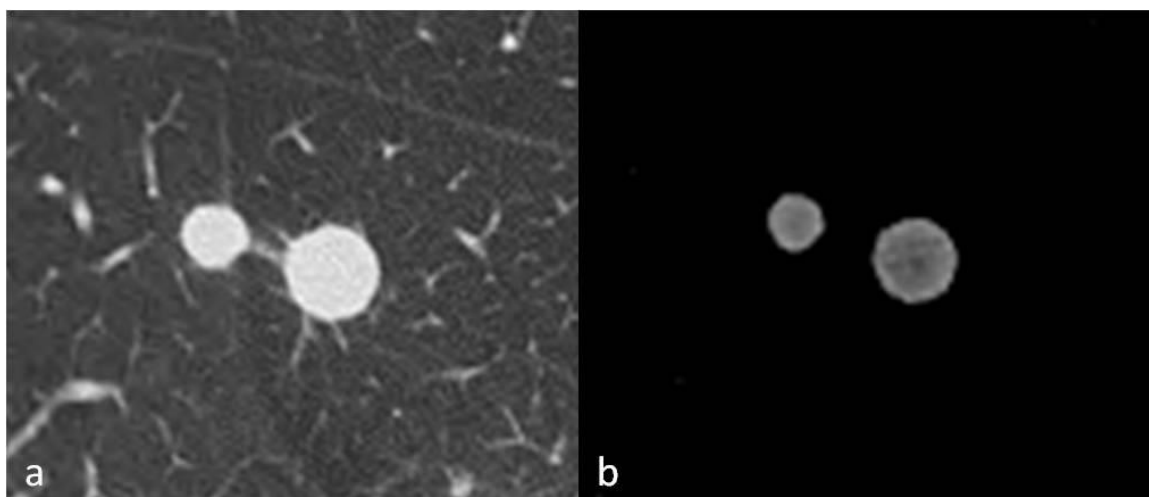
b. Pattern angio-invasif

Les résultats concernant les lésions élémentaires du pattern angio-invasif sont résumés dans le tableau 3. Les nodules étaient le second signe le plus fréquemment rencontré toutes lésions confondues (21/41 ; 51%) (Figure 7a). Parmi les lésions du pattern angio-invasif venaient ensuite le signe du halo (14/41 ; 34%) (Figure 8a et b), les lésions cavitaires (9/41 ; 22%) et l'infarctus (9/41 ; 22 %) (Figure 9), les masses (8/41 ; 19%) (Figure 8), le signe de l'hypodensité centrale (7/41 ; 17%) (Figure 7b). Parmi les lésions cavitaires, le signe du croissant aérique était rencontré chez 5/41 patients (12%) (Figure 10). Il n'existait pas de différence significative entre les organes pour chaque signe.

Tableau 3. Lésions élémentaires du pattern angio-invasif

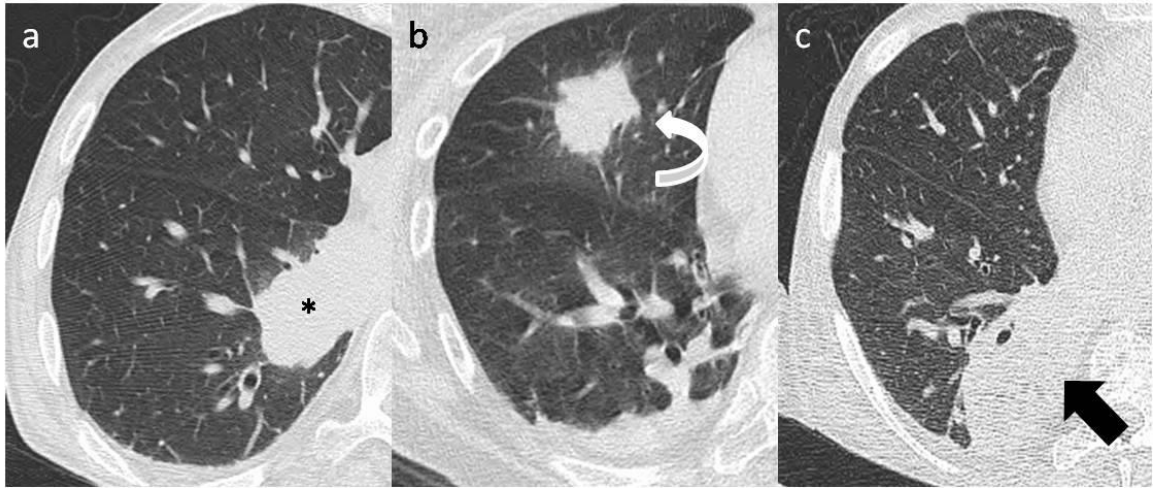
Lésions élémentaires du pattern angio-invasif	Nombre de patients total (n=41) (%)	Nombre de patients par organe (%)				p
		Cœur (n=12)	Foie (n=8)	Poumon (n=6)	Rein (n=15)	
Nodule	21(51)	6(50)	3(37)	2(33)	10(66)	NS
Masse	8(19)	3(25)	1(12)	0(0)	4(27)	NS
Infarctus	9(22)	1(8)	1(12)	0(0)	7(47)	NS
Signe du halo	14(34)	4(33)	2(25)	2(33)	6(40)	NS
Hypodensité centrale	7(17)	2(17)	1(12)	0(0)	4(27)	NS
Lésions cavitaires	9(22)	1(8)	0(0)	1(17)	7(47)	NS
Signe du croissant aérique	5 (12)	0(0)	0(0)	0(0)	5(33)	NS

Figure 7



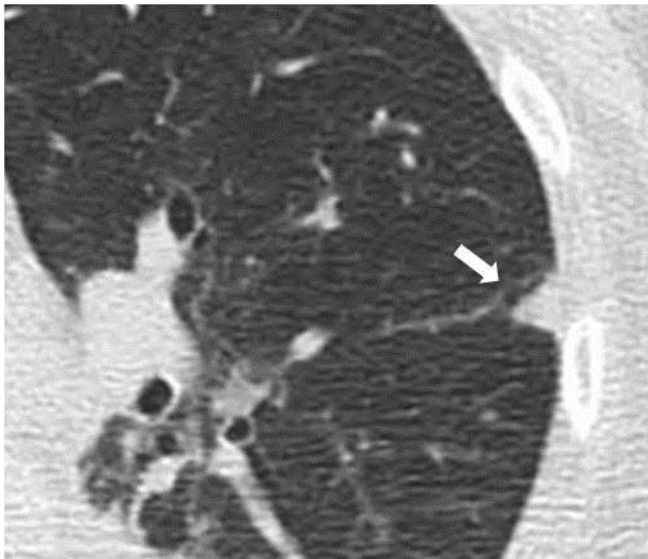
Nodules en fenêtre parenchymateuse (a) et avec un fenêtrage particulier (niveau 15–40 HU ; largeur 110–140 HU) mettant en évidence un signe de l'hypodensité centrale (b).

Figure 8



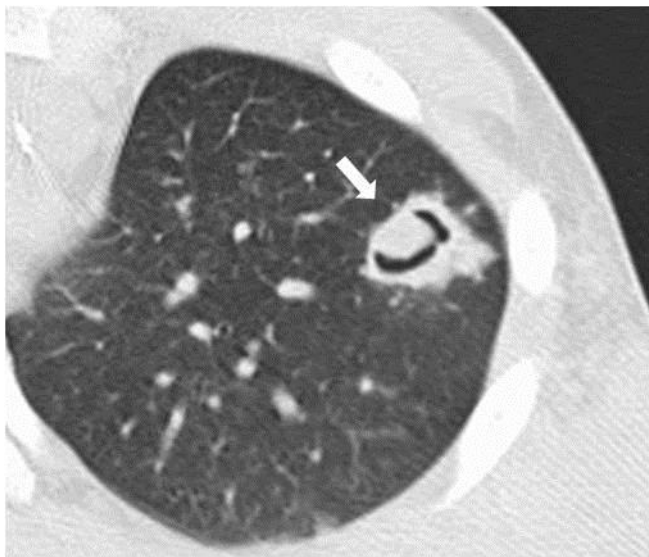
a. Masse lobaire inférieure droite (*) avec verre dépoli péri-lésionnel en rapport avec un signe du halo; b. Masse lobaire moyenne (flèche courbe) avec signe du halo. c. Masse lobaire inférieure droite (flèche pleine) ;

Figure 9



Infarctus parenchymateux pulmonaire (flèche).

Figure 10



Nodule excavé avec signe du croissant aérique (flèche).

c. Autres

Les résultats concernant les lésions élémentaires autres sont résumés dans le tableau 4. Verre dépoli et adénomégalies étaient rencontrés chacun dans 29% des cas (12/41). L'épanchement pleural était présent dans 61% des cas (25/41). Il n'existait pas de différence significative entre les organes pour chaque signe.

Tableau 4. Lésions élémentaires autres

Lésions élémentaires autres	Nombre de patients total (n=41) (%)	Nombre de patients par organe (%)				p
		Cœur (n=12)	Foie (n=8)	Poumon (n=6)	Rein (n=15)	
Verre dépoli (hors signe du halo)	12(29)	4(33)	0(0)	3(50)	5(33)	NS
Epanchement pleural	25(61)	8(66)	5(62)	2(33)	10(66)	NS
Adénomégalies (>1cm)	12(29)	4(33)	1(12)	4(66)	3(20)	NS

2) Distribution lésionnelle

Les résultats concernant la distribution lésionnelle sont résumés dans le tableau 5. La distribution des lésions prédominait aux bases dans 51% des cas (21/41), et était indistincte entre poumon central et périphérique dans 66% des cas (27/41). Il n'existait pas de différence significative de distribution lésionnelle entre les organes.

Tableau 5. Distribution lésionnelle prédominante

Distribution lésionnelle prédominante	Nombre de patients total (n=41) (%)	Nombre de patients par organe (%)				p
		Cœur (n=12)	Foie (n=8)	Poumon (n=6)	Rein (n=15)	
Bases	21(51)	6(50)	5(62)	4(66)	6(40)	NS
Sommets	6(15)	2(17)	2(25)	1(17)	1(7)	NS
Indistincte en bases et sommets	14 (34)	4(33)	1(12)	1(17)	8(53)	NS
Poumon central	3(7)	0(0)	1(12)	0(0)	2(13)	NS
Poumon périphérique	11(27)	0(0)	3(37)	3(50)	5(33)	NS
Indistincte entre poumon central et périphérique	27(66)	12(100)	4(50)	3(50)	8(53)	NS

3) Profusion lésionnelle

Chez les patients présentant des micronodules centrolobulaires (13/41), le nombre médian de segments atteints était de 6 (intervalle interquartiles [3-13]). Chez les patients présentant de la condensation péribronchique (27/41), la systématisation maximale de la condensation était sous-segmentaire chez 11 patients, segmentaire chez 8 patients, lobaire chez 8 patients ; le nombre médian de segments atteints était de 6 (intervalle interquartiles [3-9]). Le nombre médian de nodules chez les patients qui en présentaient (21/41) était de 11 (intervalle interquartiles [4-34]). Le nombre médian de masses chez les patients qui en présentaient (8/41) était de 1 (intervalle interquartiles [1-4]). Chez les patients présentant des nodules ou des masses (21/41), la valeur médiane de la somme du volume lésionnel des nodules et masses était de 13,2 cm³ (intervalle interquartiles [2,9-72,8]). Chez les patients présentant du verre dépoli (12/41), le nombre médian de segments atteints était de 8 (intervalle interquartiles [4-13]). Chez les patients qui présentaient des lésions cavitaires (9/41), la taille médiane de la plus grande cavité était de 22mm (intervalle interquartiles [13-41]) et leur épaisseur médiane était de 4mm (intervalle interquartiles [3-6]).

4) Pattern TDM

Les résultats concernant le pattern TDM sont résumés dans le tableau 6. Le pattern prédominant était le pattern broncho-invasif, rencontré dans 49% des cas (20/41) (Figures 11, 12, 13), suivi du pattern mixte (32%, 13/41) (Figure 14 et 15), puis angio-invasif (19%, 8/41) (Figure 16).

Le pattern broncho-invasif était significativement plus fréquent chez les patients transplantés cardiaques (6/12 ; 50%), hépatiques (4/8 ; 50%) et pulmonaires (5/6 ; 83%), alors que le pattern mixte était significativement plus fréquent chez les transplantés rénaux (9/15; 60%) ($p=0,04$).

Parmi les 16 patients présentant des co-infections virales, 9 présentaient un pattern mixte (56%), 6 un pattern broncho-invasif (38%) et 1 un pattern angio-invasif (6%). Parmi les 17 patients présentant une co-infection bactérienne pulmonaire, 8 présentaient un pattern broncho-invasif (47%), 5 un pattern mixte (29%) et 4 un pattern angio-invasif (24%).

Tableau 6. Pattern TDM

Pattern TDM	Nombre de patients total ($n=41$) (%)	Nombre de patients par organe (%)				<i>p</i>
		Cœur ($n=12$)	Foie ($n=8$)	Poumon ($n=6$)	Rein ($n=15$)	
Angio-invasif	8(19)	4(33)	3(37)	0(0)	1(7)	0,041
Broncho-invasif	20(49)	6(50)	4(50)	5(83)	5(33)	0,041
Mixte	13(32)	2(17)	1(12)	1(17)	9(60)	0,041

Figure 11

*Pattern broncho-invasif.
Épaississement des parois
bronchiques (flèches), associés à des
micronodules centrolobulaires avec
distribution en arbre en bourgeons.*

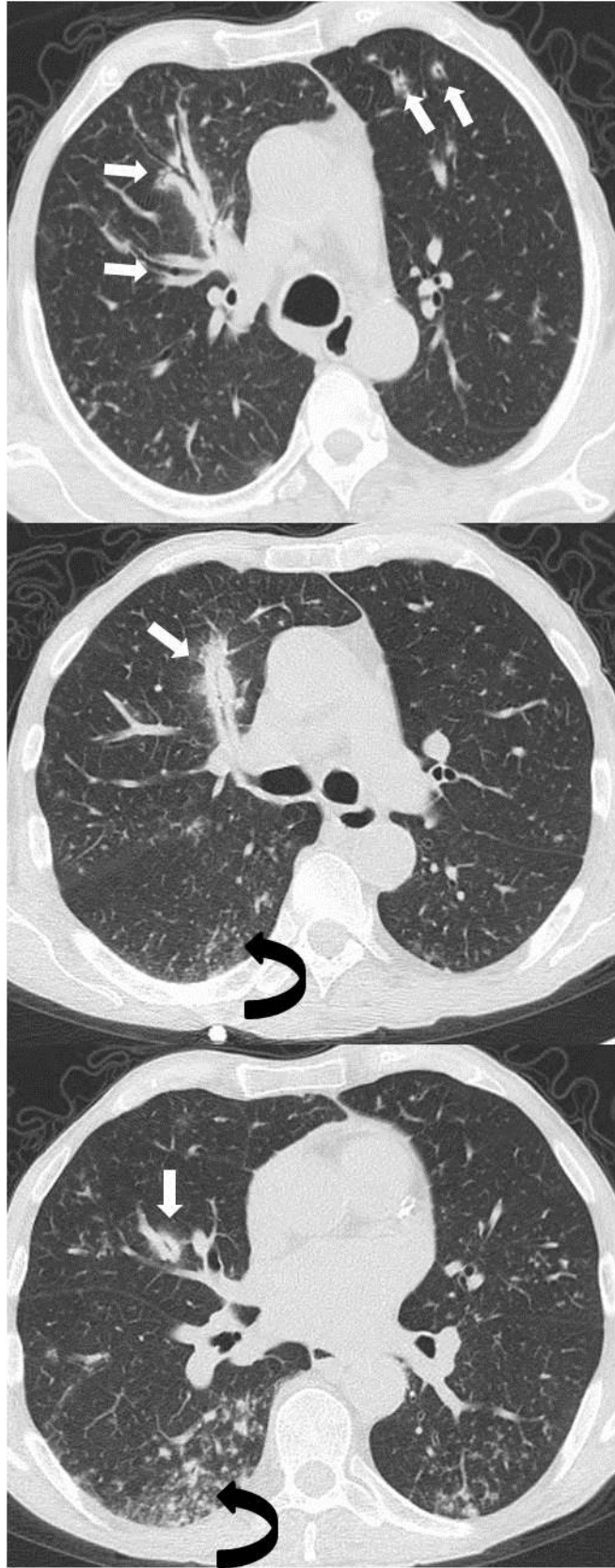


Figure 12

*Pattern broncho-invasif.
Condensation parenchymateuse
lobaire inférieure bilatérale, avec
dilatations de bronches irrégulières
(*), témoignant de l'atteinte
broncho-invasive. Epanchement
pleural gauche (flèche courbe).*



Figure 13

Pattern broncho-invasif.

Épaississement des parois bronchiques, de calibre irrégulier en rapport avec des dilatations de bronches (flèches pleines), et micronodules centrolobulaires bilatéraux avec distribution en arbre en bourgeons prédominant dans le lobe supérieur gauche ().*

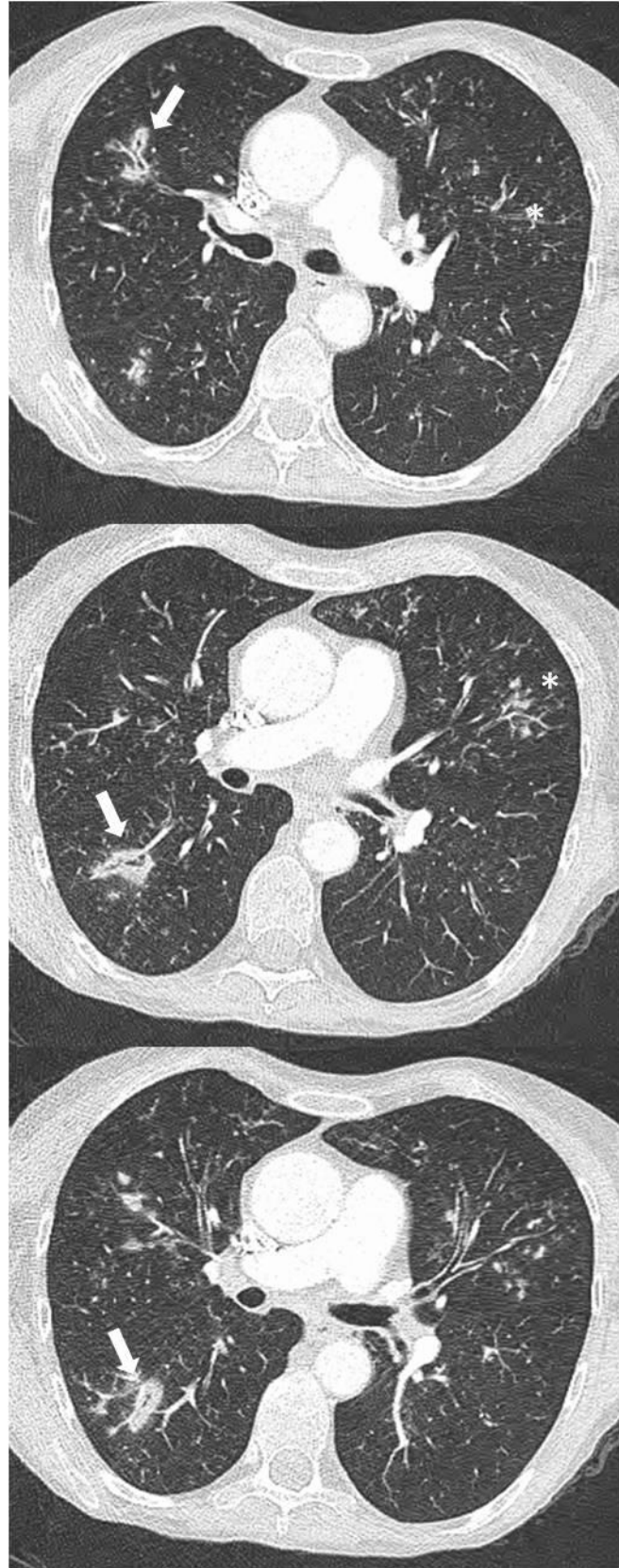
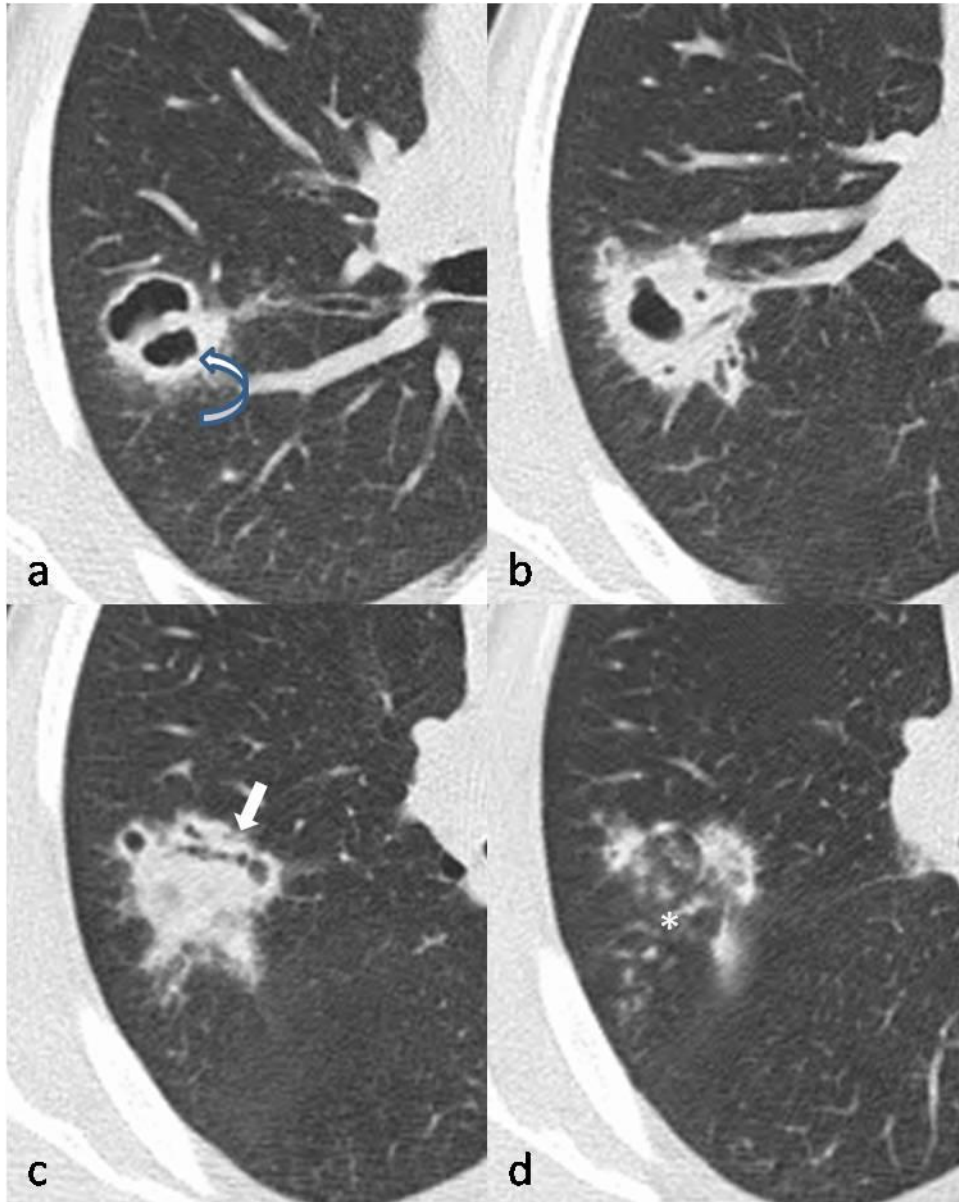
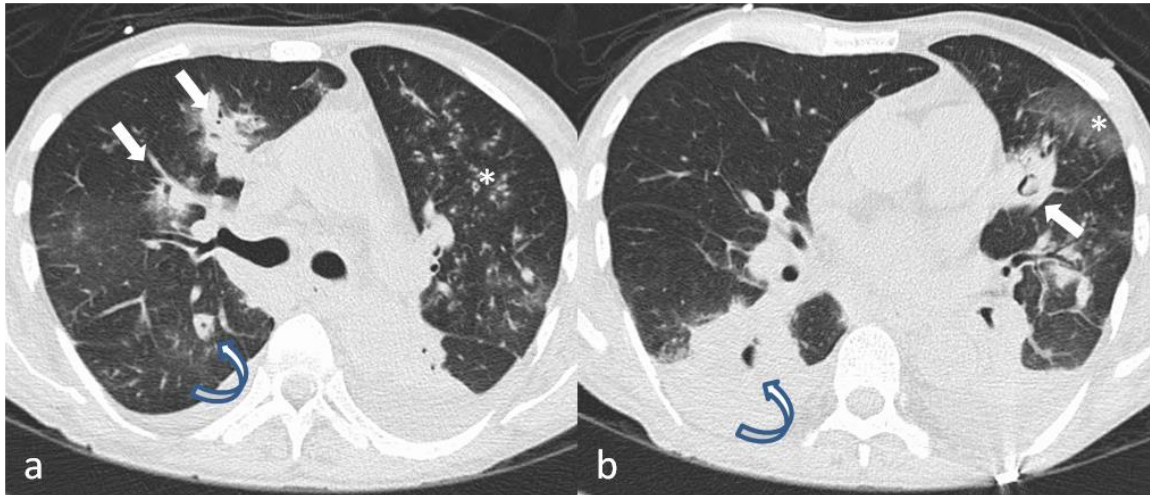


Figure 14



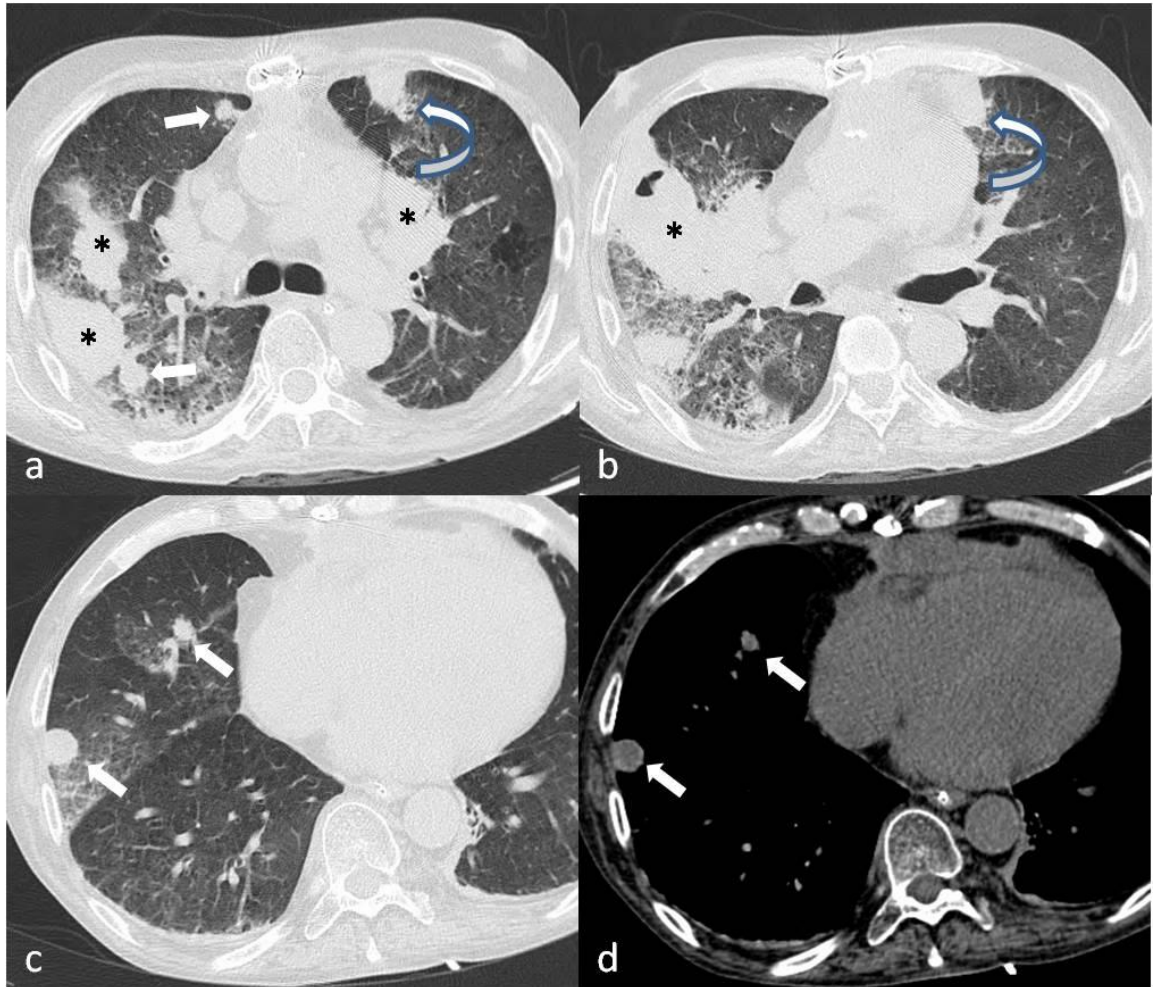
Pattern mixte. Coupes successives dans le sens crânio-caudal. Condensation péribronchique pseudo-nodulaire, excavée (flèche courbe), associée à des dilatations de bronches irrégulières (flèche) et des micronodules centrolobulaires ().*

Figure 15



Pattern mixte. a. Condensations péribronchiques (flèches), nodule excavé (flèche courbe) et micronodules centrolobulaires (); b. Masse excavée (flèche courbe), signe du croissant aérique (flèche) et plage de verre dépoli (*). Epanchement pleural bilatéral.*

Figure 16



Pattern angio-invasif. Masses bilatérales (), dont une excavée (b), de parois épaisses. Infarctus pulmonaire (flèches courbes), et nodules (flèches) avec signe de l'hypodensité centrale (d). Verre dépoli diffus, prédominant en péri-lésionnel (signe du halo).*

5) Caractéristiques TDM en fonction de la survie à 1 an

Lorsque les caractéristiques TDM étaient comparées entre les groupes de patients vivants ou décédés à 1 an (Tableau 7), le signe de l'hypodensité centrale était significativement plus fréquent chez les patients survivants (7/25 ; 28%) que décédés (0/16 ; 0% ; $p=0,02$). Il n'existait pas de différence significative par ailleurs entre les 2 groupes de patients.

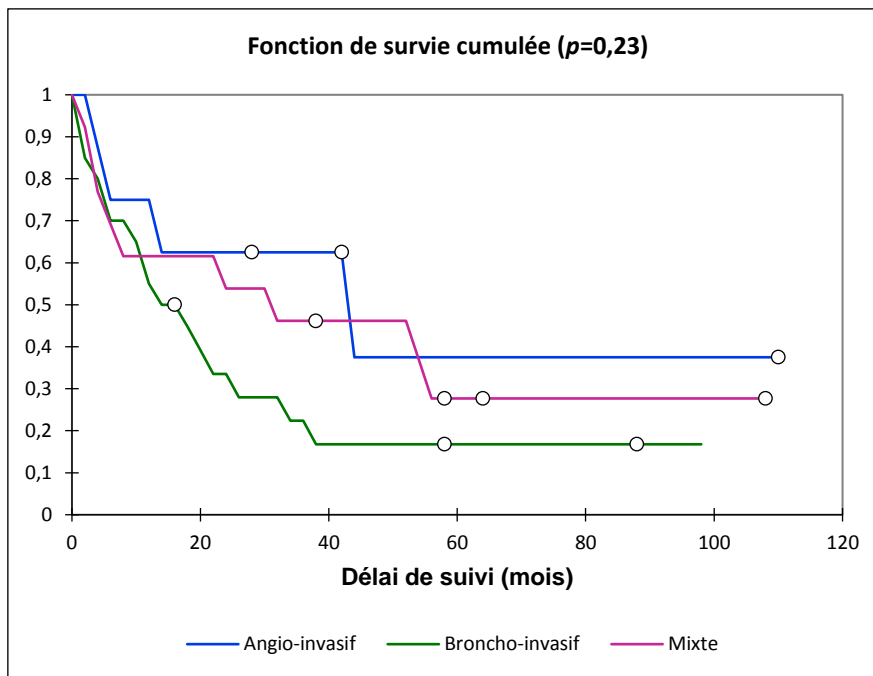
Tableau 7. Caractéristiques TDM selon la survie à 1 an

	Total n=41(%)	Vivants à 1 an n=25(%)	Décédés à 1 an n=16(%)	p
Lésions élémentaires				
Micronodules centrolobulaires	13 (32)	9(36)	4(25)	NS
Arbre en bourgeons	8(19)	6(24)	2(12)	NS
Epaississement des parois bronchiques	14(34)	11(46)	3(19)	NS
Dilatations de bronches	16(39)	9(36)	7(44)	NS
Condensation péri-bronchique	27(65)	14(56)	13(81)	NS
Nodule	21(51)	14(56)	7(44)	NS
Masse	8(19)	5(20)	4(25)	NS
Infarctus	9(21)	5(20)	4(25)	NS
Signe du halo	14(34)	10(40)	4(25)	NS
Verre dépoli (hors signe du halo)	12(29)	7(28)	5(31)	NS
Hypodensité centrale	7(17)	7(28)	0(0)	0,02
Lésions cavitaires	9(22)	3(12)	2(12)	NS
Signe du croissant aérique	5 (12)	6(24)	1(6)	NS
Epanchement pleural	25(61)	15(60)	10(62)	NS
Adénomégalies (>1cm)	12(29)	7(28)	5(31)	NS
Distribution lésionnelle prédominante				
Bases	21(51)	11(46)	10(62)	NS
Sommets	6(15)	6(24)	0(0)	NS
Indistincte en bases et sommets	14 (34)	8(32)	6(37)	NS
Poumon central	3(7)	3(12)	0(0)	NS
Poumon périphérique	11(27)	8(32)	3(19)	NS
Indistincte entre poumon central et périphérique	27(66)	14(56)	13(81)	NS
Pattern TDM				
Angio-invasif	8(19)	6(24)	2(12)	NS
Broncho-invasif	20(49)	11(46)	9(56)	NS
Mixte	13(32)	8(32)	5(31)	NS

6) Survie globale en fonction du pattern TDM

Le temps de survie médian était de 43 mois pour les patients présentant le pattern angio-invasif, 16 mois pour ceux présentant le pattern broncho-invasif, et 31 mois pour ceux présentant le pattern mixte. Il n'existait pas d'association significative entre les différents patterns TDM (angio-invasif, broncho-invasif, mixte) et la survie globale (graphique 1). La présence de signes du pattern broncho-invasif (pattern broncho-invasif et mixte) n'était pas non plus associée à la survie globale.

Graphique 1. Fonction de survie cumulée selon le pattern TDM



Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale selon le pattern TDM.

DISCUSSION

Pattern broncho-invasif

Le pattern broncho-invasif est caractérisé par une invasion de la paroi des bronches et des bronchioles par les colonies aspergillaires avec une inflammation péribronchique (26,48,49). Des lésions du pattern broncho-invasif étaient rencontrées dans 81% des cas chez les patients TOS (pattern broncho-invasif : 49%, pattern mixte : 32%).

La condensation péribronchique était le signe le plus fréquent (65%), concordant avec d'autres études (52,53). La traduction histopathologique de la condensation est un comblement alvéolaire par un exsudat inflammatoire avec prolifération fongique intra-alvéolaire à l'échelle des lobules pulmonaires (44,47). L'aspect macroscopique de broncho-pneumopathie résulte de la fusion des condensations lobulaires (« fused lobular consolidation »). La nécrose est habituellement colliquative et peut être induite par l'infiltration neutrophilique. Ce pattern est décrit chez les patients non neutropéniques, les polynucléaires neutrophiles constituant la première ligne de défense immunitaire contre les infections par les espèces aspergillaires (44,47). Cette physiopathologie est cohérente avec les données de notre étude, dans laquelle aucun patient ne présentait de neutropénie inférieure à 0,5 G/L.

Les dilatations de bronches étaient particulièrement fréquentes dans notre étude (39%), contrastant avec les études antérieures chez les patients TOS (50–54), parmi lesquelles une seule recensait ce signe et retrouvait une incidence bien moindre (12%) (52). Bien que le type des dilatations de bronches n'ait pas été précisé, il s'agissait systématiquement de dilatations de bronches irrégulières, témoignant de la nécrose des parois bronchiques.

Bien qu'aspécifiques, les signes TDM qui caractérisent le pattern broncho-invasif (condensation péribronchique, épaissement des parois bronchiques, dilatations de bronches, micronodules centrolobulaires et distribution en arbre en bourgeons) devraient être pris en considération pour le diagnostic d'API, surtout lorsque plusieurs d'entre eux sont associés chez les patients TOS. Ces signes ne figurent pourtant pas dans les critères diagnostiques révisés du comité de consensus de l'EORTC/MSG (21), qui paraissent donc perfectibles pour cette population.

Pattern angio-invasif

Les lésions du pattern angio-invasif résultent de l'invasion aspergillaire des structures vasculaires(36,38,40,44,47). Elles étaient retrouvées chez 51% des patients (pattern angio-invasif : 19%, pattern mixte : 32%).

Les nodules comptaient pour le second signe le plus fréquent (51%). Le nodule avec signe du halo est un signe classiquement décrit comme évocateur d'API (36,40,61). Cependant, bien que le signe du halo ait été mis en exergue, un nodule parenchymateux pulmonaire > 1 cm de diamètre chez un patient profondément immunodéprimé est plus probablement indicateur d'aspergillose pulmonaire invasive qu'une autre infection non fongique, avec ou sans signe du halo (39,62).

La traduction histopathologique du nodule est une nécrose coagulative bien limitée et arrondie dans laquelle de nombreux hyphes aspergillaires sont alignés de façon radiaire, résultant de l'invasion aspergillaire des vaisseaux de petit et moyen calibre, avec thrombose et nécrose ischémique du parenchyme pulmonaire (44,47). Les infiltrats inflammatoires sont rares dans le pattern angio-invasif, qui survient classiquement chez les patients ayant une myélosuppression ou étant en agranulocytose (44,47).

Une bande d'hémorragie circonférentielle entoure la nécrose coagulative au stade précoce, correspondant au signe du halo (44,47), rencontré dans 34% des cas dans notre étude. Le signe du halo est très transitoire, avec une incidence à la phase initiale allant jusqu'à 95% chez les patients hématologiques selon les séries (40), et diminuant rapidement dans les 3 jours qui suivent le début de l'infection (34,37,38). L'incidence du signe du halo est moins importante chez les patients immunodéprimés sans myélosuppression que chez les patients neutropéniques avec hémopathie maligne (40). Chez les patients TOS, elle varie de 8 à 80% selon les séries (51,54). Ces importantes variations pourraient être dues à une différence de définition du signe du halo selon les études. En effet, une étude a retrouvé une reproductibilité inter-observateur de 72% pour ce signe (36). Ces variations pourraient également résulter de différences dans le moment de réalisation des examens TDM, étant donné le caractère très transitoire du signe du halo. Dans notre étude, les examens TDM initiaux inclus étaient réalisés à +/-7 jours de la

positivité des prélèvements microbiologiques et de l'initiation du traitement antifongique, ce qui peut avoir contribué à la faible incidence rencontrée.

L'infarctus est défini comme une condensation triangulaire ou en forme de dôme à base pleurale, dont le sommet est dirigé vers le hile pulmonaire, résultant de l'occlusion vasculaire dans les APIs angio-invasives (36,51,52,61). Ce signe était rare dans notre série, présent chez seulement 21% des patients, contrastant avec les 42 et 48% décrits dans deux autres séries chez des patients TOS (52,53). A l'instar du signe du halo, cette différence pourrait être expliquée par une variabilité inter-observateur due à une différence de définition, les auteurs de ces séries ayant peut-être considéré comme infarctus tout nodule à contact pleural, ce qui n'était pas le cas dans notre série.

Le signe de l'hypodensité centrale était présent dans 17% des cas. Initialement décrit chez les patients atteints d'hémopathies sur des examens TDM sans injection de produit de contraste, ce signe correspond histologiquement à la nécrose coagulative des nodules du pattern angio-invasif, et précède l'apparition du signe du croissant aérique (33). Sur les examens TDM sans injection de produit de contraste, dans une fenêtre particulière (largeur 110–140 UH; niveau 15–40 UH) plus sensible que la fenêtre médiastinale pour sa détection, il présente une faible sensibilité (30%) mais une spécificité élevée (100%) pour les APIs (33,63). Une étude récente a montré que l'injection de produit de contraste permettait, en conservant la même spécificité (98%), d'augmenter la sensibilité (63%), que l'acquisition soit réalisée au temps artériel pulmonaire ou au temps veineux (63). Dans notre étude, peu de d'examens TDM initiaux étaient réalisés avec injection de produit de contraste (29%), ce qui peut expliquer la faible incidence de ce signe par rapport à d'autres séries (50,53,54).

Les lésions cavitaires étaient présentes dans 24% des cas. Le signe du croissant aérique et la cavitation sont des signes tardifs d'API, apparaissant plusieurs jours à quelques semaines après les anomalies TDM initiales, avec la récupération de la neutropénie (24,38). Le signe du croissant aérique est causé par la rétraction du parenchyme nécrotique ou séquestre pulmonaire, séparé du parenchyme adjacent par l'infiltration neutrophilique lors de la résolution de la neutropénie (23,24,34,38,64,65). Bien que notre résultat soit cohérent avec d'autres séries (52,53), ceci peut suggérer que certains

examens TDM initiaux inclus aient pu être en réalité réalisés tardivement par rapport au début de l'infection.

Profil leucocytaire et présentation TDM

Les lésions du pattern broncho-invasif étaient plus fréquemment rencontrées que celles du pattern angio-invasif. Ces résultats sont concordants avec les résultats de Park et al. qui retrouvaient un pattern broncho-invasif plus fréquent chez les patients TOS non neutropéniques par rapport aux patients neutropéniques (51), suggérant le rôle du type d'immunosuppression dans la présentation TDM des APIs. Bien que ce résultat n'ait pas été retrouvé dans une étude ultérieure réalisée par la même équipe (52), une étude chez les patients hématologiques a mis en évidence un pattern broncho-invasif plus fréquent chez les patients transplantés de cellules souches hématopoïétiques et chez les patients dont le taux de leucocytes était supérieur à $100/\text{mm}^3$ d'une part, et un pattern angio-invasif plus fréquent chez les patients atteints de leucémie aiguë et chez les patients dont le taux de leucocytes était inférieur à $100/\text{mm}^3$ d'autre part (43). Ces données sont corroborées par des modèles expérimentaux animaux (66,67). En effet, chez les souris traitées par corticothérapie l'atteinte pulmonaire des APIs est une bronchiolite exsudative avec destruction des bronches et des alvéoles, alors que chez les souris traitées par chimiothérapie, peu de lésions bronchiolaires sont observées (67).

C'est l'altération de la fonction neutrophilique qui est classiquement imputée à l'apparition des lésions du pattern angio-invasif (44,47). Dans notre étude, aucun patient ne présentait de neutropénie $<0,5 \text{ G/l}$ ou de leucopénie avec un taux de leucocytes $<100/\text{mm}^3$. Pourtant des lésions du pattern angio-invasif étaient rencontrés chez 51% des patients, prenant en défaut les modèles histopathologiques classiques. Des études récentes ont mis en évidence le rôle protecteur des lymphocytes NK (Natural Killer) vis-à-vis des AIs(68–70). Des investigations complémentaires sont nécessaires pour déterminer leur implication dans le type de présentation TDM.

Facteurs pronostiques

Bien qu'il n'existe pas d'association significative entre pattern TDM et survie globale, cette dernière était moins élevée chez les patients présentant un pattern broncho-invasif par rapport à ceux présentant un pattern mixte ou angio-invasif. La survie globale était également moins élevée chez les patients présentant un pattern broncho-invasif ou mixte par rapport à ceux présentant un pattern angio-invasif, suggérant un moins bon pronostic en cas de présence de lésions du pattern broncho-invasif sur l'examen TDM initial. Ces résultats rejoignent ceux de Muñoz et al. trouvant un moins bon pronostic du pattern broncho-invasif par rapport au pattern angio-invasif chez les transplantés cardiaques (57). Nos résultats sont toutefois difficilement comparables à cette étude, car les populations étaient différentes : notre étude incluait en plus de transplantés cardiaques des transplantés rénaux, hépatiques et pulmonaires, et un nombre de patients par type d'organe transplanté sans doute trop faible pour obtenir des résultats significatifs. Pour ces raisons, d'autres investigations sont nécessaires pour déterminer si le pattern broncho-invasif est associé à un plus mauvais pronostic.

Parmi tous les signes TDM, seul le signe de l'hypodensité centrale était significativement plus fréquent chez les patients survivants que chez les patients décédés à 1 an. Peu d'études ont évalué la valeur pronostique des lésions TDM dans l'API (34,36,52,53,56,57). A notre connaissance, le signe de l'hypodensité centrale, signe du pattern angio-invasif, n'a jamais été décrit comme facteur de bon pronostic. Bien que des investigations complémentaires soient nécessaires compte tenu de la faible incidence de ce signe dans notre étude (17%), ce résultat paraît cohérent avec celui de Muñoz et al.(57), suggérant un meilleur pronostic en cas d'atteinte angio-invasive.

Pattern TDM selon le type d'organe transplanté

Alors que la différence n'était pas significative pour les lésions élémentaires, elle l'était entre pattern TDM et type d'organe transplanté. Le pattern TDM était plus fréquemment broncho-invasif chez les transplantés cardiaques, hépatiques et pulmonaires et plus fréquemment mixte chez les transplantés rénaux. A notre connaissance, aucune étude n'a mis en évidence de différence de présentation TDM des APIs chez les TOS en fonction du type d'organe. Ceci peut être dû à des protocoles d'immunosuppression différents

selon l'organe transplanté, mais également dépendre de facteurs cliniques ou biologiques inhérents à chaque organe, non analysés dans cette étude. Des investigations complémentaires sur de plus grandes populations de patients TOS pour chaque type d'organe paraissent donc nécessaires pour confirmer ce résultat.

Facteurs limitants et difficultés

Cette étude présentait plusieurs facteurs limitants. La principale était son caractère rétrospectif et monocentrique, qui en l'absence de prise en charge diagnostique standardisée réduisait le nombre de patients inclus.

L'inclusion des patients reposait sur la disponibilité d'un examen TDM thoracique initial réalisé à +/-7 jours de la positivité des prélèvements microbiologiques et de l'initiation du traitement antifongique. Elle ne reposait pas sur la date de début des symptômes, rarement disponible dans le dossier médical des patients, ce qui peut avoir été à l'origine d'un biais de recrutement. Ainsi, comme mentionné précédemment, les incidences du signe du halo, hautement transitoire, et des lésions cavitaires, d'apparition tardive, peuvent avoir été biaisées. Certains examens TDM initiaux inclus pouvaient avoir été réalisés jusqu'à 7 jours du début du traitement, posant le problème de l'interférence du traitement antifongique sur l'évolution des lésions. Pourtant, les traitements antifongiques ont peu de retentissement sur les signes TDM et sur le volume lésionnel la première semaine. En effet ce dernier présente fréquemment une augmentation paradoxale à 1 semaine du début du traitement antifongique (34,38,53,71).

Les co-infections bactériennes et virales étaient fréquentes et susceptibles d'avoir induit des lésions TDM que nous avons imputé à l'API(72–74). Les manifestations des infections pulmonaires à HSV sont caractérisées de façon prédominante par du verre dépoli multifocal, segmentaire ou sous-segmentaire, et dans une moindre mesure par de la condensation ; les micronodules centrolobulaires sont rares(74). Les lésions TDM des pneumopathies à CMV sont le verre dépoli, bilatéral et asymétrique, les micronodules centrolobulaires et la condensation ; des épaisissements septaux sont possibles(74). L'infection à EBV est caractérisée par des adénomégalies et plus rarement du verre dépoli diffus(74). L'infection à BKV se traduit le plus souvent par du verre dépoli(75). Dans les infections à mycobactéries atypiques, les lésions les plus fréquemment

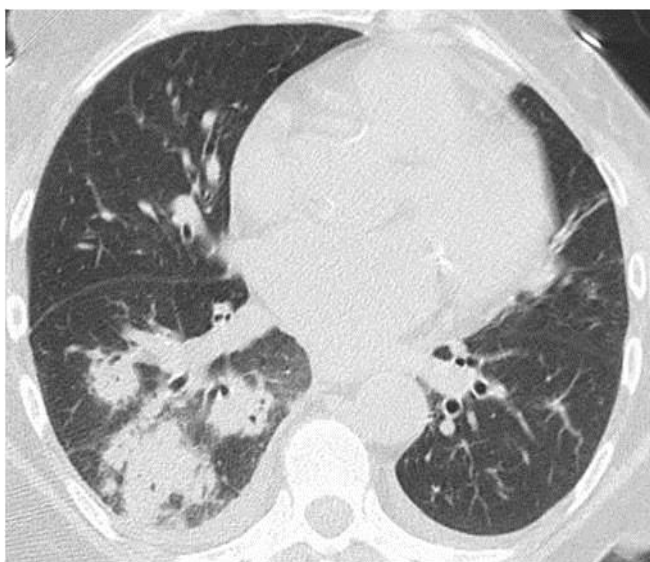
rencontrées sont la condensation, les micronodules centrolobulaires et la cavitation(72). CGP et BGN peuvent être responsables de condensation segmentaire ou lobaire dans le cadre de pneumopathies aiguës communautaires, mais également de bronchopneumopathies dans le cadre de pneumopathies d'inhalation ou de pneumopathies nosocomiales, se traduisant par de la condensation péribronchique, segmentaire, voire lobaire, un épaissement des parois bronchiques et des micronodules centrolobulaires avec distribution en arbre en bourgeons(73). Il reste cependant intéressant de noter qu'il existe une association entre pattern broncho-invasif et co-infections bactériennes (43).

Les définitions des patterns TDM angio-invasif et broncho-invasif varient selon les études (43,51,52,57), rendant les résultats difficilement comparables d'une étude à une autre et avec nos propres résultats. Le pattern angio-invasif était défini dans cette étude par la présence de nodules ou de masses, d'infarctus pulmonaire, du signe du halo, du signe de l'hypodensité centrale, du signe du croissant aérique et de cavités. Plusieurs études ne considèrent que les macro-nodules, de diamètre >1cm comme évocateurs d'API angio-invasive (39,50–53,62), alors que nous avons utilisé la définition des nodules du glossaire des termes de la Fleischner society (59), avec une taille comprise entre 3 et 30mm, ce qui peut avoir augmenté le nombre de patients présentant un pattern angio-invasif ou mixte dans notre étude. La différence entre masse et condensation n'est pas faite dans le glossaire de termes de la Fleischner Society (59), posant le problème de leur distinction et de leur inclusion dans cette étude dans des patterns différents. Les masses étaient considérées comme des nodules de taille >3cm et étaient incluses dans le pattern angio-invasif, alors que la condensation péri-bronchique était incluse dans le pattern broncho-invasif, que sa systématisation soit sous-segmentaire, segmentaire ou lobaire. La distinction entre les deux types de lésions reposait dans notre étude sur la systématisation bronchique, absente en cas de masse, présente en cas de condensation péribronchique. Cette dernière était incluse dans le pattern broncho-invasif sur la base d'études antérieures (48,52,60). L'inclusion de la condensation péribronchique dans le pattern broncho-invasif peut avoir faussement augmenté le nombre de patterns broncho-invasifs, en particulier si comme Bergeron et al. ne sont considérés que les micro-nodules et la distribution en arbre en bourgeons comme critères définissant ce pattern(43). De même, certains patients présentant un pattern angio-invasif peuvent avoir été classés par excès comme pattern

mixte sur la base de la présence de condensation. Toutefois, le pattern histopathologique de la condensation parenchymateuse dans les APIs est plutôt décrit chez les patients non neutropéniques (44,47). Par ailleurs, le nombre élevé de patients présentant des dilatations de bronches dans notre série, très souvent en association avec de la condensation péri-bronchique conforte notre position d'avoir inclus cette dernière dans le pattern broncho-invasif. Enfin, bien que la condensation soit un signe TDM décrit dans les séries hématologiques, elle pourrait traduire une composante broncho-invasive associée au classique pattern angio-invasif.

Chez certains patients, la distinction entre les différents types de lésions élémentaires était parfois ardue, notamment concernant les masses et les condensations comme mentionné précédemment, mais aussi concernant les nodules et la condensation péri-bronchique, cette dernière prenant parfois un aspect pseudo-nodulaire (Figure 17). Par ailleurs, la contiguïté anatomique des structures atteintes explique d'une part la difficulté parfois rencontrée à classer les lésions élémentaires et d'autre part l'association contiguë chez certains patients de lésions des patterns angio- et broncho-invasif.

Figure 17



Pattern mixte. Lésions contiguës dans le lobe inférieur droit associant condensations péri-bronchiques prenant un aspect nodulaire, avec signe du halo et dilatations de bronches intra-lésionnelles.

Outre le fait que la sensibilité du signe de l'hypodensité centrale soit augmentée par l'injection de produit de contraste, cette dernière au temps artériel pulmonaire peut mettre en évidence un signe de l'occlusion vasculaire. Ce signe correspond à l'occlusion d'un vaisseau en bordure d'une lésion dense, sans vaisseau décelable au centre ou en périphérie de la lésion, et est considéré comme étant indicateur d'angio-invasion (31). Il est plus sensible et spécifique d'IFI à champignon filamenteux que les autres signes classiquement décrits chez les patients présentant des hémopathies malignes (42,45). Selon une étude, il n'existerait pas de différence entre la prévalence du signe de l'occlusion vasculaire chez les patients immunodéprimés hématologiques et les patients immunodéprimés d'autres causes(76). D'autre part, contrairement au signe du halo, classiquement évocateur d'API, mais très transitoire, donc facilement raté (36), ce signe serait indépendant du moment de réalisation de l'examen TDM, et les traitements antifongiques n'influenceraient pas non plus ses performances diagnostiques (76). Trop peu d'examens TDM étaient réalisés avec injection de produit de contraste dans notre étude, a fortiori avec un protocole d'angio-TDM des artères pulmonaires, pour permettre d'analyser ce signe. Il reste à noter que l'angio-TDM des artères pulmonaires présente plusieurs limitations, incluant les artefacts de mouvement respiratoires, ainsi qu'une faible résolution pour les petites lésions (diamètre < 10-12 mm) et les lésions de topographie périphérique (42), raisons pour lesquelles elle est seulement recommandée dans les recommandations actuelles quand les lésions entourent de larges vaisseaux (22). Enfin, cet examen nécessite une irradiation supplémentaire et l'administration de produit de contraste iodé, posant un problème de néphroprotection chez des patients à la fonction rénale souvent altérée et sous traitements néphrotoxiques.

CONCLUSION

Le pattern broncho-invasif est plus fréquent que le pattern angio-invasif chez les patients TOS. Les deux patterns peuvent coexister (pattern mixte). Les dilatations de bronches, signe TDM peu décrit dans la littérature et faisant partie du pattern broncho-invasif sont particulièrement fréquentes chez les patients TOS. Le pattern TDM varie en fonction du type d'organe transplanté. Il est plus fréquemment broncho-invasif chez les transplantés cardiaques, hépatiques et pulmonaires, et mixte chez les transplantés rénaux. Le signe de l'hypodensité centrale est associé à la survie à un an. La connaissance des différents types de présentation TDM de l'API chez les patients TOS s'avère primordiale pour un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée.

Vu, le Président de Jury

[Signature]

Professeur Ph. OZAL
Service de Radiologie
Hôpital de RANGUEIL
1, Avenue Jean-Pouillart
TSA 30050
31069 TOULOUSE Cedex 9

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

18/09/18

[Signature]
E. SERRANO

ANNEXE

Résultats des séries descriptives publiées dans la littérature sur les aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients transplantés d'organes solides

Signe TDM	Park et al. 2008(50) (n=13)(%)	Park et al. 2010(51) (n=26)(%)	Park et al. 2011(52) ^g (n=50)(%)	Lim et al 2012(53) (n=46)(%)	Qin et al. 2012(54) (n=25)(%)
Nodules	12 (92) ^a	9 (35) ^b	29 (58) ^b	27 (59) ^b	16 (64)
Masses	12 (92) ^a	7 (27)	28 (56) ^h	33 (72) ^h	9 (36)
Condensation	1 (7)	8 (26) ^c	28 (56) ^h	33 (72) ^h	5 (20) ^l
Micronodules	NC	3 (12) ^d	12 (24)	NC	
Arbre en bourgeons	NC	NC	3 (6) ⁱ	NC	3 (12)
Dilatations de bronches et épaississement de paroi bronchique	NC	NC	5 (12)	NC	NC
Signe du halo	4 (31)	2 (8)	13 (26)	13 (28)	20 (80)
Infarctus	NC	NC	21 (42)	22 (48)	NC
Signe de l'hypodensité centrale	8 (61)	NC	3 (6)	14 (30)	17 (68)
Lésions cavitaires	5 (38)	0 (0)	13 (26)	13 (28)	17 (68)
Signe du croissant aérique	NC	0 (0)	2 (4)	1 (2)	5 (20)
Bronchogramme aérique	3	NC	NC	NC	3 (12)
Epanchement pleural	9 (23)	NC	21 (41)	NC	9 (36)
Verre dépoli	0 (0)	10 (38)	16 (31)	23 (50)	NC
Pattern angio-invasif	NC	9 (35) ^e	19 (38) ^j	NC	NC
Pattern broncho-invasif	NC	17 (65) ^f	2 (4) ^k	NC	NC

NC : non comptabilisé.

^a Pas de distinction dans le décompte des nodules et masses.

^b Macro-nodule (diamètre >1cm).

^c Condensation péribronchique.

^d Micronodules centrolobulaires.

^e Le pattern angio-invasif était défini comme la présence prédominante de macro-nodules, de masses, du signe du halo ou d'un signe du croissant aérique.

^f Le pattern broncho-invasif était défini comme la présence prédominance d'une distribution en arbre en bourgeons et de la condensation péribronchique.

^g Dans cette étude, le groupe de 50 patients transplantés non neutropéniques incluait 40 transplantés d'organes solides et 10 transplantés de cellules souches hématopoïétiques.

^h Il n'était pas fait de distinction entre condensation et masse.

ⁱ Lésions des voies aériennes distales hors micronodules incluant poumon mosaïque, piégeage aérique, arbre en bourgeons et condensations péribronchiques.

^j Le pattern était angio-invasif lorsqu'il existait 2 signes parmi les 3 suivants: 1.signe du halo, 2. infarctus pulmonaire, 3. signe de l'hypodensité centrale, cavité ou signe du croissant aérique.

^k Le pattern était broncho-invasif quand au moins 2 des 3 signes suivants étaient prédominants : 1. lésions des voies aériennes distales (poumon mosaïque, piégeage aérique, micronodules centrolobulaires, distribution en arbre en bourgeons, bronchiolectasies), 2. condensation péribronchique, 3. dilatations de bronches.

^l Condensations « patchy ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique. 2016.
2. Hirano T, Oka K, Takeuchi H, Sakurai E, Matsuno N, Tamaki T, et al. Clinical significance of glucocorticoid pharmacodynamics assessed by antilymphocyte action in kidney transplantation. Marked difference between prednisolone and methylprednisolone. *Transplantation*. mai 1994;57(9):1341- 8.
3. Dambrin C, Klupp J, Morris RE. Pharmacodynamics of immunosuppressive drugs. *Curr Opin Immunol*. 1 oct 2000;12(5):557- 62.
4. Kamar N, Glander P, Nolting J, Bohler T, Hambach P, Liefeldt L, et al. Pharmacodynamic Evaluation of the First Dose of Mycophenolate Mofetil Before Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 mai 2009;4(5):936- 42.
5. Vicari-Christensen M, Repper S, Basile S, Young D. Tacrolimus: Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics to Facilitate Practitioners' Understanding and Offer Strategies for Educating Patients and Promoting Adherence. *Prog Transplant*. sept 2009;19(3):277- 84.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Liu X, Ling Z, Li L, Ruan B. Invasive fungal infections in liver transplantation. *Int J Infect Dis*. 2011;15(5):e298- 304.

10. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol.* 2007;45(4):305- 20.
11. Shoham S, Marr KA. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Future Microbiol.* 2012;7(5):639- 55.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.pdf. *Clin Infect Dis.* 2005;9:41- 52.
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. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(3):278- 88.
17. 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.
18. 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.* août 2018;20(4):e12898.
19. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* mars 2003;17(1):113- 34.

20. 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.* 4 oct 2016;myw086.
21. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2008;46(12):1813- 21.
22. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2016;63(4):e1- 60.
23. Curtis AM, Smith GJW, Ravin CE. Air Crescent Sign of Invasive Aspergillosis. *Radiology.* oct 1979;133(1):17- 21.
24. Geftter WB, Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Cassileth PA, Miller WT. Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia. Limitations in the diagnostic utility of the air crescent sign. *Radiology.* déc 1985;157(3):605- 10.
25. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol.* janv 1997;15:139- 47.
26. Franquet T, Müller NL, Giménez A, Guembe P, de la Torre J, Bagué S. Spectrum of Pulmonary Aspergillosis: Histologic, Clinical, and Radiologic Findings. *RadioGraphics.* juill 2001;21(4):825- 37.
27. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol.* mai 2002;43(3):292- 8.
28. Kim K, Lee MH, Kim J, Lee KS, Kim SM, Jung MP, et al. Importance of open lung biopsy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in

patients with hematologic malignancies. *Am J Hematol.* oct 2002;71(2):75- 9.

29. Buckingham S, Hansell D. Aspergillus in the lung: diverse and coincident forms. *Eur Radiol.* 1 août 2003;13(8):1786- 800.
30. Franquet T, Giménez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. *Eur J Radiol.* août 2004;51(2):130- 8.
31. Sonnet S, Buitrago-Téllez CH, Tamm M, Christen S, Steinbrich W. Direct Detection of Angioinvasive Pulmonary Aspergillosis in Immunosuppressed Patients: Preliminary Results with High-Resolution 16-MDCT Angiography. *Am J Roentgenol.* mars 2005;184(3):746- 51.
32. Weisser M, Rausch C, Droll A, Simcock M, Sendi P, Steffen I, et al. Galactomannan Does Not Precede Major Signs on a Pulmonary Computerized Tomographic Scan Suggestive of Invasive Aspergillosis in Patients with Hematological Malignancies. *Clin Infect Dis.* 15 oct 2005;41(8):1143- 9.
33. Horger M, Einsele H, Schumacher U, Wehrmann M, Hebart H, Lengerke C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the “hypodense sign” on unenhanced CT. *Br J Radiol.* août 2005;78(932):697- 703.
34. Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, Einsele H, Vonthein R, Claussen C, et al. Long-Term CT Follow-Up in 40 Non-HIV Immunocompromised Patients with Invasive Pulmonary Aspergillosis: Kinetics of CT Morphology and Correlation with Clinical Findings and Outcome. *Am J Roentgenol.* août 2006;187:404- 13.
35. Busca A, Locatelli F, Barbui A, Limerutti G, Serra R, Libertucci D, et al. Usefulness of Sequential Aspergillus galactomannan Antigen Detection Combined With Early Radiologic Evaluation for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplant Proc.* juin 2006;38(5):1610- 3.
36. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis:

clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2007;44(3):373 - 9.

37. Brook O, Guralnik L, Hardak E, Oren I, Sprecher H, Zuckerman T, et al. Radiological findings of early invasive pulmonary aspergillosis in immune-compromised patients. *Hematol Oncol.* juin 2009;27(2):102 - 6.
38. Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: An useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *Eur J Radiol.* juin 2010;74(3):e172 - 5.
39. Milito MA, Kontoyiannis DP, Lewis RE, Liu P, Mawlawi OR, Truong MT, et al. Influence of host immunosuppression on CT findings in invasive pulmonary aspergillosis. *Med Mycol.* sept 2010;48(6):817 - 23.
40. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The Diagnostic Value of Halo and Reversed Halo Signs for Invasive Mold Infections in Compromised Hosts. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mai 2011;52(9):1144 - 55.
41. Schulze M, Vogel W, Spira D, Sauter A, Hetzel J, Horger M. Reduced Perfusion in Pulmonary Infiltrates of High-risk Hematologic Patients Is a Possible Discriminator of Pulmonary Angioinvasive Mycosis. *Acad Radiol.* juill 2012;19(7):842 - 50.
42. Stanzani M, Battista G, Sassi C, Lewis RE, Tolomelli G, Clissa C, et al. Computed Tomographic Pulmonary Angiography for Diagnosis of Invasive Mold Diseases in Patients With Hematological Malignancies. *Clin Infect Dis.* 1 mars 2012;54(5):610 - 6.
43. Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, de Bazelaire C, Chagnon K, Raffoux E, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood.* 23 févr 2012;119(8):1831 - 7.

44. Tochigi N, Okubo Y, Ando T, Wakayama M, Shinozaki M, Gocho K, et al. Histopathological Implications of *Aspergillus* Infection in Lung. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1- 8.
45. Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, Tolomelli G, Bazzocchi A, Cavo M, et al. High Resolution Computed Tomography Angiography Improves the Radiographic Diagnosis of Invasive Mold Disease in Patients With Hematological Malignancies. *Clin Infect Dis.* 1 juin 2015;60(11):1603- 10.
46. Henzler C, Henzler T, Buchheidt D, Nance JW, Weis CA, Vogelmann R, et al. Diagnostic Performance of Contrast Enhanced Pulmonary Computed Tomography Angiography for the Detection of Angioinvasive Pulmonary Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Sci Rep.* déc 2017;7(1).
47. Shibuya K, Ando T, Hasegawa C, Wakayama M, Hamatani S, Hatori T, et al. Pathophysiology of pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* juin 2004;10(3):138- 45.
48. Logan PM, Primack SL, Miller RR, Müller NL. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology.* nov 1994;193(2):383- 8.
49. Franquet T, Müller NL, Oikonomou A, Flint JD. *Aspergillus* infection of the airways: computed tomography and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* févr 2004;28(1):10- 6.
50. 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.* juin 2008;63(6):673- 80.
51. Park SY, Kim S-H, Choi S-H, Sung H, Kim M-N, Woo JH, et al. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients: Features of invasive pulmonary aspergillosis. *Transpl Infect Dis.* août 2010;12(4):309- 15.
52. 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.* déc 2011;63(6):447- 56.

53. 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.* déc 2012;67(12):1179- 86.
54. 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.* août 2012;85(1016):e429- 35.
55. 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.
56. Horger M, Hebart H, Einsele H, Lengerke C, Claussen CD, Vonthein R, et al. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome? *Eur J Radiol.* sept 2005;55(3):437- 44.
57. Muñoz P, Vena A, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Guinea J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: Two radiologic patterns with a different prognosis. *J Heart Lung Transplant.* oct 2014;33(10):1034- 40.
58. Farges C. Infections fongiques invasives à champignons filamenteux chez les patients transplantés d'organe solide au CHU de Toulouse de 2008 à 2016 [Thèse]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2018.
59. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McCloud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology.* mars 2008;246(3):697- 722.
60. Logan PM, Müller NL. High-resolution computed tomography and pathologic findings in pulmonary aspergillosis: a pictorial essay. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol.* déc 1996;47(6):444- 52.
61. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol.* mai 2005;43 Suppl 1:S147-154.
62. Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha G de M, Inoue C, Pasquini R, et al. Pulmonary infections after bone marrow

transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol.* sept 2005;185(3):608- 15.

63. Sassi C, Stanzani M, Lewis RE, Facchini G, Bazzocchi A, Cavo M, et al. The utility of contrast-enhanced hypodense sign for the diagnosis of pulmonary invasive mould disease in patients with haematological malignancies. *Br J Radiol.* mars 2018;91(1083):20170220.
64. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology.* déc 1985;157(3):611- 4.
65. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2001;19(1):253- 9.
66. Berenguer J, Allende MC, Lee JW, Garrett K, Lyman C, Ali NM, et al. Pathogenesis of pulmonary aspergillosis. Granulocytopenia versus cyclosporine and methylprednisolone-induced immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1995;152(3):1079- 86.
67. Balloy V, Huerre M, Latgé J-P, Chignard M. Differences in Patterns of Infection and Inflammation for Corticosteroid Treatment and Chemotherapy in Experimental Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Infect Immun.* janv 2005;73(1):494- 503.
68. Stuehler C, Kuenzli E, Jaeger VK, Baettig V, Ferracin F, Rajacic Z, et al. Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Association With Occurrence and Outcome of Invasive Aspergillosis. *J Infect Dis.* 15 sept 2015;212(6):959- 67.
69. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, San Juan R, Allende LM, Paz-Artal E, Aguado JM. Low Natural Cell Counts and Risk of Invasive Fungal Disease After Solid Organ Transplantation. *J Infect Dis.* 1 mars 2016;213(5):873- 4.
70. Schmidt S, Condorelli A, Koltze A, Lehrnbecher T. NK Cells and Their Role in Invasive Mold Infection. *J Fungi.* 19 mai 2017;3(2).

71. Vehreschild JJ, Heussel CP, Groll AH, Vehreschild MJGT, Silling G, Würthwein G, et al. Serial assessment of pulmonary lesion volume by computed tomography allows survival prediction in invasive pulmonary aspergillosis. *Eur Radiol*. août 2017;27(8):3275- 82.
72. Ellis SM. The spectrum of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection. *Eur Radiol Suppl*. 1 mars 2004;14(3):1- 1.
73. Beigelman-Aubry C, Godet C, Caumes E. Lung infections: The radiologist's perspective. *Diagn Interv Imaging*. juin 2012;93(6):431- 40.
74. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi S-H, Sung H, Do K-H. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *RadioGraphics*. mai 2018;38(3):719- 39.
75. Yoshimura A, Tsuji T, Kawaji Y, Hirakawa Y, Uchiyama H, Hiraoka N. BK virus pneumonia following stem cell transplantation against diffuse large B-cell lymphoma. *Respirol Case Rep*. 26 juin 2018;6(7).
76. Henzler C, Henzler T, Buchheidt D, Nance JW, Weis CA, Vogelmann R, et al. Diagnostic Performance of Contrast Enhanced Pulmonary Computed Tomography Angiography for the Detection of Angioinvasive Pulmonary Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Sci Rep*. 30 juin 2017;7.

Aspect et facteurs pronostiques tomodensitométriques initiaux des aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients transplantés d'organes solides

RESUME EN FRANÇAIS :

Les aspergilloses pulmonaires invasives (APIs) sont associées à une morbidité et une mortalité élevées parmi les patients transplantés d'organes solides (TOS). Peu de séries radiologiques sont publiées sur la survenue des APIs dans cette population.

Cette étude rétrospective décrit les caractéristiques tomodensitométriques (TDM) initiales des APIs survenues chez 41 patients TOS au CHU de Toulouse entre janvier 2008 et janvier 2015, suivis jusqu'en décembre 2016. Les signes les plus fréquents étaient la condensation (65%), les nodules (53%) et les dilatations de bronches (41%). Le pattern broncho-invasif était le plus fréquent (49%), suivi du pattern mixte (32%) puis du pattern angio-invasif (19%). Le pattern broncho-invasif était significativement plus fréquent chez les patients transplantés cardiaques (50%), hépatiques (50%), pulmonaires (83%) et le pattern mixte était significativement plus fréquent chez les transplantés rénaux (60%) ($p=0,04$). Le signe de l'hypodensité centrale était significativement plus fréquent chez les patients survivants à un an ($p=0,02$).

La connaissance de l'aspect TDM des APIs chez les patients TOS est primordiale pour permettre un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée

TITRE EN ANGLAIS : Initial CT findings in solid organ transplant patients with invasive pulmonary aspergillosis and their prognostic value

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Transplantation d'organe solide, *Aspergillus*, aspergillose invasive, aspergillose pulmonaire invasive, tomodensitométrie, TDM, scanner

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

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

Directeur de thèse : Dr Marion JAFFRO