



**HAL**  
open science

# Épidémiologie et facteurs de risques de bactériémie et de fongémies après transplantation hépatique au CHU Grenoble Alpes

Théophile Gerster

► **To cite this version:**

Théophile Gerster. Épidémiologie et facteurs de risques de bactériémie et de fongémies après transplantation hépatique au CHU Grenoble Alpes. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02986818

**HAL Id: dumas-02986818**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02986818>**

Submitted on 3 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine  
Pharmacie de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2019/2020

**EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES DE BACTERIEMIE ET DE  
FONGEMIE APRES TRANSPLANTATION HEPATIQUE AU CHU GRENOBLE  
ALPES**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

GERSTER Théophile

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 16/10/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr DECAENS Thomas

Membres :

Dr PAVESE ARCANGELA Patricia (directrice de thèse)

Dr BONADONA Agnès

Dr LANDELLE Caroline

Pr CHIRICA Mircea

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
**PR Ass.MG** : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
**MCF Ass.MG** : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## REMERCIEMENTS :

### *Au président du jury*

*A Monsieur le Professeur Thomas DECAENS*

Cher Thomas, merci pour ta sympathie naturelle et ta confiance dès les premiers jours de mon internat, pour ton aide et pour tes conseils précieux concernant mes choix de carrières. Je suis très fier de devenir prochainement ton chef de clinique d'hépatologie.

### *Aux membres du jury*

*A Madame le Docteur Patricia PAVESE ARCANGELA*

Chère Patricia, Merci pour tout ce que tu m'as appris et apporté. Merci pour ta bienveillance et ta confiance. J'ai trouvé chez toi la mentor que tout étudiant en médecine rêve un jour de rencontrer. Ton sens clinique et tes qualités humaines sont pour moi un exemple pour la suite de ma vie de médecin. Ça ne s'est malheureusement pas fait, mais j'aurais été très fier d'être assistant dans ton service. J'espère néanmoins que nous continuerons à travailler ensemble sous d'autres formes. Enfin merci pour ton aide précieuse et indispensable à la réalisation de ce travail de thèse.

*A Madame le Docteur Agnès BONADONA*

Agnès, une chose est sûre, c'est que grâce à ton enthousiasme et ton dynamisme, je me projette avec plaisir dans ces deux prochaines années de clinicat. J'ai hâte de continuer à grandir en tant que médecin et hépatologue à tes côtés. Merci pour ton aide, à ce travail de thèse, mais aussi à mes autres projets de recherche en cours.

*A Monsieur le Professeur Mircea CHIRICA*

Mircea, merci pour ton accessibilité, et pour tes précieux enseignements toujours dispensés avec beaucoup de simplicité et de modestie. Je suis très heureux de prochainement travailler avec toi dans le cadre de la transplantation hépatique. Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Merci également pour ton aide à mes autres projets de recherches.

*A Madame le Docteur Caroline LANDELLE*

Merci pour tout ce que j'ai pu apprendre grâce à vous pendant les staffs « hémocultures ». Merci d'avoir gentiment accepté de juger mon travail de thèse, en faisant partie de ce jury.

## *Au service d'Hépatogastro-Entérologie du CHUGA*

### *Aux médecins*

A Marie-Noëlle, pour ta confiance, ta bienveillance et ton empathie légendaire. A Vincent, pour votre sens clinique sans pareil, et pour m'avoir guidé sur la voie de la médecine universitaire. A Aurélie, pour ta présence et ton aide en toute circonstance et pour ta rigueur (les fameuses fessées) qui a fait de moi un meilleur médecin. A Thomas L, pour ce semestre génial passé aux avis, pour toutes les marrades passées et à venir (Oh putaing... Qu'est-ce que j'ai fait). A Victoire, pour tous nos week-ends d'astreintes, mais surtout pour ton éternelle bonne humeur. A Patrick, je mesure à chaque endoscopie, la chance que j'ai eu d'apprendre à vos côtés. A Pierre-Yves, pour tes conseils précieux et ton regard toujours affuté sur une endoscopie ou une imagerie. A Nicolas pour ta gentillesse et ta funk. A Mr Zarski, pour votre savoir encyclopédique de l'hépatologie, et pour votre aide précieuse à la finalisation de mes articles scientifiques. A Mr Bonaz, pour votre sympathie et votre bienveillance à mon égard. A Charlotte et Christelle, pour les années à venir qui je sais, se passeront bien à vos côtés.

### *Aux infirmier(e)s, aides soignant(e)s et secrétaires*

Merci pour tout ce que vous m'avez appris, que ce soit sur le plan médical, ou sur le plan humain. Merci pour tous ces moments de bonheurs, mais aussi tous ces moments souvent difficiles que j'ai pu surmonter avec et grâce à vous. Je suis très heureux de poursuivre ma vie de médecin avec vous, car je sais que nous formerons une équipe soudée !

Petite mention à Solange, à Yves (Le taulier), à Sylvie D, à Margaux M, Anne, Amélie et Cindy (mes râleuses préférées), à Sana (et ton rire quotidien), à Najet, Sandie, Jérémie, Framboise, Marion, Marine, Clara, Marie-Anne...

### *Aux assistant(e)s et chefs de cliniques*

A Justine, pour m'avoir transmis ta passion de l'hépatologie, pour ton amitié. A Camille, pour ta douceur et ta bienveillance. A Virginie, pour ta bonne humeur imperturbable. A Romain pour ton honnêteté et ta sympathie. A Bleuenn, pour ta gentillesse, ton dynamisme, et pour cette astreinte mémorable.

### *A mes co-internes*

A Baptiste (Hâte d'être ton co-assistant), Laurine, Loïc, Aude, Mélodie, Dysmas, Marion, Thomas, Olivier, Laetitia, Marion, Sophie, Juliette, Sylvain, Pauline, Alia, Fabien, Victoria, Clara, Mathilde, Justine, Léa (Mamène), merci pour tous ces bons moments passés pendant des stages pas toujours faciles. Si je garde un aussi bon souvenir de mon internat c'est principalement grâce à vous !

A Sabine, mon cher binôme, on a failli pousser jusqu'à devenir co-assistants au CHU (Quelle idée ?!), mais les hasards de la vie en ont décidé autrement. Tu vas être une chef exceptionnelle à Annecy, j'en suis sûr ! A très vite au bord du lac alors !



A Olivier, ma très grande gueule, quel bonheur d'avoir partagé cet internat avec toi. A défaut de te garder comme collègue, je suis très heureux de te garder comme ami encore un an sur Grenoble (Rendez-vous ensuite à Marseille ? à suivre...)

A Gaël, pour ce semestre génial passé aux avis avec toi, j'ai hâte d'être ton co-assistant, je ne vais pas m'ennuyer avec toi dans coin, j'en suis sûr !)

#### *Au service d'infectiologie du CHUGA*

##### *Aux médecins*

A Isabelle, pour ton cœur d'or et ton optimisme imperturbable. A Myriam pour ta bienveillance presque maternelle pour tes internes. A Olivier pour tous tes conseils et enseignements en infectiologie mais aussi en série TV. A Mr Brion pour votre vision de la vie comme d'une aventure sans fin. A Anne Laure pour ton humour et ton dynamisme.

##### *A mes co-internes*

A Loïc (Mon gros Mamène), Natacha, Antoine, Marie, pour ce semestre qui restera le meilleur de tout mon internat.

A Marion (ma Co-chef), pour ton amitié, ta bonne humeur et ton sourire en toute circonstance. Merci pour ton aide si précieuse à la réalisation de ce travail de thèse. A quand la prochaine session analyse multivariée au champagne ?

##### *Aux infirmier(e)s et aides soignant(e)s*

Merci à tous pour votre accueil et pour cette superbe ambiance quotidienne. Je me suis senti chez moi pendant 6 mois grâce à vous. Je vous souhaite tout le courage possible pour la suite de cette situation sanitaire, heureusement que vous êtes là pour nous !

Mention spéciale pour mon petit Jonathan devenu grand cadre ! A bientôt au 12eme pour discuter des hébergés de gastro...

#### *Au service de réanimation de Chambéry*

Merci à toute l'équipe pour ce super semestre. Vous faites un métier extraordinaire, et j'ai été très heureux de le vivre avec vous. Merci pour ces compétences acquises et cette autre façon de penser la médecine qui me servira toute ma vie.

Mention spéciale pour Yvonnick et Matteo, vous êtes des médecins mais aussi des personnes exceptionnelles et j'ai eu beaucoup de chance d'apprendre et de vivre mon métier à vos côtés durant ces quelques mois.

#### *Au service d'hépatogastro-entérologie de la Pitié Salpêtrière*

A Charlotte, merci pour ta douceur, ta sympathie et ton sens clinique affuté, merci pour tout ce que tu m'as appris. A Elodie pour ton dynamisme et pour toutes les marrades. A Marika et Philippe, pour tous vos enseignements précieux, et pour avoir alimenté ma passion pour l'hépatologie grave. A Dominique, pour m'avoir fait confiance et m'avoir accueilli dans votre

service, merci pour ces visites si enrichissantes mais aussi pour tous vos conseils précieux concernant ma carrière. A Alessandra, Filomena, et Maxime pour m'avoir transmis votre passion de l'hépatologie, si je veux poursuivre dans la transplantation hépatique, c'est en grande partie grâce à vous. Merci à tout le reste de l'équipe, Sara, Clémence, Jean Baptiste, Solène, Pascal, Aline, Christiane, Jeremy pour ce semestre mémorable, au sein de ce service incroyable. J'ai tellement appris auprès de vous tous, que ce soit à l'USI (mon rêve d'hépatologue), en transplantation, mais aussi dans les autres unités ou j'ai eu beaucoup de plaisir à remplacer.

#### *Au service d'hépto-gastro-entérologie de Sallanches*

A Nadia, pour ta résilience malgré les difficultés, pour tous tes précieux conseils et enseignements. A Hedi, pour ta tendresse, ta gentillesse sans limite, tu es un exemple à suivre pour tout jeune médecin, en tout cas tu l'as été pour moi. Merci à tout le reste de l'équipe pour m'avoir accueilli alors que je sortais de l'œuf, et pour continuer à m'accueillir chaleureusement quand je viens remplacer. Mention spéciale à Morgane et Cyrielle les meilleurs secrétaires que j'ai croisés, et à toute la team des infirmières d'endoscopie pour votre patience, et votre bienveillance.

#### *A mes amis*

A mon Paulo, 17 ans maintenant que l'on se connaît, plus qu'un ami, tu es un frère. Tu as toujours su me donner confiance en moi et tout particulièrement durant ces deux années de P1, ou tu m'as poussé à me dépasser. A l'époque notre duo était plutôt connu pour les vendredi et samedi soir festif que pour le bachotage, comme quoi... Merci pour ton amitié, ton humour, ta générosité. Reste comme tu es !

A mon Poultok, mention spéciale pour toi mon coach de D4. Sans ton aide, ton implication, et ta générosité, je ne serais probablement pas le médecin que je suis maintenant. Alors à jamais merci ! Merci d'être également un ami si fidèle, je sais qu'on n'a pas fini de se faire des souvenirs ensemble !

A Lucas, pour ces dimanches soir d'embuscade, pour le trépied, pour cette magnifique aventure balinaise. A Pierre-Quentin pour tous ces trajets en 205, pour toutes ces fins de soirée chez moi, pour le trépied bi' sur'. A Henri pour toutes ces révisions à Montbressieux, Mingot, et l'Escalet qui m'ont apporté des rattrapages mais surtout des souvenirs pour la vie. A Katsuya, pour le QG de la rue Mu', pour la cuche, pour nos passions communes. A Louis XVI, pour la fierté d'avoir été ton témoin, pour ton cuir et tes boucles. A Pierre, brbrbBR OU AH, pour ta tendresse, et ton cœur d'or. A PC, pour ces fameuses révisions aux jumelles, pour ton fairplay légendaire. Au GuiTok, pour cette soirée à Montenaille, pour ton rire, dommage que tu n'aimes pas trop faire la fête... A Bi, pour les vendredis soir au « 3 coups », pour les aprèm' piscine à Asnières, pour ta générosité. A Thomas, pour ton amitié malgré les années et la distance. A Benj, pour tous les fous rires, pour Dany Bird. A mon Val, pour toute cette adolescence partagée avec toi, pour cette amitié si spéciale qui résiste aux années. A JB pour les calins, le canap vert, et les agneaux d'Ecosse. A

Laaaauuurreeeee, pour la cure, la péniche et tous ces moments privilégiés avec toi. A Justine, pour les poses clopes veilles de partielles, pour m'avoir fait connaître l'amour de ma vie, pour ton sens de la fête. A Alizée pour ton sourire, et ta narcolepsie si drôle. A Laure C pour ton côté trop dark, pour ta gentillesse sans limite. A Soline, pour tous ces fous rires avec toi, pour ta fidélité malgré la distance. A Chloé, pour ton exubérance, ne change jamais ! A Marie, pour ta douceur et ta tendresse. A Mathilde A, pour ces superbes moments à HK. A Giovanni, pour notre relation gémellaire. A Claire pour ton franc parler légendaire. A Mathilde O, pour les soirées roof-top à venir dans votre château. A Mathieu et Anna, mes mamènes du tiéquar. A Clément, mon père siffleur. A Antoine, le bibliothécaire. A Paul B, pour ces moments de partage passés et à venir. A Manon, pour ce super premier semestre à Sallanches.

### *A ma famille*

A ma petite maman Géraldine, pour l'amour que tu nous as donné sans limite, pour ta résilience exemplaire face aux difficultés de la vie, pour ton soutien sans faille, pour avoir toujours cru en tes fils notamment en moi car ce n'était pas gagné... Merci de m'avoir transmis ta passion pour la biologie, et ton esprit scientifique. Je suis très fier de t'avoir pour maman. Je t'aime fort

A mon petit papa François, pour ta tendresse, pour toutes les belles valeurs que tu as su nous transmettre. Merci d'avoir vécu ton inquiétude discrètement vis-à-vis de ma scolarité, en me faisant confiance, alors que ça ne devait pas être facile tous les jours. Merci à Céline et à toi pour ces 6 mois géniaux que j'ai passé chez vous pendant mon stage Parisien puis mon master. Je t'aime fort.

A Arthur et Philibert, pour cette enfance si heureuse passée à vos côtés, pour ces purs moments de bonheurs à chaque fois qu'on est tous ensemble. Pour votre soutien, votre écoute, votre confiance, et pour être ce que vous êtes, ne changez jamais ! A Denis et Samira, merci de prendre aussi soin de mes frères, merci pour tous ces bons moments passés et à venir avec vous dans notre grande famille. A Héloïse ma petite merveille.

A Adrien et Matthieu, mes très grands frères, merci pour votre tendresse, pour tous ces supers week-ends passés et à venir avec vous et vos magnifiques familles. A tous mes petits neveux, mes petites nièces et à Joaquim mon si adorable filleul.

A Pierre, Eugénie, Hortense, et Ambroise, mes tous petits frères et sœurs, quelle chance et quel bonheur d'avoir pu vous voir grandir. Merci pour ces 6 mois merveilleux passés à vos côtés pendant mon stage parisien. Merci de me faire autant rire à chaque fois que je vous vois. Restez comme vous êtes, vous êtes tous géniaux.

A ma cousine chérie Margaux, pour tous ces moments partagés de notre enfance, pour ces trajets en Toyo jusqu'aux amphis de P1, pour cette ponctualité que nous avons cultivé ensemble durant ces mêmes années, pour notre réussite à tous les deux, parce que merde, on n'est quand même pas plus cons que les autres !

A ma belle-famille, Mamie, Christine, Jean-Yves, Marie, Louis, Jeanne et Alexandre, merci de m'avoir accueilli chaleureusement dans votre si belle famille. Merci pour votre amour, pour votre tendresse, pour votre soutien. Je suis très heureux de faire partie de votre famille, et de partager autant de moments privilégiés avec vous. A Ambre et Come, les petits amours.

A mon amour, Aude, pour ton soutien sans faille, pour tout l'amour que tu me donnes sans limite avec ton cœur d'or. Pour ce que tu es, une femme exceptionnelle, dont je suis tellement admiratif et fier. Je mesure chaque jour la chance que j'ai eu de croiser ta route il y a maintenant plus de 10 ans, et de partager ta vie depuis plus de 8 ans. Merci d'avoir fait de moi l'homme que je suis, un homme plein, heureux, ton mari. Je t'aime plus que tout.

A Roger, Yvonne, et Jacqueline, pour votre amour tendre de grands parents.

A mon oncle Philippe et mon grand-père Bernard, vous qui êtes partis trop tôt. J'ai eu la chance de vous connaître quand j'étais enfant, j'aurais aimé vous connaître en tant qu'adulte. Merci d'avoir été de si belles personnes, et de m'avoir inconsciemment guidé vers cette spécialité que j'aime tant.

## SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>13</b>
	<b>Population de l'étude</b> .....	<b>13</b>
	<b>Patients</b> .....	<b>13</b>
	<b>Définitions</b> .....	<b>13</b>
	<b>Variables</b> .....	<b>14</b>
	<b>Objectifs</b> .....	<b>15</b>
	<b>Éthique</b> .....	<b>15</b>
	<b>Méthodes statistiques</b> .....	<b>16</b>
	<b>Prophylaxie anti-infectieuse</b> .....	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>17</b>
	<b>Population</b> .....	<b>17</b>
	<b>Bactériémies et fongémies</b> .....	<b>17</b>
	<b>Donneur</b> .....	<b>19</b>
	<b>Impact</b> .....	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>REFERENCES</b> .....	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>RESUME EN FRANÇAIS</b> .....	<b>33</b>
<b>8</b>	<b>RESUME EN ANGLAIS</b> .....	<b>34</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>35</b>
<b>10</b>	<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>36</b>

### **Abréviations :**

CHUGA : CHU Grenoble Alpes

BHRe, : Bactérie Hautement Résistante émergente

BLSE : Béta-lactamase à spectre élargie

BMR : Bactérie multi-résistante

CMV : Cytomégalovirus

DRI : Donor Risk Index

CHC : Carcinome hépatocellulaire

NASH : Stéatohépatite non alcoolique

AH : Artère hépatique

IMC : Index de masse corporelle

GP : Gram Positif

GN : Gram négatif

IQR : Intervalle interquartile

CI : Confidence Interval

## 1 INTRODUCTION :

La transplantation hépatique est actuellement le traitement de référence de l'insuffisance hépatique sévère non réversible. Depuis la première greffe hépatique réalisée en 1963, il est indéniable que les progrès ont été considérables tant sur le plan technique que sur l'encadrement médical du patient avant et après la transplantation. Ceci est particulièrement vrai pour les complications post-opératoires précoces ou tardives. Malgré cela, la transplantation hépatique s'accompagne encore actuellement d'une mortalité d'environ 10% à un an et de complications post-opératoires multiples [1]. Au sein des complications post-greffes, l'infection bactérienne, virale, ou fongique est de loin la plus fréquente, ainsi que la première cause de mortalité [2–4]. La bactériémie est la forme la plus grave de ces complications infectieuses, avec une mortalité rapportée de 10 à 59% [5,6]. C'est une complication également très fréquente qui survient chez 19 à 40% des patients transplantés hépatiques [7]. Des données sont disponibles à ce sujet dans la littérature, avec plusieurs études réalisées aux États Unis et en Asie, mais peu réalisées en Europe notamment en France [7–10,12–16]. Dans ces études, des facteurs de risques de ces bactériémies ont été identifiées. Une méta-analyse chinoise récente a notamment mis en évidence des facteurs risques indépendants de survenue bactériémie et de fongémie tels qu'un score de MELD élevé, un score de Child Pugh à C en pré-transplantation, la survenue de complications biliaires post-opératoires, le rejet, la re-transplantation, ou encore la nécessité d'hémodialyse en post-greffe [12]. Cependant ces facteurs de risques restent dépendants des pratiques nationales et locales de réalisation chirurgicale de la greffe hépatique, mais également de la prise en charge médicale encadrant ce geste. En France, la seule étude portant sur le sujet, datant de 2010, a permis la description épidémiologique d'une cohorte mono-centrique de 704 patients, mais pas l'identification de facteurs de risques.

Notre étude a eu pour objectifs, de décrire une série de bactériémies et de fongémies survenues au décours d'une transplantation hépatique au CHU Grenoble Alpes (CHUGA), afin d'identifier des facteurs de risques, et d'évaluer l'impact de ces événements.

## **2 PATIENTS ET METHODES**

### **Population de l'étude**

Nous avons conduit une étude cas-témoins mono-centrique au sein d'une population de patients, transplantés hépatiques, et hospitalisés au CHUGA (France) entre le 1<sup>er</sup> Juin 1995 et le 1<sup>er</sup> Avril 2019. Le CHUGA est un hôpital universitaire de niveau 3 situé dans le département de l'Isère. Il est doté de 2133 lits d'hospitalisation. En moyenne 50 transplantations hépatiques y sont réalisées chaque année (Agence de Biomédecine).

### **Patients**

Les cas ont été définis comme étant des patients transplantés hépatiques au CHU Grenoble Alpes, âgés de plus de 18 ans, ayant présenté au moins un épisode de bactériémie ou de fongémie au cours d'une hospitalisation au CHUGA durant la période de l'étude. Les contrôles ont été définis comme étant des patients transplantés hépatiques au CHUGA, âgés de plus de 18 ans, n'ayant pas présenté de bactériémie ou de fongémie au cours d'une hospitalisation au CHUGA durant la période de l'étude. La liste des cas éligibles a été obtenue par croisement de la base de données de surveillance des bactériémies mise à jour par le service de bactériologie, avec la liste des patients transplantés hépatiques suivis dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHUGA. La liste des contrôles éligibles a été obtenue à partir de la liste des patients transplantés hépatiques suivis par le service d'hépatogastro-entérologie du CHUGA. Les témoins ont été sélectionnés de manière aléatoire, par ordre alphabétique dans cette liste. Un ratio de 2 témoins pour 1 cas a été défini de manière empirique en amont du recueil de données. L'ensemble des patients inclus, cas et témoins, avait bénéficié d'une greffe hépatique à partir de donneurs décédés.

### **Définitions**

Le diagnostic de bactériémie et de fongémie était retenu lorsqu'au moins un flacon d'hémoculture était positif. Toutes les hémocultures positives ont été évaluées. Les bactériémies et fongémies à un germe commensal de la peau, étaient classées en « significatives » si au moins deux hémocultures étaient positives au même germe, et cela en présence de signes cliniques compatibles, sinon elles étaient classées en « contaminations ». Plusieurs hémocultures positives à un même germe chez un même patient constituaient un seul épisode de bactériémie ou de fongémie si les hémocultures positives n'étaient pas séparées par un délai de plus de 7 jours. Dans

notre centre, toutes les bactériémies et les fongémies sont quotidiennement enregistrées dans une base de données de surveillance grâce à une collaboration des services de Bactériologie, de Maladies Infectieuses, et d'Hygiène Hospitalière. Le type d'infection à l'origine de l'épisode de bactériémie ou de fongémie était déterminé sur la base de critères cliniques et/ou sur la mise en évidence du même pathogène sur un site cliniquement relevant. Quand aucune infection sous-jacente n'avait pu être mise en évidence, l'origine de la bactériémie ou de la fongémie était classée comme « inconnue ». Une infection de cathéter était retenue, lorsque le délai de positivité était  $\geq$  2 heures entre l'hémoculture prélevée sur le cathéter et celle prélevée en périphérie, ou lorsque le cathéter était positif en culture au même pathogène que l'hémoculture.

## **Variables**

Nous avons collecté les variables suivantes depuis les dossiers médicaux personnels des patients au CHU Grenoble Alpes :

- 1) Variables démographiques : date de naissance, sexe, poids, taille, index de masse corporelle (IMC), date de la transplantation, date du décès.
- 2) Comorbidités : étiologie de la maladie hépatique conduisant à la greffe, sévérité de la maladie hépatique conduisant à la greffe (Score de CHILD-PUGH, Score de MELD, présence d'un CHC associé), autres comorbidités (antécédent de diabète en pré-transplantation, albuminémie en pré-transplantation)
- 3) Variables microbiologiques : portage d'une bactérie multi-résistante (BMR) avant transplantation (Bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE), présence d'un mismatch sérologique à cytomégalovirus (CMV) donneur/receveur, présence d'une infection du liquide de transport du greffon
- 4) Variables concernant la transplantation : durée d'hospitalisation en réanimation avant la greffe, durée d'hospitalisation en réanimation après la greffe, durée d'hospitalisation totale après la greffe, durée d'implantation d'une voie d'abord veineuse centrale ou d'un cathéter artériel, complication post-opératoire spécifique à la greffe hépatique (thrombose vasculaire hépatique veineuse ou artérielle, sténose vasculaire hépatique veineuse ou artérielle, anévrysme et/ou rupture de l'artère hépatique (AH), fuite biliaire, sténose biliaire, ischémie hépatique, rejet du greffon), anastomose bilio-digestive, hémodialyse en post-transplantation, retransplantation, infection à CMV post-transplantation (réactivation CMV, primo-infection CMV), temps d'ischémie hépatique froide peropératoire, temps



d'ischémie hépatique chaude per-opératoire, lésions histologiques du greffon à J0 (stéatose, ischémie froide, ischémie chaude )

- 5) Variables concernant la bactériémie et/ou la fongémie pour les cas : date de survenue, germe identifié, origine du prélèvement sanguin positif (périphérique, cathéter veineux central, périphérique, chambre implantable, cathéter artériel, cathéter de dialyse), contexte clinique/type d'infection identifiée par le clinicien lors de la survenue de la bactériémie ou de la fongémie

Nous avons collecté les variables suivantes au sein du registre officiel de l'Agence de Biomédecine, des patients transplantés hépatiques en France :

- 1) Variables concernant le donneur : Donor Risk Index (DRI), Classification de Maastricht
- 2) Variables concernant le type de greffe : greffe dérogoaire (VHB, VHC), type de greffe (Orthotopique, Domino)

## **Objectifs**

L'objectif principal de notre étude était de déterminer les facteurs de risques de bactériémie et de fongémies après transplantation hépatique, en réalisant une étude cas-témoins mono-centrique au CHU Grenoble Alpes.

Nos objectifs secondaires étaient 1) la description épidémiologique des épisodes de bactériémies et de fongémie chez les patients transplantés hépatiques suivis au CHU Grenoble alpes 2) la description de l'impact de la survenue d'une bactériémie chez le patient transplanté hépatique.

## **Éthique**

Notre étude a été réalisée en accord avec les standards éthiques établis par la Déclaration d'Helsinki de 1964, et selon la Loi Jardé et la méthodologie MR04.

## **Méthodes statistiques**

Concernant l'analyse descriptive des données :

- 1) Pour les variables continues, nous avons utilisé la moyenne avec son écart-type ou la médiane avec intervalle interquartile (IQR)
- 2) Pour les variables catégorielles, nous avons utilisé les nombres absolus avec leurs pourcentages correspondants.

Concernant l'analyse univariée des données :

- 1) Pour les variables continues, nous avons utilisé le Test T de Student (Loi normale) ou le Test U de Mann-Whitney U test.
- 2) Pour les variables catégorielles, nous avons utilisé le Test de Fisher ou le Test du Chi<sup>2</sup>.

Concernant l'analyse multivariée des données, nous avons sélectionné toutes les variables avec une valeur de  $p < 0.1$  en analyse univariée.

Les résultats ont été exprimés en Odds Ratio bruts pour l'analyse univariée et en Odds Ratio ajustés pour l'analyse multivariée, avec leurs intervalles de confiance à 95% (95% CI). Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été réalisées par MLM en utilisant RStudio© (Version 1.2.5042).

## **Prophylaxie anti-infectieuse**

L'ensemble des patients inclus ont bénéficié d'une antibioprofylaxie pendant et au décours de la transplantation hépatique. La posologie des anti-infectieux était systématiquement adaptée à la fonction rénale du patient et à son IMC. Les patients non connus comme porteur de BMR recevaient 4 g de Piperacilline-Tazobactam à l'induction anesthésique, reconduits toutes les 8 heures pendant 48 heures. En cas d'allergie aux Bétalactamines les patients recevaient 1 g d'Aztreonam à l'induction anesthésique, reconduit toutes les 8 h pendant 48 h. Les patients connus comme porteur d'un germe BLSE recevaient 1 g de Meropenem à l'induction anesthésique, reconduit toutes les 8 heures pendant 48 heures. Les patients porteurs connue d'une BHRé bénéficiaient d'un protocole spécifique à leur situation en accord avec les recommandations des infectiologues. Aucune prophylaxie antifongique n'était administrée de manière systématique.

### 3 RESULTATS

#### Population

207 patients ont été inclus dont 165 hommes (79,7%) et 42 femmes (20,3%), avec un âge moyen de 56 (+/-9,3) ans au moment de la greffe. Le score de CHILD PUGH moyen était de 9,5 (+/- 2,7) et le score de MELD moyen était de 19,1 (+/- 7,9). La principale indication de greffe était la cirrhose liée à l'alcool à 47,8% (n=99), suivie par la cirrhose virale VHC à 20,3% (n=42), puis par la stéatohépatite non alcoolique (NASH) à 9,7% (n=20), (Tableau I). Au moment de la greffe, 80 patients (38,6%) avaient compliqué leur hépatopathie d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). Après transplantation, 13 patients (6,3%) sont décédés, avec un délai de décès moyen post-greffe de 81,8 mois. Seuls 14 patients (6,7%) étaient hospitalisés en réanimation en amont de la transplantation avec un séjour moyen pré-greffe de 6,1 (+/- 4,5) jours. Le séjour moyen en réanimation après la greffe était de 10,8 (+/- 10,7) jours. La durée d'hospitalisation totale moyenne post-greffe était de 33,2 (+/- 22,3) jours.

#### Bactériémies et fongémies

Sur les 207 patient inclus, 69 étaient des cas et 138 des témoins. Les 69 cas ont présenté un total de 151 épisodes de bactériémies et 7 épisodes de fongémies. Le délai médian de survenue du premier épisode de bactériémie ou de fongémie était de 48 jours (IQR15-3417), alors que le délai moyen était de 388,7 jours (+/- 767,4). Il y avait 71 bactériémies à Gram Positif (44,9%) et 80 bactériémies à Gram Négatif (50,6%). *Enterococcus faecium* était le pathogène Gram positif le plus fréquent (14,6%, n=23), et *Escherichia coli* le pathogène Gram négatif le plus fréquent (19%, n=30). Des levures étaient isolées dans 4,4% (n=7) de ces épisodes, et elles appartenaient toutes au genre *Candida spp.*, avec une prédominance de *Candida albicans* (n=5/7) (Tableau II). Des germes exprimant une BLSE, ont été isolés au cours de 9 épisodes de bactériémies, dont *Klebsiella pneumoniae* impliquée dans 7 cas, et *Escherichia coli* impliquée dans 2 cas. On retrouvait deux épisodes de bactériémies à BHRe, *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine. Nous avons aussi analysé la répartition des germes impliqués en fonction du délai post transplantation, avec 3 périodes : précoce (<1 mois) ; intermédiaire (1-3 mois) ; tardive (>3 mois). La majorité des épisodes de bactériémies et de fongémies ont été identifiées au cours de la période tardive avec 81 épisodes (51,3%). Durant la période précoce, les bactéries Gram Positives étaient prédominantes (66,7% des cas), avec une majorité de staphylocoques (36,4 %, n= 12) (Figure 1). Les infections de voies d'abord constituaient l'étiologie la plus fréquente (21,2 % ; n=7) (Figure 2) Durant la

période intermédiaire, les bactéries Gram Négatives étaient prédominantes (59,1% des cas), avec une majorité d'entérobactéries du groupe 3 (18,2 %, n= 8). Les infections biliaires constituaient l'étiologie la plus fréquente (38,6% ; n=7) pour cette période. On retrouvait notamment des infections en lien avec une fuite biliaire (biliome et péritonite biliaire) (36,3% ; n=16). Enfin durant la période tardive, les bactéries Gram Négatives étaient prédominantes (56,8% des cas), avec une majorité d'entérobactéries du groupe 2 (25,9%, n= 21), en rapport le plus souvent avec des abcès hépatiques (35,8 ; n=29). Les infections d'origine digestive étaient prédominantes à 62,6 % (n=99), suivis par les infections de cathéter à 15,2% (n=24). Le type d'infection à l'origine du plus grand nombre d'épisodes de bactériémies étaient les abcès hépatiques (n=39, 24,7%). Les épisodes considérés comme des contamination étaient relativement faible (n=3, 1,9%). Une origine infectieuse n'a pas pu être identifié pour 15 épisodes (9,4 %) (tableau III).

## **Complications**

128 patients (62,4%) ont présenté au moins une complication post-opératoire. Le délai médian de survenue de la première complication post-greffe était de 41,5 jours (IQR 0-3687), alors que le délai moyen était de 236,9 jours (+/-551,4). La complication la plus fréquente était la sténose biliaire puisque 32,9 % des patients (n=68) ont présenté au moins une fois cette complication. Selon la période de post-transplantation, les complications différaient, avec une prédominance des fuites biliaires (n=26) durant la période précoce, alors que les sténoses biliaires étaient les complications les plus fréquentes durant la période intermédiaire (n=12), mais aussi durant la période tardive (n=50) (Tableau IV).

## **Facteurs de risques**

En analyse univariée (Tableau V), les facteurs de risques de bactériémies et de fongémies suivants étaient significatifs : score de MELD > 25 (OR 2,63 ; IC 1,35-5,14), encéphalopathie hépatique clinique (OR 2,23 ; IC 1,23-4,05), ascite réfractaire (OR 2,04 ; IC 1,13-3,66), séjour en réanimation post-greffe > 15 jours (OR 3,56 ; IC 1,69-7,47), séjour d'hospitalisation post-greffe > 30 jours (OR 2,53 ; IC 1,39-4,60), survenue d'au moins une complication post-greffe (OR 3,71 ; IC 1,7-7,4), survenue d'au moins un épisode de fuite biliaire (OR 4,66 ; IC 2,25-9,64), re-transplantation (OR 3,46 ; IC 1,09-11,02) ; recours à la dialyse post-greffe (OR 3,37 ; IC 1,57-7,23). Les facteurs de survenue de bactériémies et de fongémies suivants étaient protecteurs : ascite

non réfractaire (OR 0,35 ; IC 0,17-0,72) ; taux de prothrombine > 50 % (OR 0,43 ; IC 0,23-0,81), séjour en réanimation post-greffe de 5 à 15 jours (OR 0,40 ; IC 0,22-0,75), séjour d'hospitalisation post-greffe de 15 à 30 jours (OR 0,47 ; IC 0,26-0,85), temps d'ischémie froide < 600 minutes (OR 0,21 ; IC 0,02-0,97).

En analyse multivariée (Tableau VI), nous avons identifié deux facteurs de risques indépendants de bactériémies et de fongémies : survenue d'au moins un épisode de fuite biliaire post-greffe ( $p = 0,0049$  ; OR 3,86 ; IC 1,51-9,92), re-transplantation ( $p = 0,0123$  ; OR 9,62 ; IC 1,47-62,63). Nous avons également identifié deux facteurs protecteurs indépendants : taux de prothrombine > 50 % avant la greffe ( $p = 0,0018$  ; OR 0,22 ; IC 0,08-0,57), ascite non réfractaire avant la greffe ( $p = 0,0123$  ; OR 0,22 ; IC 0,07-0,71)

### **Donneur**

Les facteurs liés au donneur ne semblaient pas avoir d'impact significatif sur la survenue de bactériémies ou de fongémies. Le DRI ne différait pas significativement entre les cas (1,69 +/- 0,39) et les témoins (1,60 +/- 0,41) ( $p = 0,29$ ). Sur le plan viral, la fréquence d'un mismatch CMV n'était pas significativement différente entre les deux groupes (cas 49,3% ; témoins 37,2% ;  $p = 0,1316$ ).

### **Impact**

Il n'y avait pas de différence significative de taux de mortalité entre cas (4,3%) et témoins (7,2%) ( $p=0,5505$ ), ou de délai de survenue du décès entre cas (72 +/- 37,6 jours) et témoins (78 +/- 41,3 jours) ( $p = 0,8252$ ). La survenue de bactériémies ou de fongémies avait par contre un impact sur les durées de séjours post-greffe (Figure 3). En effet le séjour moyen en réanimation en post-greffe était significativement plus long chez les cas (13,6 +/- 14,3 jours) que chez les témoins (9,4 +/- 7,9 jours) ( $p = 0,0271$ ). La durée moyenne d'hospitalisation totale post-greffe était également significativement plus longue chez les cas (43 +/- 29,7 jours) que chez les témoins (28,1 +/- 15,1 jours) ( $p=0,0001$ ). Les taux de survie des deux groupes ne présentaient pas de différence significative ( $p = 0,8708$ ) (Figure 4).

## 4 DISCUSSION

Les résultats de notre étude étaient concordants avec les données de la littérature en confirmant les facteurs de risques connus que sont, la re-transplantation, et la survenue d'une complication biliaire telle que la fuite anastomotique [12]. La répartition des germes et la description clinique étaient moins classiques [13]. Enfin cette étude a permis l'identification de deux facteurs protecteurs indépendants non connus, la présence d'une ascite non réfractaire, et un taux de prothrombine > 50 %.

Dans notre étude les patients transplantés hépatiques présentaient des épisodes de bactériémies et de fongémies de manière plus tardive par rapport à ce qui est décrit dans la littérature. Dans de nombreuses études, la majorité des bactériémies et fongémies survenaient au cours du premier mois post-transplantation [13–15]. Dans notre étude, le délai médian de survenue de la première bactériémie était de 48 jours (IQR 15-3417), et la majorité des épisodes de bactériémies et de fongémies survenaient après 1 mois (79,1 % ; n=125). Cela peut être en partie expliqué par la durée de suivi relativement longue de notre étude, avec un suivi médian de 7,1 ans par patient (IQR 1,3 - 25,1), contrairement à la majorité des études portant sur le sujet, qui se sont intéressés seulement aux premières années post-greffe [14,15].

Dans la littérature, les pathogènes impliqués dans ces infections graves diffèrent selon les études. En Asie et aux États Unis, les bactériémies à Cocci Gram Positif sont prédominantes alors qu'en Europe les Bacilles Gram Négatif sont les bactéries les majoritairement associées à ces infections chez le patient transplanté hépatique. En France, Bert *et al.* ont décrit en 2010, une prédominance de bactériémies à Bacille Gram Négatif (52,3%), notamment des Entérobactéries (41%) [13]. Néanmoins l'écologie microbienne varie à l'échelle nationale mais aussi régionale au sein d'un même pays en raison de la grande variabilité d'utilisation des traitements anti-infectieux. Elle évolue également de manière dynamique au cours du temps, en parallèle des changements de pratiques médicales. Dans notre étude, les bactéries Gram Négatives étaient impliqués dans 50,6 % des cas, et les bactéries Gram positives dans 44,9 % des cas. Cette répartition relativement équilibrée entre ces deux entités diffère également des données de la littérature, et particulièrement de l'étude de Bert *et al.*, seule étude française portant sur le sujet [13]. Dans cette étude, la majorité des bactériémies étaient associées à des bactéries Gram Négative (52,3%). La bactérie la plus représentée dans notre étude restait néanmoins un bacille Gram négatif : *Escherichia coli* (n=30, 19%). L'épidémiologie microbiologique et clinique variait fortement en fonction du délai de survenue des bactériémies et des fongémies. Au cours du premier mois les bactériémies à Cocci Gram Positifs étaient prédominantes, en lien avec une fréquence élevée d'infections de voie

d'abord. Après ce premier mois, nous avons observé un changement épidémiologique, avec une prédominance des bactériémies à Bacilles Gram Négatif, en lien avec une fréquence élevée de complications hépatobiliaires (fuite biliaire, angiocholite, abcès hépatique). Dans leur étude Bert *et al.* avaient également observé un changement épidémiologique Gram positif/Gram Négatif similaire, mais celui-ci était plus précoce, survenant à un délai de 10 jours post-greffe [13]. Cette donnée pourrait orienter notre pratique en fonction du délai de survenue d'un tableau septique en post-greffe, tant dans l'orientation de la prise en charge diagnostique, que dans l'antibiothérapie probabiliste à mettre en place. Par ailleurs, nous avons observé qu'une part importante des bactériémies étaient liées aux Entérocoques (n=33, 20,9%), et plus particulièrement à *Enterococcus faecium*. Ce pathogène était en effet impliqué dans 36,5 % des bactériémie à Gram positif. Cette donnée pourrait nous amener à changer nos attitudes concernant l'antibiothérapie probabiliste à initier devant une hémoculture positive à Cocci Gram Positif (CGP). En effet, dans notre pratique, une antibiothérapie efficace contre ce pathogène (résistant dans près de 78 % des cas aux amino-pénicillines), n'est pas systématiquement prescrit, en première intention. [17] (Données locales 2019 du Service de bactériologie du CHUGA)

La fuite biliaire était un facteur de risque indépendant de survenue de bactériémie et de fongémie. Elle représentait 19,3 % des complications présentées par nos patients, et survenait dans 65,0 % des cas au cours du premier mois post-greffe. Cette complication était associée au total à 15,2 % des épisodes de bactériémies et de fongémies. Les complications biliaires sont connues pour être une source majeure de morbidité post-transplantation, avec une incidence de 10 à 50 %, une mortalité associée de 0 à 19% et un taux de re-transplantation associé de 6 à 12,5% [18]. Parmi ces complications, la fuite biliaire, est fréquente avec une incidence de 2-25%, et survient le plus souvent au cours des 4 semaines post-transplantation [19]. Elle est favorisée par certains types de reconstruction biliaire chirurgicale : l'anastomose cholédococholédocienne avec tube T (non réalisée dans notre centre), et l'anastomose cholédocojéjunale (peu réalisée chez nos patients : 7,2 % n =15) [19]. Il convient donc de poursuivre la vigilance chirurgicale lors de la reconstruction biliaire, mais également de rechercher précocement cette complication devant tout tableau clinique septique chez ces patients greffés hépatiques.

La re-transplantation était également un facteur de risque indépendant de survenue de bactériémie et de fongémie. Ce facteur de risque a déjà été identifié dans la littérature notamment au sein de la méta-analyse de He *et al.* [12,14]. Dans notre étude, les re-transplantations (n=13) ont été réalisées pour cholangite ischémique dans 6 cas, pour rejet grave précoce ou tardif dans 6 cas, et enfin pour réactivation sévère VHC dans 1 cas. La cholangite ischémique est une complication qui survient

chez 5 à 15% des patients en post-greffe [19]. Par la formation de sténoses biliaires non anastomotiques, elle favorise la survenue d'épisodes d'angiocholite, dont le drainage est le plus souvent non accessible en endoscopie [19]. Le rejet grave peut représenter jusqu'à 16,8 % des indications de re-transplantation [20]. Cette entité favorise les complications septiques, via le traitement médical, qui vient en amont de la décision de re-transplantation. Celui-ci repose principalement sur une majoration des thérapies immunosuppressives. En cas d'échec de cette stratégie, cela conduit des patients fortement immunodéprimés à la greffe, qui reste une chirurgie lourde et vectrice de nombreuses complications infectieuses [21].

Un taux de prothrombine supérieur à 50 % en pré-greffe, et le fait d'avoir une ascite non réfractaire, était deux facteurs protecteurs indépendants de survenue de bactériémie et de fongémie. Le taux de prothrombine est utilisé depuis nombreuses années en pratique courante pour évaluer l'importance d'une insuffisance hépatocellulaire. Il fait dans ce cadre partie intégrante du score de Child Pugh et du score de MELD (via l'INR), scores les plus utilisés pour graduer la sévérité des maladies chroniques du foie [22,23]. Dans notre étude, une insuffisance hépatocellulaire moindre semblait donc réduire le risque de bactériémie et de fongémie. Cela pourrait être expliqué par des défenses immunitaires altérées de façon moins sévère par l'hépatopathie sous-jacente [24]. L'ascite clinique en pré-greffe est un facteur de risque connu de bactériémie et de fongémie [12]. Le caractère non réfractaire d'une ascite clinique signe une hépatopathie certes décompensée, mais moins sévère qu'en cas d'ascite devenue réfractaire [25]. En étant encore accessible à un traitement médical par diurétiques, elle signe une hypertension portale moins sévère, engendrant moins de sur-complications et une mortalité moins importante [26]. Il est néanmoins étonnant dans notre étude, que le fait de ne pas avoir d'ascite clinique n'ait pas été identifié également comme facteur protecteur de bactériémie et de fongémie.

L'impact des bactériémies et des fongémies s'est principalement traduit par une majoration significative des durées d'hospitalisation post-greffe, totale et en réanimation, chez les cas. Nous n'avons par contre pas observé de différence significative de survie entre les deux groupes, ce qui diffère des données de la littérature. En effet la grande majorité des études rapporte une survie abaissée par la survenue d'épisodes de bactériémies et de fongémies [13–15]. Au CHUGA, une surveillance quotidienne des bactériémies et des fongémies existe depuis maintenant plus de 10 ans. Cette stratégie de veille microbiologique, permet une correction précoce de toute prise en charge anti-infectieuse non adaptée. Cela pourrait jouer un rôle, en réduisant l'impact des bactériémies et des fongémies, notamment sur le plan de la mortalité associée à ces infections graves.



Les résultats de notre étude doivent être évidemment interprétés avec prudence en raison de son design. Il s'agit en effet d'une étude mono-centrique qui ne permet pas de généraliser les données épidémiologiques à d'autres centres hospitaliers, puisque l'environnement microbiologique varie en fonction de la géographie mais aussi en fonctions des pratiques hospitalières. C'est également une étude cas- témoins dont les données ont été collectées et analysées rétrospectivement.

## 5 CONCLUSION

Notre étude a permis de montrer que, chez nos patients transplantés hépatiques, l'épidémiologie microbiologique et clinique des bactériémies et des fongémies, variait en fonction du délai de survenue de ces infections graves. Elle a également permis l'identifications de facteurs de risques et de facteurs protecteurs de la survenue de ces complications infectieuses. Elle permettra d'amener une possible réflexion sur nos pratiques anti-infectieuses locales.

**Tableau I : Indications de transplantation hépatique des 207 patients inclus.**

Indications	N (%)
OH	99 (47,8)
<i>Dont HAA</i>	10 (4,8)
NASH	20 (9,7)
VHB	16 (7,7)
<i>Dont VHB-VHD</i>	4 (1,9)
VHC	42 (20,3)
CSP	6 (2,9)
CBP	2 (0,9)
HAI	7 (3,4)
HAF	3 (1,4)
Autres <sup>‡</sup>	12 (5,8)

<sup>‡</sup> *Veinopathie VIH (1), Atrésie des voies biliaires (1), Cryptogénique (1), Hemochromatose (1), Polykystose Hépato-rénale (2), Budd Chiari (1), HNR (1), Non identifiée (1), Transmet (2), Hyperoxalurie (1)*

OH : Cirrhose liée à l'alcool, HAA : Hépatite alcoolique aigue, NASH : Stéato-hépatite non alcoolique, VHB : Virus de l'hépatite B, VHB-VHD : Co-infection VHB et virus de l'hépatite Delta, VHC : Virus de l'hépatite C, CSP : Cholangite Sclérosante primitive, CBP : Cholangite biliaire primitive, HAI : Hépatite auto-immune, HAF Hépatite fulminante

**Tableau II : Pathogènes isolés au cours des 158 épisodes de bactériémies et de fongémies des 69 patients « cas »**

Pathogènes - N (%)	Total	< 1mois	1-3 mois	> 3mois
<b>Gram Positif</b>	<b>71 (44,9)</b>	<b>22 (66,7)</b>	<b>16 (36,3)</b>	<b>33 (40,7)</b>
<i>Enterococcus spp.</i>	33 (20,9)	7 (21,2)	7 (15,9)	19 (23,4)
<i>faecium</i>	23 (14,6)	6 (18,2)	5 (11,4)	12 (14,8)
<i>autres</i>	10 (4,8)	1 (3)	2 (4,5)	7 (8,6)
<i>Staphylococcus spp</i>	28 (17,7)	12 (36,4)	5 (11,4)	11 (13,6)
<i>aureus MR</i>	2 (1,3)	1 (3)	0	1 (1,2)
<i>aureus MS</i>	8 (5,1)	2 (6,1)	2 (4,5)	4 (4,9)
<i>coagulase Négative</i>	18 (11,4)	9 (27,3)	3 (6,8)	6 (7,4)
<i>Streptococcus</i> *	2 (1,3)	0	0	2 (2,4)
Autres §	8 (5,1)	3 (9,1)	4 (3,7)	1 (1,2)
<b>Gram négatif</b>	<b>80 (50,6)</b>	<b>8(24,2)</b>	<b>26 (59,1)</b>	<b>46 (56,8)</b>
Enterobactérie groupe 0	2 (1,3)	0	0	2 (2,4)
Enterobactérie groupe 1	30 (19)	3 (9,1)	6 (13,6)	21 (25,9)
Enterobactérie groupe 2	16 (10,1)	1 (3)	6 (13,6)	9 (11,1)
Enterobactérie groupe 3	17 (10,8)	2 (6,1)	8 (18,2)	7 (8,6)
Autres	15 (9,5)	2 (6,1)	6 (13,6)	7 (8,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (3,8)	0 (0)	2 (4,5)	4 (4,9)
<i>Autres</i> †	5 (3,2)	1 (3)	2 (4,5)	2 (2,4)
<i>Anaérobies stricts</i> ‡	4 (2,5)	1 (3)	2 (4,5)	1 (1,2)
<b>Levures</b> §	<b>7 (4,4)</b>	<b>3 (9,1)</b>	<b>2 (4,5)</b>	<b>2 (2,4)</b>
<b>N Total</b>	<b>158</b>	<b>33</b>	<b>44</b>	<b>81</b>

\* *Streptococcus dysgalactiae* (1), *Streptococcus milleri* (1)

§ *Micrococcus spp* (3), *Clostridium spp* (3), *Corynebacterium spp* (1), *Lactobacillus spp* (1),

† *Stenotrophomonas maltophilia* (1), *Moraxella spp.* (2), *Campylobacter spp.* (1), *Ochrobactrum anthropi* (1)

‡ *Bacteriodes spp* (3), *Sutterella wadsworthensis* (1)

§ *Candida albicans* (5), *Candida glabrata* (1), *Candida kefir* (1)

MR : Methicillin-resistant, MS : Methicilin-sensitive

**Tableau III : Étiologies infectieuses des 158 épisodes de bactériémies et de fongémies**

Étiologies – N (%)	Total	< 1 mois	1-3 mois	> 3 mois
<b>Infection digestive</b>	<b>102 (62,6)</b>	<b>15 (45,5)</b>	<b>30 (68,2)</b>	<b>57 (70,4)</b>
Abcès hépatique	41 (25,9)	2 (6,1)	10 (22,7)	29 (35,8)
Infection biliaire	43 (27,2)	5 (15,1)	17 (38,6)	21 (25,9)
<i>Angiocholite</i>	19 (12)	0	1 (2,3)	18 (22,2)
<i>Péritonite biliaire</i>	12 (7,6)	3 (9,1)	7 (15,9)	2 (2,5)
<i>Biliome</i>	12 (7,6)	2 (6,1)	9 (20,4)	1 (1,2)
Infection de lame	8 (5,1)	7 (21,2)	0	1 (1,2)
Péritonite	4 (2,5)	1 (3)	1 (2,2)	2 (2,5)
Autres §	6 (3,8)	0	2 (4,5)	4 (4,9)
<b>Infection vasculaire</b>	<b>25 (15,8)</b>	<b>8 (24,4)</b>	<b>7 (15,9)</b>	<b>10 (12,3)</b>
Infection de Voie	24 (15,2)	7 (21,2)	7 (15,9)	10 (12,3)
<i>Infection de VVC</i>	15 (9,5)	5 (15,1)	7 (15,9)	3 (3,7)
<i>Infection autre voie d'abord central*</i>	9 (5,7)	2 (6,1)	0	7 (8,6)
Endocardite	1 (0,6)	1 (3)	0	0
<b>Infection urologique ‡</b>	<b>11 (6,9)</b>	<b>2 (6,1)</b>	<b>4 (9,1)</b>	<b>5 (6,2)</b>
<b>Infection pulmonaire †</b>	<b>5 (3,1)</b>	<b>0</b>	<b>3 (6,8)</b>	<b>2 (2,5)</b>
Autres ‡	12 (7,6)	7 (21,2)	0	5 (6,2)
Contamination	3 (1,9)	1 (3)	0	2 (2,5)
<b>N – Total</b>	<b>158</b>	<b>33</b>	<b>44</b>	<b>81</b>

§ *Abcès anal (1), Abcès splénique (1), Colite (1), Collection abdominale (1), Translocation (1)*

\* *Picc-line (7), Cathéter artériel (1), Cathéter de dialyse (1)*

‡ *Infection urinaire (pyélonéphrite/prostatite) (10), Cystite emphysémateuse (1)*

† *Empyème pleural (3), Pneumopathie (2)*

‡ *Non identifiés (10), Post-opératoire pontage fémoral (2)*

VVC : voie veineuse centrale jugulaire ou fémorale

**Tableau IV : Complications présentées après transplantation hépatique par les 207 patients**

<b>Complications – N(%)</b>	<b>Total</b>	<b>&lt; 1 mois</b>	<b>1-3 mois</b>	<b>&gt; 3 mois</b>
Thrombose	18 (8,7)	12 (66,7)	3 (16,7)	3 (16,7)
<i>Veineuse hépatique</i> <sup>§</sup>	9			
<i>Artérielle hépatique</i>	9			
Sténose Vasculaire	27 (13,0)	5 (18,5)	9 (33,3)	14 (51,9)
<i>Veineuse portale</i>	3			
<i>Artérielle hépatique</i>	24			
Rupture/Anévrysme AH	11 (5,3)	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)
Fuite biliaire	40 (19,3)	26 (65,0)	7 (17,5)	7 (17,5)
Sténose Biliaire	68 (32,9)	4 (5,8)	12 (17,6)	50 (73,5)
Ischémie hépatique	4 (1,9)	2 (50,0)	2 (50,0)	0
Rejet	36 (17,6)	16 (44,4)	7 (19,4)	16 (44,4)

§ *Veine porte (8) ou veines sus-hépatiques (1)*

AH : Artère hépatique

**Tableau V : Facteurs de risques de bactériémie et de fongémie – Analyse univariée**

* Pré-greffe ; † Post-greffe	Cas (n=69)	Témoins (n=138)	p value	OR	OR (IC)
Age (années)	55,3 +/- 9,3	56 +/-9,3	0,2205	1,02	0,99 – 1,05
Sexe féminin	14 (20,3)	28 (20,3)	1	1,00	0,49 – 2,05
IMC (kg/m2) *	25.6 +/- 4.8	26.2 +/- 4.5	0.450		
< 18,5	3 (4,3)	4 (2,9)	0,689	1,51	0,33 – 6,95
18,5-25	32(46,4)	56 (40,9)	0,546	1,25	0,70 – 2,24
25-30	20(29)	48(35)	0,475	0,76	0,40 – 1,42
>30	14(20,3)	29 (21,2)	1	0,95	0,46 – 1,94
Décès	3 (4,3)	10 (7,2)	0,5505		
<i>Délai décès (mois)</i>	72 +/-37,6	78 +/-41,3	0,8252		
Indication de la greffe					
OH total	28 (40,6)	71 (51,4)	0,184	0,64	0,36 – 1,16
NASH	6 (8,7)	14 (10,1)	0,934	0,84	0,31 – 2,30
VHB	7 (10,1)	9 (6,5)	0,361	1,62	0,57 – 4,54
VHC	19 (27,5)	23 (16,7)	0,099	1,90	0,95 – 3,80
CSP	2 (2,9)	4 (2,9)	1	1,0	0,18 – 5,60
CBP	0 (0,0)	2 (1,4)	0,553	0,0	0,0 – + inf
HAI	2 (2,9)	5 (3,6)	1	0,79	0,15 – 4,20
HAF	0 (0,0)	3 (2,2)	0,552	0,0	0,0 – + inf
Autres	5 (7,2)	7 (5,1)	0,539	0,68	0,21 – 2,24
CHC *	32 (46,4)	48 (34,8)	0,1433	1,62	0,90 – 2,92
Child Pugh *	11 +/- 2.83	10 +/-2.6	0.1421		
A	13 (18,8)	25 (18,4)	1	0,97	0,46 – 2,04
B	14 (20,3)	38 (27,9)	0,308	0,66	0,33 – 1,32
C	42 (60,9)	73(53,7)	0,406	1,34	0,74 – 2,42
Ascite *	50(72,5)	101(74,3)	0.913	0.91	0.47 – 1.75
Non réfractaire	<b>11 (84,1)</b>	<b>48 (64,7)</b>	<b>0,006</b>	<b>0,35</b>	<b>0,17 – 0,72</b>
Réfractaire	<b>39 (56,5)</b>	<b>53 (39,0)</b>	<b>0,025</b>	<b>2,04</b>	<b>1,13 – 3,66</b>
Encéphalopathie hépatique clinique *	<b>43 (62,3)</b>	<b>57 (42,5)</b>	<b>0,0111</b>	<b>2,23</b>	<b>1,23 – 4,05</b>
Albumine (g/l) *	33,7 +/- 7,3	33 +/-6,5	0,7793	1,01	0,96 – 1,05
< 28	11 (84,1)	23 (83,0)	1	0,92	0,42 – 2,03
28-35	38 (55,1)	72 (53,3)	0,903	0,93	0,52 – 1,67
> 35	42 (60,9)	86 (63,7)	0,808	1,13	0,62 – 2,05
Bilirubine (µmol/l) *	107,7 +/- 122,8	101,6 +/- 122,3	0,738	1,00	1,00 – 1,00
< 35	27 (60,9)	51 (62,2)	0,971	1,06	0,58 – 1,92
35-50	5 (7,2)	12 (8,9)	0,894	0,80	0,27 – 2,37
> 50	37 (53,6)	72 (53,3)	1	1,01	0,56 – 1,81
Taux de prothrombine (TP) (%) *	<b>45 +/- 19</b>	<b>52 +/- 20</b>	<b>0,030</b>	<b>0,98</b>	<b>0,97 – 1,00</b>
<40	29 (42,0)	42 (31,1)	0,164	1,61	0,88 – 2,93
40-50	21 (30,4)	30 (22,2)	0,267	1,53	0,80 – 2,94
>50	<b>19 (27,5)</b>	<b>63 (46,7)</b>	<b>0,013</b>	<b>0,43</b>	<b>0,23 – 0,81</b>
MELD *	<b>20,6 +/- 7,6</b>	<b>17,7 (7,63)</b>	<b>0,0422</b>	<b>1,04</b>	<b>1,00 – 1,08</b>
< 15	18 (26,5)	47 (35,1)	0,281	0,67	0,35 – 1,27
15-25	26 (38,2)	64 (47,8)	0,255	0,68	0,37 – 1,23
> 25	<b>24 (35,3)</b>	<b>23 (17,2)</b>	<b>0,007</b>	<b>2,63</b>	<b>1,35 – 5,14</b>
Créatinine (µmol/l) *	99 +/- 81	84 +/- 41	0,150	1,00	1,00 – 1,01
>100	20 (29,0)	32 (23,7)	0,516	1,31	0,68 – 2,53
Séjour en réanimation (jours) †	<b>13,6 +/- 14,3</b>	<b>9,4 +/-7,9</b>	<b>0,0271</b>	<b>1,04</b>	<b>1,01 – 1,07</b>
< 5	8 (11,6)	16 (11,7)	1	0,99	0,40 – 2,45
5-15	<b>40 (58,0)</b>	<b>106 (77,4)</b>	<b>0,006</b>	<b>0,40</b>	<b>0,22 – 0,75</b>
>15	<b>21 (30,4)</b>	<b>15 (10,9)</b>	<b>0,001</b>	<b>3,56</b>	<b>1,69 – 7,47</b>
Séjour total (jours) †	<b>43 +/-29,7</b>	<b>28,1 +/-15,1</b>	<b>0,0001</b>	<b>1,03</b>	<b>1,02 – 1,05</b>
< 15	1 (1,4)	7 (5,2)	0,270	0,27	0,03 – 2,21
15-30	<b>31 (44,9)</b>	<b>85 (63,4)</b>	<b>0,018</b>	<b>0,47</b>	<b>0,26 – 0,85</b>
>30	<b>37 (53,6)</b>	<b>42 (31,3)</b>	<b>0,003</b>	<b>2,53</b>	<b>1,39 – 4,60</b>
Complication (≥ 1) †	<b>55 (79,7)</b>	<b>73 (53,7)</b>	<b>0,0004</b>	<b>3,71</b>	<b>1,7 – 7,4</b>
Thrombose	10 (14,5)	8 (5,8)	0,067	2,75	1,03 – 7,33
Sténose	12 (17,4)	15 (10,9)	0,274	1,73	0,76 – 3,93
Fuite biliaire	<b>25 (36,2)</b>	<b>15 (10,9)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>4,66</b>	<b>2,25 – 9,64</b>
Anévrysme/rupture AH	6 (8,7)	5 (3,6)	0,186	2,53	0,74 – 8,62
Ischémie Hépatique	3 (4,3)	1 (0,7)	0,109	6,23	0,64 – 61,02
Reiet	13 (19,1)	23 (16,9)	0,846	1,16	0,55 – 2,46
Re-transplantation	<b>8 (11,6)</b>	<b>5 (3,6)</b>	<b>0,035</b>	<b>3,46</b>	<b>1,09 – 11,02</b>
Anastomose bilio-digestive	5 (7,2)	10 (7,2)	1		
Réactivation CMV	9 (13)	8 (5,8)	0,1322	2,42	0,89 – 6,58
Primo-infection CMV	6 (8,7)	7 (5,1)	0,367	1,77	0,57 – 5,48
Mismatch CMV	34 (49,3)	51 (37,2)	0,1316	1,64	0,91 – 2,94
D-/R+	20 (29,0)	28 (20,4)	0,232	1,59	0,82 – 3,09
D+/R-	14 (20,3)	25 (18,2)	0,869	1,14	0,55 – 2,37
Durée VVC (jours) †	8,6 +/-11,56	5,86 +/-5,45	0,1116	1,04	1,00 – 1,09
Durée CA (jours) †	7,6 +/- 9,7	5,6 +/- 4,6	0,180	1,04	0,99 – 1,10
Dialyse †	<b>19 (27,5)</b>	<b>14 (10,1)</b>	<b>0,0025</b>	<b>3,37</b>	<b>1,57 – 7,23</b>
Colonisation BMR *	5 (7,2)	8 (5,8)	0,7641	1,26	0,32 – 4,56
Diabète †	20 (29)	24 (17,6)	0,0913	1,90	0,96 – 3,77
Ischémie froide (minutes)	<b>400 +/-110</b>	<b>442 +/-129</b>	<b>0,0071</b>	<b>1,00</b>	<b>0,99 – 1,00</b>
> 600	<b>2 (2,9)</b>	<b>16 (12)</b>	<b>0,0363</b>	<b>0,21</b>	<b>0,02 – 0,97</b>
Ischémie chaude (minutes)	57,9 +/-26,4	56,0 +/- 27,4	0,717	1,00	0,99 – 1,02
Donor Risk Index	1,69 +/-0,39	1,60 +/- 0,41	0,29	1,48	0,71 – 3,05
Infection du liquide de transport	8 (11,8)	17 (12,5)	1	0,93	0,38 – 2,29

IMC : Indice de masse corporelle NASH : Stéato-hépatite non alcoolique, VHB : Virus de l'hépatite B, VHB-VHD : Co-infection VHB et virus de l'hépatite Delta, VHC : Virus de l'hépatite C, CSP : Cholangite Sclérosante primitive, CBP : Cholangite biliaire primitive, HAI : Hépatite auto-immune, HAF Hépatite fulminante, CHC : Carcinome hépatocellulaire, MELD : Model for end-stage liver disease, CMV : cytomegalovirus, D : Donneur, R : receveur, VVC : Voie veineuse centrale, CA : Cathéter artériel, BMR : Bactéries multi-résistantes,

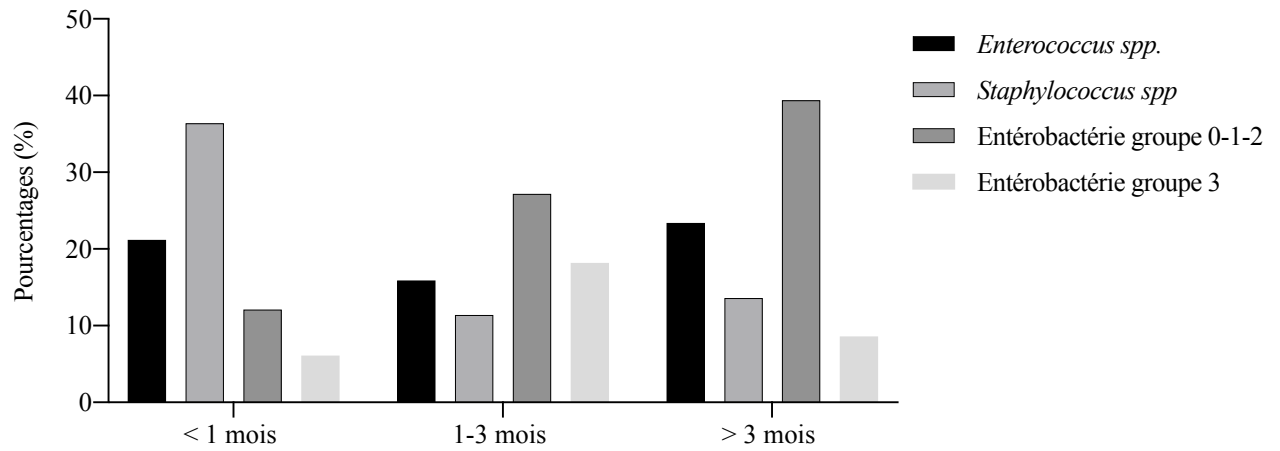
**Tableau VI : Facteurs de risques de bactériémie et fongémie - Analyse Multivariée**

	<b>OR</b>	<b>OR (IC)</b>	<b>p value</b>
<b>Fuite biliaire<sup>†</sup></b>	<b>3,86</b>	<b>1,51-9,92</b>	<b>0,0049</b>
Thrombose <sup>†</sup>	1,56	0,39-6,27	0,5290
<b>Re-transplantation</b>	<b>9,62</b>	<b>1,47-62,63</b>	<b>0,0123</b>
VHC- Indication de greffe	1,61	0,66-3,96	0,2924
<b>Ascite non réfractaire *</b>	<b>0,22</b>	<b>0,07-0,71</b>	<b>0,0123</b>
Ascite réfractaire *	0,58	0,19-1,81	0,3561
Encéphalopathie hépatique clinique *	1,59	0,59-4,22	0,3524
<b>TP &gt; 50 % *</b>	<b>0,22</b>	<b>0,08-0,57</b>	<b>0,0018</b>
MELD > 25 *	1,18	0,47-3,01	0,7214
Séjour en réanimation > 15 jours <sup>†</sup>	1,97	0,66-5,87	0,2233
Séjour total > 30 jours <sup>†</sup>	1,47	0,62-3,49	0,3841
Dialyse <sup>†</sup>	1,03	0,34-3,07	0,9565
Diabète *	2,33	0,96-5,68	0,0604
Ischémie froide < 600 minutes	5,71	0,98-32,95	0,0514

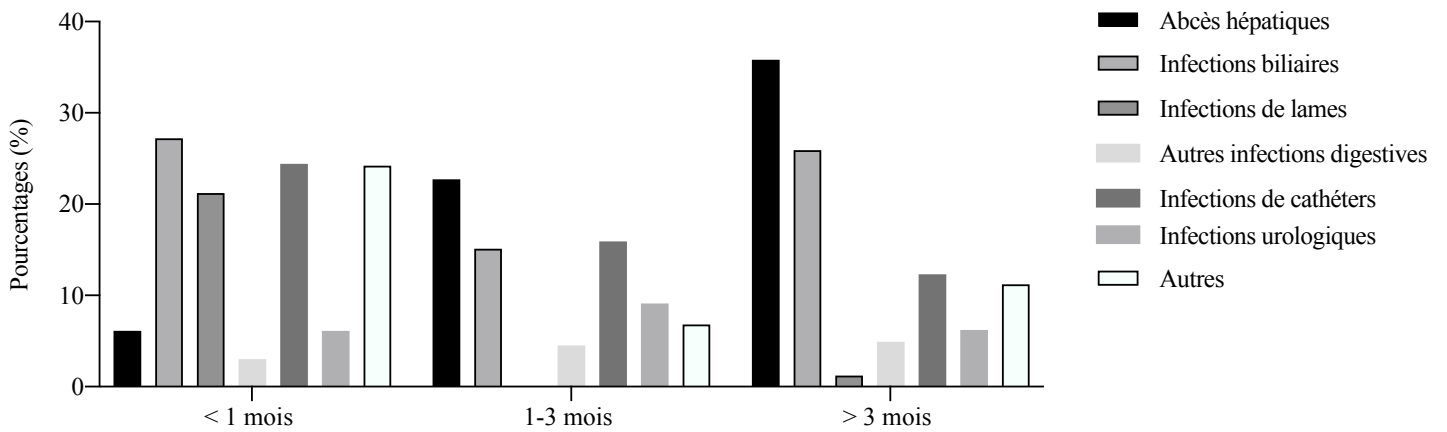
<sup>†</sup> Post-greffe ; \* Pré-greffe

VHC : Virus de l'hépatite C, TP : Taux de prothombine, MELD : model for end-stage liver disease

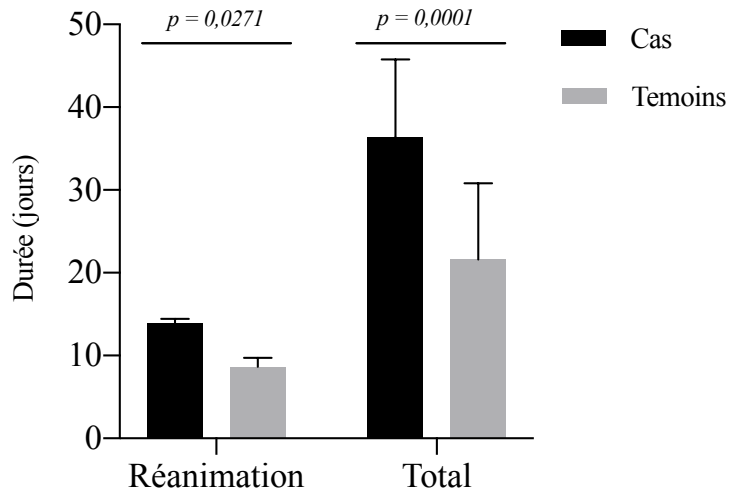
**Figure 1 : Proportions des pathogènes associés aux 158 bactériémies et fongémies durant les 3 périodes définies**



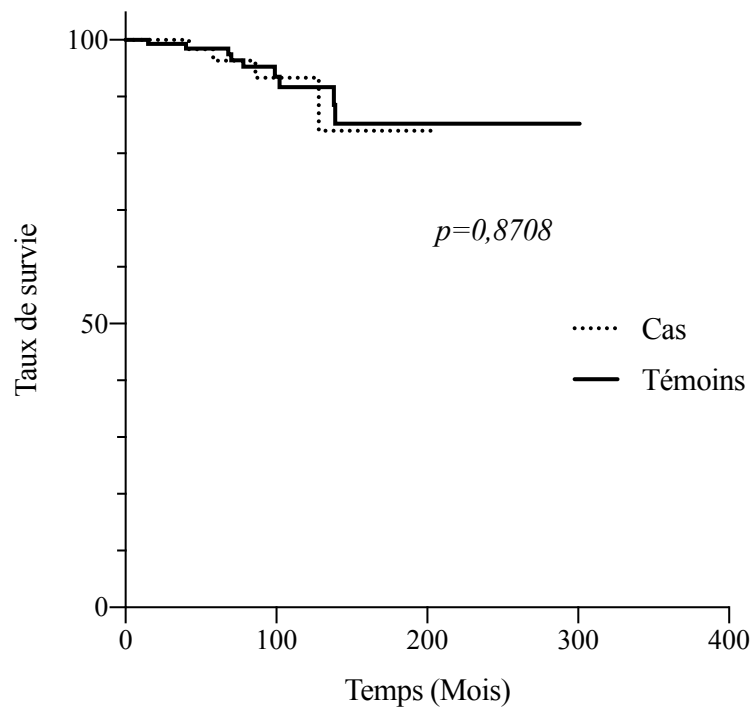
**Figure 2 : Proportions des infections associées aux 158 bactériémies et fongémies durant les 3 périodes définies**



**Figure 3 : Durées de séjours post-greffe**



**Figure 4: Courbes de survie des cas et des témoins**





## 6 REFERENCES

- [1] Baganate F, Beal EW, Tumin D, Azoulay D, Mumtaz K, Black SM, et al. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surgery* 2018
- [2] Fishman JA. Infection in Organ-Transplant Recipients. *The New England Journal of Medicine* 1998;11.
- [3] Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014
- [4] Kim SI, Kim YJ, Choi JY, Yoon SK, Choi HJ, Na GH, et al. Strategies to Reduce Infectious Complication Using Epidemiologic Data Analysis in Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2013
- [5] Shao M, Wan Q, Xie W, Ye Q. Bloodstream infections among solid organ transplant recipients : Epidemiology, microbiology, associated risk factors for morbidity and mortality. *Transplantation Reviews* 2014
- [6] Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients. A prospective study of demographics) etiologic agents, risk factors, and outcomes 1992
- [7] Santos CAQ, Hotchkiss RS, Chapman WC, Olsen MA. Epidemiology of Bloodstream Infections in a Multicenter Retrospective Cohort of Liver Transplant Recipients : *Transplantation Direct* 2016
- [8] Munoz-Price LS, Slifkin M, Ruthazer R, et al. The Clinical Impact of Ganciclovir Prophylaxis on the Occurrence of Bacteremia in Orthotopic Liver Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2004
- [9] Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, et al. Bloodstream infection after living donor liver transplantation. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2008
- [10] Kim SI, Kim YJ, Jun YH, Wie SH, Kim YR, Choi JY, et al. Epidemiology and risk factors for bacteremia in 144 consecutive living-donor liver transplant recipients. *Yonsei Med J* 2009
- [11] Iida T, Kaido T, Yagi S, et al. Posttransplant bacteremia in adult living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010
- [12] He Q, Liu P, Li X, et al. Risk factors of bloodstream infections in recipients after liver transplantation: a meta-analysis. *Infection* 2019
- [13] Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, et al. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infection in liver transplant recipients: Analysis of 259 episodes. *Liver Transpl* 2010
- [14] Karvellas CJ, McPhail M, Pink F, et al. Bloodstream infection after elective liver transplantation is associated with increased mortality in patients with cirrhosis. *Journal of Critical Care* 2011
- [15] Kim HK, Park YK, Wang H-J, et al. Epidemiology and clinical features of post-transplant bloodstream infection: an analysis of 222 consecutive liver transplant recipients. *Infect Chemother* 2013
- [16] Bedini A, Codiluppi M, Cocchi S, et al. Gram-Positive Bloodstream Infections in Liver Transplant Recipients: Incidence, Risk Factors, and Impact on Survival. *Transplantation Proceedings* 2007
- [17] Bourdon N. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. *Journal des Anti-infectieux* 2011
- [18] Thethy S, Thomson BN, Pleass H, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2004
- [19] Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013
- [20] Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, et al. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl* 2007
- [21] Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2017

- [22] Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007
- [23] Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964
- [24] Johnson DH, Cunha BA. *INFECTIONS IN CIRRHOSIS* n.d.:9.
- [25] Sersté T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010
- [26] Bruno S, Saibeni S, Bagnardi V, et al. Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2013

## 7 RESUME EN FRANÇAIS

**Introduction :** Les bactériémies et fongémies constituent des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients transplantés hépatiques. Cette étude cas-témoins mono-centrique a pour but, d'étudier l'épidémiologie, d'identifier des facteurs de risques, et d'évaluer l'impact de ces infections.

**Méthodes :** Nous avons analysé rétrospectivement les données cliniques de 207 patients transplantés hépatiques, et hospitalisés au CHU Grenoble Alpes (France) entre le 1<sup>er</sup> Juin 1995 et le 1<sup>er</sup> Avril 2019 (69 cas et 138 témoins).

**Résultats :** Les 69 cas ont présenté un total de 151 épisodes de bactériémies et 7 épisodes de fongémies. Le délai médian de survenue du premier épisode était de 48 jours. Les bactéries à Gram Positif (GP) ont été isolées dans 44,9%, et les bactéries Gram Négatif (GN) ont été isolées dans 50,6% de ces épisodes. L'épidémiologie microbiologique et clinique variait en fonction du délai de survenue des bactériémies et fongémies. Au cours du premier mois, les bactériémies à Cocci Gram Positifs étaient prédominantes (66,7%), en lien avec une fréquence élevée d'infections de voies d'abord (21,7%). Après ce premier mois, les bactériémies à Bacilles Gram Négatif étaient majoritaires (57,6%), en lien avec une fréquence élevée de complications hépatobiliaires (61,6%). La complication post-greffe la plus fréquente était la sténose biliaire, car survenue au moins une fois chez 32,9% des patients. Les facteurs de risques de bactériémies et de fongémies significatifs indépendants étaient les suivants : survenue d'au moins un épisode de fuite biliaire post-greffe (OR = 3,86 ; IC 1,51-9,92), re-transplantation (OR 9,62 ; IC 1,47-62,63). Les facteurs protecteurs de bactériémies et de fongémies significatifs indépendants étaient les suivants : taux de prothrombine >50 % avant la greffe (OR 0,22 ; IC 0,08-0,57), ascite non réfractaire avant la greffe (OR 0,22 ; IC 0,07-0,71). Le séjour moyen en réanimation en post-greffe était significativement plus long chez les cas (13,6 jours) que chez les témoins (9,4 jours) ( $p = 0,0271$ ). Le séjour moyen total post-greffe était également significativement plus long chez les cas (43 jours) que chez les témoins (28,1 jours) ( $p = 0,0001$ ). Les taux de survie des deux groupes ne présentaient pas de différence significative ( $p = 0,8708$ ).

**Conclusion :** Cette étude a permis d'identifier l'épidémiologie microbiologique et clinique, mais aussi les facteurs de risques des bactériémies et fongémies chez les patients greffés hépatiques. Elle permettra d'amener une possible réflexion sur nos pratiques anti-infectieuses locales.

**MOTS CLÉS :** Transplantation hépatique ; Épidémiologie ; Bactériémie ; Fongémie

**FILIÈRES :** Hépto-Gastro-Entérologie ; Maladies Infectieuses et Tropicales

## 8 RESUME EN ANGLAIS

**Introduction:** Bloodstream infections are a major cause of morbidity and mortality among liver transplant recipients. This case-control study aimed to describe epidemiology, risk factors, and to evaluate the impact of those infections.

**Methods:** We retrospectively analyzed the clinicals data of 207 liver transplant recipients, hospitalized in the Grenoble Alpes University-Hospital (France), between the 1<sup>st</sup> June 1995 and 1<sup>st</sup> April 2019 (69 cases et 138 controls).

**Results:** The 69 cases presented a total of 151 bacteriemia and 7 fungemia. The median time to onset of the first episode was 48 days. Gram-Positive bacteria were isolated in 44,9% of cases, and Gram-Negative bacteria were isolated in 50,6% of those episodes. Microbiological and clinical epidemiology varied according to the time to onset of bacteriemia and fungemia. During the first month Gram-Positive Cocci were predominant (66,7%), in association with a high frequency of catheter's infections (21,7%). After this first month, Gram-Negative Bacilli were predominant (57,6%), in association with a high frequency of hepatobiliary complications (61,6%). The most frequent complication was the biliary stricture, which occurred at least once in 32.9% of patients. Significant independent risk factors for bacteremia and fungemia were as follows: occurrence of at least one episode of post-transplant bile leakage (OR = 3.86; CI 1.51-9.92), retransplantation (OR 9.62; CI 1.47-62.63). Significant independent protective factors for bacteremia and fungemia were as follows: prothrombin rate > 50% before transplant (OR 0.22; CI 0.08-0.57), non-refractory ascites before transplant (OR 0.22; IC 0.07-0.71). The mean stay in intensive care after transplant was significantly longer in the cases patients (13.6 days) than in the controls patients (9.4 days) ( $p = 0.0271$ ). The average total stay after transplantation was also significantly longer in cases patients (43 days), than in controls patients (28.1 days) ( $p = 0.0001$ ). The survival rates of the two groups were not significantly different ( $p = 0.8708$ ).

**Conclusion:** This study allows us to identify the microbiological and clinical epidemiology, but also the risk factors for bacteremia and fungemia in liver transplant patients. This brings us to a possible change on our local anti-infectious practices.

**KEYWORDS:** Liver transplantation; Epidemiology; Bacteremia; Fungemia

**SPECIALTIES:** Hepato-gastro-enterology; Infectious Diseases

## 9 CONCLUSIONS

THÈSE SOUTENUE PAR : Théophile GERSTER

TITRE :

EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES DE BACTERIEMIE ET DE FONGEMIE APRES  
TRANSPLANTATION HEPATIQUE AU CHU GRENOBLE ALPES

CONCLUSION :

Les bactériémies et fongémies constituent des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients transplantés hépatiques. Cette étude cas-témoins mono-centrique a eu pour but, d'étudier l'épidémiologie, d'identifier des facteurs de risques, et d'évaluer l'impact de ces infections. Nous avons analysé rétrospectivement les données cliniques de 207 patients transplantés hépatiques, et hospitalisés au CHU Grenoble Alpes (France) entre le 1<sup>er</sup> Juin 1995 et le 1<sup>er</sup> Avril 2019. 69 cas ont présenté un total de 151 épisodes de bactériémies et 7 épisodes de fongémies. 138 témoins ont été hospitalisés durant la même période sans présenter de bactériémies ou de fongémies. Le délai médian de survenue du premier épisode était de 48 jours. Les bactéries à Gram Positif (GP) ont été isolées dans 44,9% des cas, et les bactéries Gram Négatif (GN) ont été isolées dans 50,6% de ces épisodes. L'épidémiologie microbiologique et clinique variait en fonction du délai de survenue des bactériémies et fongémies. Au cours du premier mois, les bactériémies à Cocci Gram Positifs étaient prédominantes (66,7%), en lien avec une fréquence élevée d'infections de voies d'abord (21,7%). Après ce premier mois, les bactériémies à Bacilles Gram Négatif étaient majoritaires (57,6%), en lien avec une fréquence élevée de complications hépatobiliaires (61,6%). La complication post-greffe la plus fréquente était la sténose biliaire, présentée au moins une fois par 32,9% des patients. Les facteurs de risques de bactériémies et de fongémies significatifs indépendants étaient les suivants : survenue d'au moins un épisode de fuite biliaire post-greffe (OR = 3,86 ; IC 1,51-9,92), re-transplantation (OR 9,62 ; IC 1,47-62,63). Les facteurs protecteurs de bactériémies et de fongémies significatifs indépendants étaient les suivants : taux de prothrombine >50 % avant la greffe (OR 0,22 ; IC 0,08-0,57), ascite non réfractaire avant la greffe (OR 0,22 ; IC 0,07-0,71). Le séjour moyen en réanimation en post-greffe était significativement plus long chez les cas (13,6 jours) que chez les témoins (9,4 jours) (p = 0,0271). Le séjour moyen total post-greffe était également significativement plus long chez les cas (43 jours) que chez les témoins (28,1 jours) (p = 0,0001). Les taux de survie des deux groupes ne présentaient pas de différence significative (p = 0,8708). Cette étude a permis d'identifier l'épidémiologie microbiologique et clinique, mais aussi les facteurs de risques des bactériémies et fongémies chez les patients greffés hépatiques. Elle permettra d'amener une possible réflexion sur nos pratiques anti-infectieuses locales.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28/09/20

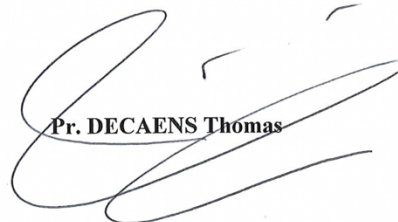
LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

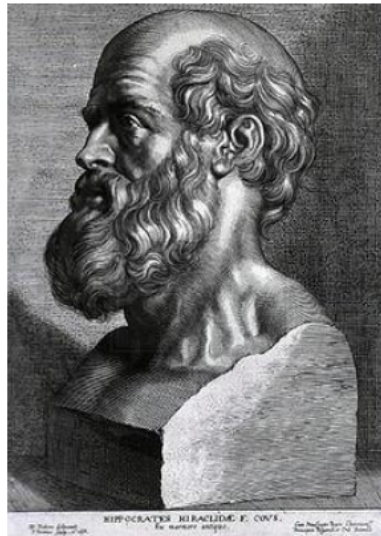
Pour le Président  
et par délégation  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. DECAENS Thomas

## 10 SERMENT D'HIPPOCRATE



### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*