



**HAL**  
open science

# Impact of an antifungal prophylaxis protocol in liver transplantation in Grenoble Alpes university hospital center

Claire Berthault

► **To cite this version:**

Claire Berthault. Impact of an antifungal prophylaxis protocol in liver transplantation in Grenoble Alpes university hospital center. Human health and pathology. 2024. dumas-04551867

**HAL Id: dumas-04551867**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04551867>**

Submitted on 18 Apr 2024

**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 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 : 2024

**IMPACT OF AN ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS PROTOCOL IN  
LIVER TRANSPLANTATION IN GRENOBLE ALPES UNIVERSITY  
HOSPITAL CENTER**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 04/04/2024

Par Mme Claire BERTHAULT

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Charlotte COSTENTIN

Membres :

Mme le Dr Marion LE MARÉCHAL (directrice de thèse)

Mme le Dr Agnès BONADONA

M. le Pr Mircea CHIRICA

M. le Dr Thibaut TROUVÉ-BUISSON

Mme le Dr Daniele MAUBON

*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 Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOLUAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALIER Marie	Pédiatrie
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
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	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
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAÏN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDoux Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES 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
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	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 émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	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
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché



## **REMERCIEMENTS**

*A la présidente du jury*

**Madame le Professeur Charlotte COSTENTIN**

Charlotte, merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour toute ta bienveillance au long de cet internat, pour ta spontanéité et ton enthousiasme à nous transmettre ta passion pour l'hépatologie. Et bien sûr pour ton entrain sans limite à illuminer le dancefloor.

Ton parcours et tes mille et une vies sont la preuve que tout est possible et j'espère moi aussi en vivre quelques-unes.

*Aux membres du jury*

**Madame le Docteur Marion LE MARÉCHAL**

Marion, merci pour ton enthousiasme, ta gentillesse et ta patience. Merci pour tout ce que tu m'as appris aussi bien en stage qu'en analyses statistiques, je suis maintenant presque enthousiaste à calculer des p-values.

Et surtout merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, je suis ravie d'avoir pu allier infectiologie et hépatologie sur ce travail avec toi.

**Madame le Docteur Agnès BONADONA**

Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ta bienveillance, ton dynamisme et ta confiance qui m'ont permis de grandir pendant cet internat (il est loin le lapin derrière les phares de voiture). J'ai hâte de continuer à apprendre à tes côtés en tant que docteur junior.

Et enfin merci pour ton aide précieuse à la réalisation de ce travail de thèse.

**Monsieur le Docteur Thibaut TROUVE-BUISSON**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse commun à nos deux spécialités. Je suis heureuse de prochainement travailler avec toi et l'équipe de RPC.

**Monsieur le Professeur Mircea CHIRICA**

Nos deux spécialités œuvrant conjointement sur la transplantation hépatique merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

**Madame le Docteur Daniele MAUBON**

Merci d'avoir gentiment accepté de participer à la réflexion sur le sujet et enfin de juger ce travail de thèse.

*Au service d'Hépatogastroentérologie du CHUGA*

Merci pour tout ce que vous m'avez appris et apporté pendant cet internat.

**Thomas D** merci pour ton accessibilité, ta sympathie et ta volonté de nous réunir pour former cette équipe si conviviale. **Aurélié** merci pour ta présence et ton aide en toute circonstance, pour ton instinct clinique et ta rigueur (scrogneugneu). **Thomas L** pour ton imperturbable sérénité, ta patience et ta gentillesse. **Bleuenn**, pour ta douceur et ton sens de l'humour. **Christelle** pour ton enthousiasme à partager avec nous ta passion du pancréas. **Victoire** pour ta bienveillance presque maternelle pour tes internes. **Gaël** pour ton implication dans notre formation et les bons moments partagés avec toi. **Ilan** pour ta gentillesse et ton calme. **Nicolas** pour ton énergie, **Marie-Noëlle** pour ton dynamisme et tes conseils avisés. **Pierre-Yves** pour toute ta pédagogie et ta disponibilité.

*Aux assistants et chefs de clinique*

**Théo** merci de m'avoir accompagnée pour mes débuts d'internat, pour ta patience et pour ta détente légendaire.

**Laïa** merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et toutes tes expressions qui ont rendu le B plus léger ! Ai que horrible !

**Thomas Castle** merci pour ta gentillesse (parsemée de cynisme ou de réalisme comme tu préfères), ton humour, ta disponibilité et ta rigueur. Et surtout merci pour ta propre interprétation de l'échelle GIR qui est devenue bien plus facile à retenir.

**Marianne** merci pour ta bonne humeur, ton énergie sans limite et tous tes conseils en endoscopie.

**Aux infirmier(e)s, aides soignant(e)s, l'équipe d'endoscopie et secrétaires**, merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces quatre années d'internat, que ce soit médicalement ou humainement.

Merci **Laurence** pour ta disponibilité et ton aide à l'élaboration de ce travail.

**Mention spéciale à Justine, Chichi et Sarra !!**

*A mes cointernes du 7ème ciel qui ont rendu cet internat exceptionnel*

**Marie** (ma petite frontale<3) t'es vraiment la best même si tu es la pire des tricheuses ;) je ne pouvais pas rêver meilleure cointerne et amie, alors merci d'être juste toi ! Ne change rien !

**Tessa** merci pour ta légèreté et ta bonne humeur contagieuse.

**Nico/BradP\*** le ciel n'a jamais été aussi bleu au-dessus des nuages hein ! Merci pour ces 12 mois à m'avoir écoutée râler et d'avoir rendu l'atmosphère plus...respirable...

Le trio de choc, **Zak Pil** et **La Roquette** j'ai l'impression que c'était hier l'arrivée au 7C, je me suis bien marrée avec vous ! Roquette tes jeux de mots et blagues (de merde ;) ) me manquent déjà ! **Max** merci pour tes répliques si drôles, fines et toujours bien placées haha, pour ton bon sens et ta gentillesse. **Le Z** pour ton humour premier degré, ta bonne humeur et ta détermination pour la fête avant 23h. **Margot**, hâte de revenir à Grenoble pour refaire une Bastille avec toi et Zahra ;) mais sans mourir cette fois ! **Jess et Blandine**, merci pour votre enthousiasme et votre légèreté. **Vic** merci pour ton rire si communicatif, ta rigueur et ta pugnacité, j'ai adoré travailler avec toi !

**Les super nana, Clara** merci pour ta gentillesse et ta motivation à nous réunir, **Mathilde** la force tranquille merci pour ta douceur et ta sérénité, **Léa** pour ton dynamisme et ta motivation sans limite.

**Arnaud** petite pensée à Spaghetti qui n'aura pas survécu au Time bomb ! **Hana, Blandine, Lucile, Camille et Linda** j'ai hâte de vous retrouver bientôt à Grenoble !

**Aux plus vieux, Sophie** pour ta gentillesse et tes loves qui ont animé tant de conversations, **Popo** pour ton pas de danse et ta bonne humeur solaire, **Fabien** pour ta détente à toute épreuve, **Alia** pour ta gentillesse, ton style et ta classe quoi qu'il arrive. Merci pour ces premiers semestres passés avec vous !!

**Clémentin** merci pour ta gentillesse et ta patience pendant ce premier semestre au CHU.

*Au service d'Infectiologie du CHUGA*

**Aux médecins, Myriam, Patricia, Maxime, Olivier, Anne-Laure, Philippe**, Merci pour votre enseignement qui me servira toute ma vie, votre accessibilité et votre dynamisme, j'ai énormément appris avec vous.

**Sophiiiiiiiiie**, merci pour toute ta patience, ta confiance et ta disponibilité.

**Salomé**, merci pour ton humour, ta pédagogie et pour avoir enrichi mon panel d'expressions toutes plus exceptionnelles les unes que les autres, elles resteront gravées/cuites thermostat 7.

*A mes cointernes d'Infectiologie*

**Zélie Little Miss Helpful**, pour les ASMR orage et Bella le poney thérapeutique. **Estelle** merci pour tes fous rires et ta spontanéité. **Anne So** pour ta décontraction et ton humour, **Cécile** pour

ta voix douce et chantante, **Alex** ta gentillesse et ton côté relax, **Isa** merci pour ta générosité et ta gentillesse sans limite.

*Au service d'Hépatogastroentérologie d'Annecy*

**Mathieu, Joanna, Aude, Elsa, Isa, Charles, Laurence, Emmanuel, Fred** merci pour ce semestre Annecien avec vous ! Merci pour tous vos précieux conseils et enseignements !

**Sylvain**, je suis ravie d'avoir enfin pu travailler avec toi !! merci pour ta bonne humeur, pour les séances râlerie entremêlées de fou rires ainsi que pour ta rigueur au travail.

**Marion** pour ta spontanéité, ta logique et ta bonne humeur permanente. **Sabine** pour ton humour, ton dynamisme et toutes tes connaissances ! Et merci à vous trois pour nos rencards au bar !

*A mes amis*

**Ikram**, merci Madame pour votre amitié, votre humour et votre générosité. Merci mille fois de m'avoir poussé à me dépasser, je ne serais pas là sans ça ! Vous êtes une belle personne et j'ai beaucoup de chance de vous connaître. Je te souhaite un avenir brillant, tu le mérites plus que personne et je te souhaite de réaliser tes rêves ! Je sais que tu y arriveras ! Et sinon comme tu me l'as dit un jour, qui ne s'adapte pas périt ;)

**Eléonore**, merci pour ton amitié, ton écoute et ton soutien qui résistent aux années et à la distance. A nos aventures italiennes et californiennes qui nous auront ma foi laissé quelques marques ! Vivement les prochaines !

**Justine**, aux incendies de garage et aux pauses pépito sur le balcon de la P1 ! Merci pour ton soutien dans les moments où j'en avais le plus besoin. Je te souhaite de vivre encore beaucoup d'aventures et de voyages en pastinette.

**Solène**, à nos mésaventures d'appart, de clés, de vélo, de petit gilet et j'en oublie...qui ont rendu la coloc et ces 4 années si drôles et inoubliables. Trop hâte de faire ce semestre à Paris avec toi !

**Bérangère-Glianne** l'agente immobilière et partenaire de course à pied, merci pour ton optimisme si contagieux et ton envie de tout connaître, tout voir, tout vivre. Reste comme tu es !

**Manon**, pour tous les restos écumés ensemble et je n'oublie pas, ton naan, mon naan ;)

**Ben**, monsieur le cardiologue de garde, pour m'avoir accueillie dans la team dobutamine bonne mine à mon arrivée à Grenoble et pour nos échanges téléphoniques très professionnels.

**Val** pour cette coloc imprévue mais géniale, j'ai adoré partager ces 6 mois avec toi ! Merci pour tous les bons moments partagés ensemble ainsi que pour tes talents de pyromanes !! Et après moult rebondissements, rendez-vous sur la ligne de départ le 13 avril ! :)

**Cocoooo**, merci pour ton énergie, ton rire machiavélique et si communicatif haha champagne !

*Aux potes de l'externat, qui n'aurait pas été le même sans vous !!*

**Alex**, merci pour tous ces moments si drôles et si beaux passés ensemble, du premier jour de stage (gravé dans ma mémoire) aux bancs de la fac et jusqu'à Grenoble !

**Tony/Pinturlure/Charly/Monte-Cristo/Sumo/Bernard/Caramel** et il en manque ! pour tous ces fous rires avec toi, cette merveilleuse D4 et cette incroyable découverte du bleuaune ! C'est bien toi le plus intelligent du monde !

**Scrat** au meilleur cadeau de crémaillère responsable du plus grand fou rire de l'univers et de ce surnom qui est resté.

**Nico** pour ton théâtralisme, ta chevalerie légendaire et tous ces bons moments passés avec l'équipe.

**Lisa** pour les révisions à la BU, les soirées chez toi et les running au bord du Doubs.

**Rémi** pour tes conseils à ma courte carrière de dessinatrice et toutes nos discussions animées qui m'ont beaucoup apporté.

**Au cluster de l'internat de Sallanches, Momo, Julie, May, Mathias, Nelsie, Simon et Anne Cé** merci d'avoir rendu ces 6 mois à Sallanches inoubliables. Merci pour votre motivation à faire perdurer ce groupe depuis 3 ans et pour tous ces moments SI drôles ensemble. J'espère que nos weekends continueront le plus longtemps possible.

**Aux copains de l'internat Marion, Nico, Camille, Ahmed Michel, Elodie, Jeanne, Lucie, Yohann, Alixia, Justine, Rémi, Lucie, Jodie, Marie, JC, François, merci pour tous les bons moments passés avec vous !**

*A ma famille*

**A mes parents**, merci de m'avoir soutenue et accompagnée durant ces longues études de médecine qui ont parfois dû vous paraître obscures. Merci pour toutes les belles valeurs et l'amour que vous m'avez transmis.

A papa Berthault, pour m'avoir communiqué ta curiosité scientifique du Pr.Bourtout. Merci de m'avoir portée, poussée puis accompagnée à bicyclette. Merci de m'avoir transmis ta passion pour la musique. Et merci pour tout ce que tu m'as réparé ou bricolé.

A maman Berthault, pour m'avoir donné la volonté de persévérer dans mes choix et transmis le goût du travail. Merci pour tous les petits plats préparés les weekends et toutes les fois où j'ai mis les pieds sous la table.

**A ma Sœur Eva**, mon meilleur soutien depuis toujours et en toute circonstance. Sans toi je ne serai probablement pas le médecin que je suis aujourd'hui. Merci d'être la personne généreuse, attentionnée, intelligente et inestimable que tu es. Ma grande sœur, mon modèle à copier en toute occasion, tu es pour moi unique au monde.

**Thierry**, merci pour ton expertise et tous tes conseils avisés en pédiatrie, chirurgie, pharmacie et gastroentérologie #Pr Strauss.

Et enfin **au Dr Pascale GILLET** pour son humanité et sa douceur qui m'ont guidées vers la fac de médecine.

*« L'homme se découvre quand il se mesure avec l'obstacle. »*

**Antoine de Saint-Exupéry**



# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	8
TABLE DES MATIÈRES	15
LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS	18
1. INTRODUCTION	19
2. MATERIEL AND METHODS	
2.1 Study design	21
2.2 Inclusion and exclusion criteria	21
2.3 Definition of invasive fungal infection	22
2.4 Immunosuppressive treatment	23
2.5 Variables and statistical analysis	23
2.6 Ethics	23
3. RESULTS	25
3.1 Characteristics of the population	25
3.2 IFI	26
3.3 Microbiological documentation	26
3.4 Comparison of patients with and without breakthrough IFIs	27
3.5 Deaths	27
4. DISCUSSION	29
RÉSUMÉS	33
CONCLUSION	37
BIBLIOGRAPHIE	38
ANNEXES	41
SERMENT D'HIPPOCRATE	51

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Flow chart	41
Figure 2 : Survival analysis : median survival time without IFIs	42
Figure 3 : Survival analysis : median survival time without proven IFIs	43
Figure 4 : Survival analysis : median survival time for death	44
Figure 5 : Questionary	44

## **LISTE DES TABLEAUX**

Table 1 : Baseline characteristics	45
Table 2 : Risk factors for IFIs	46
Table 3 : IFIs characteristics	47
Table 4 : Events post OLT	48
Table 5 : Comparison of patients with and without breakthrough IFIs	49
Table 6 : Deaths post OLT	50

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

IFIs: Invasive fungal infections

OLT: Orthotopic liver transplantation

GAUHC: Grenoble Alpes university hospital center

IUC: Intensive unit cares

## 1. INTRODUCTION

Orthotopic liver transplantation (OLT) is the reference treatment for acute or chronic end-stage liver failure. Since the first transplant was performed in 1963, surgical and medical techniques have improved, enabling a significant increase in the survival rate of transplanted patients: 80-90% survival at 1 year in recent studies [1], compared with 50% in 1982. [2], [3] Despite technical advances, OLT remains a complex surgery, performed on fragile, often malnourished, and immunocompromised patients. These characteristics are all infection risk factors. [4]

Infectious complications are described in the literature as the leading cause of mortality within 30 to 180 days post-transplant and are also associated with increased morbidity, including graft loss and prolonged hospitalization. [4], [5], [6]

Among infectious complications, invasive fungal infections (IFIs) are a rare complication, occurring in 5-20% of cases and responsible for an estimated mortality rate of 25-70%. [7], [8]

The most frequently described germs in IFIs are *Candida* spp. (60-80% of IFIs in OLT) and *Aspergillus* spp. (1-8% of IFIs). [7], [9], [10], [11]

Several studies showed that the use of antifungal prophylaxis reduced the incidence of IFIs in the transplant population from 28 to 9% [10]). [6], [12], [13], [14]

This prophylaxis is generally prescribed for patients considered with high risk of IFIs: MELD score $\geq$ 30 (Model for End stage Liver Disease score), re-transplantation, fulminant hepatitis, dialyzed renal failure, massive intraoperative blood transfusion, choledochojejunal anastomosis, early reoperation, known *Candida* colonization. [5], [12]

Administration of universal antifungal prophylaxis does not appear to bring overall benefit, given the potential toxic effects of antifungal agents and the risk of resistance emergence. This prophylaxis is therefore only used for patients with high risk of IFIs. [14], [15]

There is no consensus on the choice of molecule for antifungal prophylaxis or its duration. Each center applies its own protocol, depending on its own ecology and practices.

A survey of practices in French liver transplantation centers was performed out at the start of our study. Three quarters of French centers have established an antifungal prophylaxis protocol

for populations at risk of IFIs. Echinocandins were mainly used (80%) with an average protocol time going from 14 to 21 days after transplantation.

A protocol of prophylactic antifungal treatment for high risk of IFIs patients was implemented in Grenoble-Alpes University Hospital Center (GAUHC) and started in 2020. Caspofungin prophylaxis is introduced immediately after transplantation, for a total duration of 14 days among patients with the risk factors of IFI mentioned above.

We performed a before/after study to assess the impact of this protocol on the occurrence of IFIs and on the survival in liver transplant patients with IFIs risk factors.

The secondary objectives were the evaluation of this prophylaxis impact on fungal epidemiology.

## **2. MATERIAL AND METHOD**

### **2.1 Study design**

Our study was performed in the Grenoble-Alpes University Hospital Center (GAUHC). The hospital is a teaching hospital and has an active orthotopic liver transplantation (OLT) program, performing an average of 40 procedures per year.

We performed a before/after retrospective, monocentric study including patients who underwent an OLT between January 2015 and June 2023.

### **2.2 Inclusion and exclusion criteria**

A systematic anti-fungal prophylaxis protocol was implemented in the intensive care unit of GAH in January 2020. All patients undergoing OLT and presenting one major risk factor of IFIs or at least two minor risk factors were included in this protocol, according to literature recommendations [14], [16] and received caspofungin: a dose of 70mg the first day, then 50mg/d if weight was <80kg or 70mg/d if weight was  $\geq$ 80kg.

Major risk factors are MELD  $\geq$ 30, retransplantation, need for renal replacement therapy including dialysis before the LT or fulminant hepatitis ([10], [12], [13]).

Minor risk factors are long operating time over 10h, early reoperation (laparotomy) within 7 days of LT, massive intraoperative blood transfusion (>8 units), need for renal replacement therapy including dialysis after the OLT, choledochojejunal anastomosis, double liver-kidney transplantation, hospitalization in intensive care before LT or graft transport fluid fungal colonization.

We compared the prevalence of fungal events occurring during the 6 months after transplantation between patients presenting risk factors for invasive fungal infections before and after the start of the protocol in our hospital. In regard of changes in patient's care and surgical techniques for OLT we didn't include patients before 2015.

Inclusion criteria were:

- adult patients ( $\geq 18$  years) undergoing OLT, from January 2015 to June 2023.
- for the OLT patients who benefited of the antifungal prophylactic protocol (protocol-group): patients with risk factors for severe fungal risk factors for severe fungal infection and having benefited from the prophylaxis protocol for at least 10 of the recommended 14 days recommended. They were transplanted between the 1<sup>st</sup> January 2020 and the 1<sup>st</sup> June 2023.
- For the OLT patients who did not benefit of the antifungal prophylactic protocol (no protocol-group): patients with risk factors for severe fungal risk factors and who did not receive any antifungal treatment. They were transplanted between the 1<sup>st</sup> January 2015 and the 1<sup>st</sup> January 2020.

Non-inclusion criteria:

- patients prior to implementation of the study protocol, with no risk factor for severe fungal infection
- patients with liver transplantation prior to implementation of the study protocol, who received an anti-fungal treatment within 10 days prior to liver transplantation.
- patients who died <48 hours after liver transplantation
- patients with *Pneumocystis jirovecii* in the year following TH.

### **2.3 Definition of Invasive fungal infection**

IFI was defined according to the revised position paper of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycosis Study Group (EORTC/MSG) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). [12], [17]

The term IFIs regroups proven and probable infections. Proven infection is defined as detection of fungal elements in normally sterile body sites. Probable infection hinged on patients at risk, radiologic or clinical signs and symptoms compatible with fungal infection and that could not be explained by other pathogens. [17]

In our study, we checked for every patient breakthrough events post-OLT. Events were defined by positive cultures from blood or surgical drain or bile fluid (except colonization), fungal



colonized bilioma, graft rejection, ruptured or unruptured hepatic yeast pseudoaneurysm, fungal liver abscess, ischemic cholangitis, portal venous disease, death caused by an IFI or without an established cause.

Patients were considered to have a proven IFI when they presented an event with fungal species isolated from one culture. Probable IFI was established by events with clinical or radiological symptoms of systemic infection. Graft rejection and portal venous disease were considered as serious event even without proven fungal etiology.

## **2.4 Immunosuppressive treatment**

Immunosuppression associated a calcineurin inhibitor (tacrolimus) and corticosteroids, with or without mycophenolate mofetil (MMF). Induction with an interleukin-2 (IL-2) receptor antagonist (basiliximab) was used if poor renal function was present at time of transplant, in which case the introduction of calcineurin inhibitor was usually delayed until post-operative day 4 (SIMULECT protocol). [18], [19] Transplantation with high immunological risk (retransplantation, PBC/PSC, AIH) required initial quadruple therapy with basiliximab, Tacrolimus, MMF and corticosteroids.

## **2.5 Variables and statistical analysis**

All data were extracted from medical software used in the GAH (Easily, Cristal-link, Reasic) between January 2015 and December 2023.

All statistical analyses were performed using Excell software and R software. Time to emergence fungal infection was estimated by the Kaplan-Meier log rank test.

Continuous variables were compared using an unpaired Student's t test.

Qualitative variables were compared by means of the chi-square test or Fisher's exact test. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## **2.6 Ethics**

The protocol was approved by the Clinical Research and Innovation Direction (DRCI).

Patients were fully and fairly informed, in comprehensible terms, of the objectives of the study, the nature of the information collected and of their right to object at any time to the use of the data collected.

### 3. RESULTS

#### 3.1 Characteristics of the population

We enrolled 315 adult patients ( $\geq 18$  years) who underwent OLT, from January 2015 to June 2023. 192 patients did not present risk factors for IFI. We excluded 26 patients who had caspofungin before OLT or a cure of caspofungin after OLT in the no-protocol group or were death less than 48 hours after transplant. A total of 97 patients were included, 65 patients in the no-protocol group and 32 patients in the protocol group. **(Figure 1)**

Both groups were comparable without statistically significant difference. **Table 1** shows baseline characteristics of patients.

Most patients were men 66.0% (64/97). The mean age in the studied population was 55 years (standard deviation (sd) 10.41). Most patients (86.6%) had cirrhosis as the primary indication for liver transplantation, 32.0% had an alcohol cirrhosis (31/97) and 20.6% had a hepatocellular carcinoma (HCC) (20/97). Cases of transplantation for alcoholic cirrhosis were over presented in protocol group, but there was no significant difference (p-value=0.08).

Comorbidities such diabetes, hypertension, cardiomyopathy and chronic renal failure were frequently noted with and without protocol. The level of global severity of patients was similar with a comparable IgSII score in intensive care, mean 57 (sd 18.9). Patients in the protocol group had an average lower albumin level than those in the no-protocol group, 28 g/l (sd 5.2) vs 31 g/l (sd 7.2), p-value=0.015.

Meld  $\geq 30$  was the most frequent major risk factor (30.9%, 30/97) and then renal failure requiring dialysis before OLT (19.6%, 19/97). 11.3% (11/97) patients were transplanted due to fulminant hepatitis and 8.2% (8/97) underwent retransplantation.

The most frequent minor risk factors were dialysis post-OLT (46.4%, 45/97), early reoperation or hospitalization in intensive care pre-OLT (25.8%, 25/97) and choledochojejunal anastomosis (21.6%, 21/97) (Table 2). Graft transport fluid was colonized by fungus in 2.1 % (2/97). **(Table 2)**

The graft cold ischemia median was 7hours 6 minutes (interquartile range (IQR) [6-12]).

There was no Maastricht 3 donor in the no-protocol group and 5.2% patients had a double liver-kidney transplantation. **(Table 1)**

### 3.2 IFI

During the period of study, 34.0% (33/97) of patients developed at least one IFI (proven or probable) at 6 months, without statistically significant difference between both groups. **(Table 3)**

Most patients (81.8% 27/33) had a proven IFI. 48.5% (16/33) had a probable IFI, with some patients having had a proven and a probable IFI. Most of the times, patients presented only one IFI within the first 6 months 57.6% (19/33). The number of IFI per patients was not significantly different between group with and without protocol. **(Table 3)**

A total of 59 events were recorded at 6 months post-OLT. Seven were serious events: 4 portal thrombosis (6.8% 4/59) and 3 graft rejections (5.1% 3/59), without difference between the groups.

Fifty-two of 59 other events were considered as proven or probable IFI: 20 in the protocol group and 32 in the no-protocol group. Proven IFI were frequent, 55.0% (11/20) in the protocol-group and 65.6% (21/32) in the no-protocol group (p-value=0.443).

Recorded IFI were mainly ruptured or unruptured hepatic yeast pseudoaneurysm (18.6%; 11/59) and positive cultures from surgical drain (37.3%; 22/59), in both groups. **(Table 4)**

About the time of breakthrough IFIs, number of IFIs occurring at 6 months and 1 year was close in our study. It seems that IFIs occurred mostly within 6 months post-OLT. In survival analysis, the median time of onset of IFIs was 10.5 days: 14 days in protocol group and 9 days in no-protocol group, p-value=0.8 (log-rank test). **(Figure 2-3)**

### 3.3 Microbiological documentation

Most fungal agents were *Candida albicans* (73.0%, 27/37) and *Candida glabrata* (18.9%, 7/37). *C. albicans* tended to be more present in no-protocol group (85.7%; 18/21 vs. 54.5%; 6/11) even though the difference was not significant (p-value = 0.087).

*C. glabrata* and others *Candida* spp. were significantly more important in the protocol group (46.2%; 6/13) and 69.2%; 9/13 respectively vs. 4.2%; 1/24) and 8.3%; 2/24). Other fungal agents were rare and rates were comparable in both groups.

Most IFIs were monomicrobial (71.4%; 20/28 vs. 28.6%; 8/28 polymicrobial IFI). There seemed to be more polymicrobial IFIs in the protocol group while there were more monomicrobial IFIs in the no-protocol-group.

Main sites where fungal elements were found were culture from surgical drain 90.6% (29/32), culture from bile fluid 6.3% (2/32) and from blood 3.1% (1/32).

Analysis of antifungals showed no evidence of the emergence of resistance in protocol group, even with the use of caspofungin. **(Table 3)**

### **3.4 Comparison of patients with and without breakthrough IFIs**

Comparison of patients with and without IFIs showed a significant difference for the following variables: male sex 81.8% (27/33) vs 57.8% (37/64), chronic renal failure before OLT 39.4% (13/33) vs 20.3% (13/64) and hospitalization in intensive cares pre-OLT 39.4% (13/33) vs 20.3% (13/64). **(Table 6)**

Albuminemia was lower in the IFIs group (mean 30 vs 32, p-value = 0.005). The donor age was higher in the IFIs group (mean 63 years vs 55 years, p-value=0.025).

There were more deaths at 6 months in patients with IFIs, 30.3% (10/33) vs 10.9% (7/64) without IFI (p-value=0.017). **(Table 6)**

### **3.5 Deaths**

We have found a significant difference for the mortality post-OLT between the two periods studied: 35.7% (80/224) patients transplanted between 2015-2020 died vs 24.2% (22/91) between 2020-2023 (p-value=0.047). Also, the results showed a difference in the number of deaths between transplant patients with risk factors for IFIs before and after the protocol started (January 2020): 41.5% (27/65) patients died in the no-protocol group vs 15.6% (5/32) in the protocol group (p=0.02).

However, the difference is however not significant at 6 months, 21.5% (14/65) died in the no-protocol group vs 9.4% (3/32) in the protocol group (p=0.166). And not significant at 42 months, 27.7% (18/65) died in the no-protocol group vs 15.6% (5/32) (p-value=0.188).

And there was no significant difference in the number of deaths between both periods, for the remaining transplant patients without risk factors for IFIs: 32.7% (52/159) deaths between 2015-2020 and 27.9% (17/59) between 2020-2023 (p-value=0.583). **(Table 7)**

In survival analysis, median survival time for death was 166 days: 172 days in the protocol group and 159 days in the no-protocol group, p-value = 0.64 (Log-Rank test). **(Figure 4)**

## 4. DISCUSSION

This study confirms the unfavorable outcome of patients presenting an invasive fungal infection after OLT. Survival was three times lower in patients with IFIs at 6 months post-transplant, according to literature. We also found that overall mortality was significantly higher in patients at risk of IFIs who did not benefit of an antifungal systematic prophylaxis with caspofungin, even though the proportion of proven and probable IFIs did not differ between both groups. Moreover, it appeared that the majority of IFIs occurred within the first 6 months after OLT and that identified fungals was mostly *Candida albicans*.

Our mortality rates at one-year post transplantation were similar to those found in the literature. [1]

It appeared that IFIs in liver transplant recipients are associated with an increase of the mortality, according to previous reports. [10] J.J.Fung reported 40% of mortality in the group of patients with IFIs and 12% in the group without IFIs. [20] And Cruciani's meta-analysis showed that the use of antifungal prophylaxis was associated with the reduction of IFIs and mortality. Indeed, we found a significant higher proportion of death in the no-protocol group (p-value=0.02), but not directly attributable to IFIs (p-value = 1).

Other factors could probably be involved in improving survival post-OLT such as refinement of surgical techniques, or of intensive cares.

There have been several changes in practices in our center during the studied period: 1) The unit of intensive cares (UIC) changed at the end of 2019: the location of unit changed, the medical and paramedical teams changed as well as the organization, 2) patients were progressively hospitalized in hepatology department post UIC from 2018 and not in surgical unit, 3) since 2020, bacteriological and mycological samples are routinely taken every week during monitoring.

However, there was no significant difference in mortality between both studied period (2015-2020 and 2020-2023) among all 218 others transplanted in our center (p-value = 0.583). All the previously detailed changes did not appear to have influenced the mortality rate among patients with risk factors.

Otherwise, the difference of survival between the two groups could be explained with the difference of overall follow-up time, which is shorter in the protocol group. Moreover the number of deaths is not significantly different at 6 months (p-value=0.166) and at 42 months (period studied in the protocol group) (p-value=0.188).

Antifungal activity of caspofungin is concentration dependent and its elimination is renal and hepatic. The pharmacokinetic (PK) is influenced by several factors as hepatocellular failure, renal failure, body weight and hypoalbuminemia. These parameters are highly fluctuating in patients hospitalized in intensive care. [11], [21]

There is very little literature concerning bilio-peritoneal diffusion of caspofungin in ICU patients with such variability in PK parameters. Studies showed that PK parameters were unstable and unsettled in the days following the OLT and that the intraperitoneal diffusion is lower than in the plasma. [11], [21]

Albuminemia at the time of transplantation was lower in the protocol group and in the IFIs' group. This may partly explain a lower diffusion of caspofungin and difficulties to show a significant reduction of IFI.

In our study, IFIs happened rapidly after OLT which is consistent with the literature where most fungal infections occurred during the first two months post OLT ([9], [16] In Rinaldi's work the median time to IFIs was 16 days (IQR 4-30) in the antifungal prophylaxis group and 17 days (IQR 11-33) without the prophylaxis. [16]

IFIs occurrence in our study was similar to those mentioned previously [10], [13], [22], but in the high range, regardless of the group. 34.4% (11/22) patients in the protocol group had at least one IFI at one year and 35.4% (23/65) in the no-protocol group (p-value=0.963). For Saliba and al. the IFIs incidence in the first year was 23% with the prophylactic treatment and 34% without the prophylactic treatment. Similarly, in the Cruciani's meta-analysis the incidence of IFIs was 7-42%.

One of difficulties of our study was identifying probable IFIs. Due to lack of microbiological documentation and retrospective interpretation of clinico-biological data, therefore the number



of IFIs may be overestimated. On the other hand, the duration of prophylaxis was shorter than in others centers and may be responsible of the absence of any significant difference in the incidence of IFIs between the two groups.

Contrarily to other studies, we did not have any aspergillosis infection in our center during 8 years of follow-up of liver transplanted patients. Invasive aspergillosis happens in less than 10.0% of time ([23]). Some patients could have presented some non-proven invasive Aspergillosis. This diagnosis has become easier with the wide use of  $\beta$ -glucans in the blood. However, this biological test wasn't available for our entire cohort so we decided not to collect this data (implemented in 2020 in our center). We could therefore have underestimated the prevalence of invasive aspergillosis.

No emergence of fungal resistance was detected after this prophylactic treatment with caspofungin. We did not find any specific resistance of *Candida* in the protocol group.

One explanation could be that the short course of 15-days prophylaxis could not be sufficient to induce resistance. This prophylaxis is described to decrease the fungal diversity in the microbiota, but most studies have used azoles and not echinocandins. [24] We also might need a longer follow-up time since initiation of the protocol in our center.

We are aware of the limitations of a retrospective monocentric analysis of this type. However prospective studies of fungal infections' prevalence, according prophylaxis protocol after liver transplantation are lacking. We don't have knowledge about the most appropriate drug and treatment duration.

Difficulties of highlighting a reduction in the number of IFIs may be linked to the difficulties of recognizing the probable IFIs through the analyzed files and the missing data due to retrospective setting of the study. Moreover our study is conducted on a small number of patients. We observed a real reduction in the number of liver transplantations following the pandemic Covid-19, the number had almost halved. Probably small sample size limits the study power and the identification of significant differences between both groups, including the occurrence of IFIs.

However, we followed the cohort for a long time. Longer follow-up might induce bias due to important changes of surgical techniques and ICU care. In addition, the post transplantation follow-up is systematically realized in UHC, which centralizes information and limits the loss of information due to the retrospective nature of the study. Most of our results are consistent with the literature.

In conclusion, in our study the caspofungin protocol did not seem to have any impact on the occurrence of IFIs or on survival among liver transplanted patients. Another multi-centric study with a longer follow up to compare the occurrence of IFIs and the minimum effective time protocol would be interesting for standardizing practices.

## RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

**Introduction** : Les infections fongiques constituent une cause majeure de morbidité et mortalité chez les patients transplantés hépatiques (TH). Cette étude avant/après, monocentrique, a pour but d'étudier l'impact de la prophylaxie antifongique réalisée au CHUGA sur l'incidence des complications fongiques et la mortalité des patients transplantés à risque d'infection fongique invasive (IFI).

**Méthodes** : Nous avons analysés rétrospectivement les données cliniques de 97 patients transplantés hépatiques et hospitalisés au CHU de Grenoble-Alpes entre le 1er janvier 2015 et le 1<sup>er</sup> juin 2023 (32 avec protocole et 65 sans protocole).

**Résultats** : 34,0 % (33/97) des patients ont eu au moins une IFI à 6 mois, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Dans l'analyse de survie, le délai médian d'apparition de l'IFI était de 10.5 jours. Cinquante-deux des 59 événements relevés ont été considérés comme des IFI prouvées ou probables. Les IFI prouvées étaient fréquentes, 55,0 % (11/20) dans le groupe protocole et 65,6 % (21/32) dans le groupe sans protocole ( $p=0,443$ ). Les IFI étaient principalement des pseudo-anévrismes hépatiques à levure, rompus ou non rompus (18,6 % ; 11/59) et des infections de liquide de lame (37,3 % ; 22/59), dans les deux groupes. La plupart des IFI étaient mono-microbiennes et les principaux agents fongiques étaient *Candida albicans* (73,0 %, 27/37) et *Candida glabrata* (18,9 %, 7/37). L'analyse des antifongogrammes n'a montré aucun signe d'émergence de résistance dans le groupe protocole. Cette étude confirme l'évolution défavorable des patients présentant une infection fongique invasive post-TH : le nombre de décès à 6 mois chez les patients ayant une IFI était de 30,3% (10/33) vs 10,9% (7/64) sans IFI ( $p=0,017$ ). Nous avons également constaté que la mortalité globale était significativement plus élevée chez les patients à risque d'IFI n'ayant pas bénéficié d'une prophylaxie antifongique par caspofungine : 41.5 % (27/65) des patients sont décédés dans le groupe sans protocole vs 15,6 % (5/32) dans le groupe protocole ( $p=0,02$ ). Cependant le nombre de décès à 6 mois ( $p$ -value=0.166) et à 42 mois ( $p$ -value=0.188) n'était pas significativement différent. Dans l'analyse de survie, la durée médiane de survie était de 172 jours dans le groupe protocole et de 159 jours dans le groupe sans protocole, ( $p=0,64$ ) (test Log-Rank).

**Conclusion** : Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence un impact du protocole antifongique sur l'incidence des IFIs ou sur la survie des patients transplantés hépatiques à risque.

Une nouvelle étude multicentrique, avec une durée de suivi plus longue, serait intéressante pour comparer les délais de survenue d'IFIs et définir la durée minimale de traitement nécessaire afin de standardiser les pratiques.

**MOTS-CLÉS** : Transplantation hépatique, infection fongique invasive, prophylaxie

**SPÉCIALITÉS** : Hépatogastroentérologies ; Maladies infectieuses et tropicales

## RÉSUMÉ EN ANGLAIS

**Introduction:** Fungal infections are a major cause of morbidity and mortality in orthotopic liver transplant patients (OLT). The aim of this monocentric before/after study was to assess the impact of the antifungal prophylaxis realized in Grenoble-Alpes University Hospital Center (GA-UHC), on the occurrence of fungal events and on survival in OLT patients with invasive fungal infections' (IFIs) risk factors.

**Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 97 liver transplant patients in GA-UHC, between the 1<sup>st</sup> January 2015 and the 1<sup>st</sup> June 2023 (32 with protocol and 65 without protocol).

**Results:** 34.0% (33/97) of patients developed at least one IFI at 6 months, without statistically significant difference between both groups. In survival analysis, the median time of onset of IFI was 10.5 days. Fifty-two of 59 events were considered as proven or probable IFI. Proven IFI were frequent, 55.0% (11/20) in protocol-group and 65.6% (21/32) in no-protocol group (p-value=0.443). Recorded IFI were mainly ruptured or unruptured hepatic yeast pseudoaneurysm (18.6%; 11/59) and positive cultures from surgical drain (37.3%; 22/59), in both groups. Most IFIs were monomicrobial and most fungal agents were *Candida albicans* (73.0%, 27/37) and *Candida glabrata* (18.9%, 7/37). Analysis of antifungals showed no evidence of the emergence of resistance in protocol group. This study confirms the unfavorable outcome of patients presenting an invasive fungal infection after OLT: there were more deaths at 6 months in patients with IFIs, 30.3% (10/33) vs 10.9% (7/64) without IFI (p-value=0.017). We also found that overall mortality was significantly higher in patients at risk of IFIs who did not benefit of an antifungal systematic prophylaxis with caspofungin: 41.5% (27/65) patients died in no-protocol group vs 15.6% (5/32) in protocol group (p-value=0.02). But the number of deaths was not significantly difference at 6 months (p-value=0.166) and 42 months (p-value=0.188). In survival analysis, median survival time for death was 172 days in protocol group and 159 days in no-protocol group, p-value = 0.64 (Log-Rank test).

**Conclusion:** This study showed the caspofungin protocol did not seem to have any impact on the occurrence of IFIs or on survival among liver transplanted patients. Another multi-centric study with a longer follow up to compare the occurrence of IFIs and the minimum effective time protocol would be interesting for standardizing practices.

**KEYWORDS:** Liver transplantation, invasive fungal infections, prophylaxis

**SPECIALTIES:** Hepato-gastroenterology; Infectious diseases

# CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Claire BERTHAULT

TITRE :

Impact of an antifungal prophylaxis protocol in liver transplantation in Grenoble Alpes University Hospital Center

## CONCLUSION :

Fungal infections are a major cause of morbidity and mortality in orthotopic liver transplant patients (OLT). The aim of this monocentric before/after study was assess the impact of the antifungal prophylaxis realized in Grenoble-Alpes University Hospital Center (GA-UHC), on the occurrence of fungal events and on survival in OLT patients with invasive fungal infections' (IFIs) risk factors.

We retrospectively analyzed the clinicals data of 97 liver transplant patients in GA-UHC, between the 1st January 2015 and the 1st June 2023 (32 with protocol and 65 without protocol).

Results: 34.0% (33/97) of patients developed at least one IFI at 6 months, without statistically significant difference between both groups. In survival analysis, the median time of onset of IFI was 10.5 days. Fifty-two of 59 events were considered as proven or probable IFI. Proven IFI were frequent, 55.0% (11/20) in protocol-group and 65.6% (21/32) in no-protocol group (p-value=0.443). Recorded IFI were mainly ruptured or unruptured hepatic yeast pseudoaneurysm (18.6%; 11/59) and positive cultures from surgical drain (37.3%; 22/59), in both groups. Most IFIs were monomicrobial and most fungal agents were *Candida albicans* (73.0%, 27/37) and *Candida glabrata* (18.9%, 7/37). Analysis of antifungals showed no evidence of the emergence of resistance in protocol group. This study confirms the unfavorable outcome of patients presenting an invasive fungal infections after OLT: there were more deaths at 6 months in patients with IFIs, 30.3% (10/33) vs 10.9% (7/64) without IFI (p-value=0.017). We also found that overall mortality was significantly higher in patients at risk of IFIs who did not benefit of an antifungal systematic prophylaxis with caspofungin: 41.5% (27/65) patients died in no-protocol group vs 15.6% (5/32) in protocol group (p-value=0.02). The risk of death stayed statistically associated to the protocol/no-protocol group, even when adjusted with the risk of IFI. In survival analysis, median survival time for death was 172 days in protocol group and 159 days in no-protocol group, p-value = 0.64 (Log-Rank test).

This study showed the antifungal prophylaxis seems to improve survival among liver transplanted patients. Another multi-centric study with a longer follow up to compare the occurrence of IFIs and the minimum effective time protocol would be interesting for standardizing practices.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 13/03/24

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE



Pr Olivier PALOMBI  
Doyen de l'UFR de Médecine  
Par délégation  
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



Pr Charlotte COSTENTIN

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] X. Muller *et al.*, “Defining Benchmarks in Liver Transplantation: A Multicenter Outcome Analysis Determining Best Achievable Results,” *Ann Surg*, vol. 267, no. 3, pp. 419–425, Mar. 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002477.
- [2] A. Jain *et al.*, “Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center,” *Ann Surg*, vol. 232, no. 4, pp. 490–500, Oct. 2000, doi: 10.1097/00000658-200010000-00004.
- [3] C. Duvoux and D. Samuel, “Hepatic transplantation,” *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, vol. 33, no. 8–9. Elsevier Masson SAS, pp. 868–881, 2009. doi: 10.1016/j.gcb.2009.05.003.
- [4] F. Baganate *et al.*, “Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause,” *Surgery*, vol. 164, no. 4, pp. 694–704, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.surg.2018.04.039.
- [5] P. Phoompoung, S. Herrera, A. Pérez Cortés Villalobos, F. Foroutan, A. Orchanian-Cheff, and S. Husain, “Risk factors of invasive fungal infections in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis,” *American Journal of Transplantation*, vol. 22, no. 4, pp. 1213–1229, Apr. 2022, doi: 10.1111/ajt.16935.
- [6] Y. C. Chen *et al.*, “Effect of Prophylactic Antifungal Protocols on the Prognosis of Liver Transplantation: A Propensity Score Matching and Multistate Model Approach,” *Biomed Res Int*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/6212503.
- [7] J. J. Fung, “Fungal infection in liver transplantation,” *Transplant Infectious Disease*, vol. 4, no. s3, pp. 18–23, Sep. 2002, doi: 10.1034/j.1399-3062.4.s3.3.x.
- [8] E. Righi, “Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: Current options and future directions”, doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4311.
- [9] J. M. Rabkin *et al.*, “Association of Fungal Infection and Increased Mortality in Liver Transplant Recipients,” 2000.

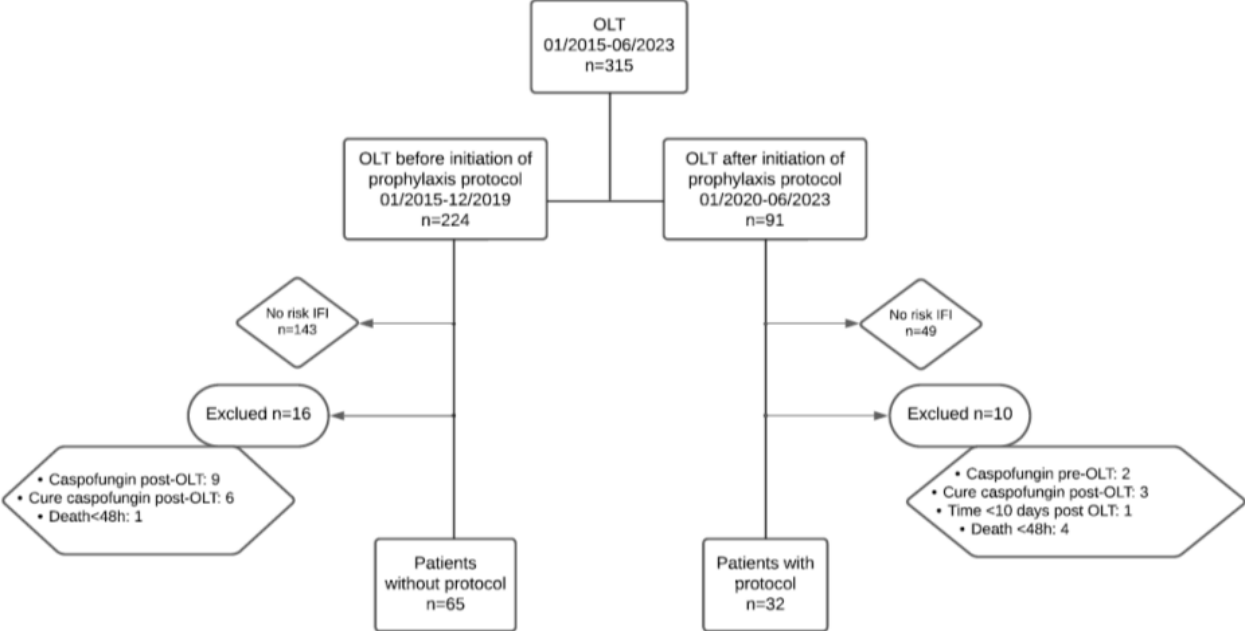
- [10] M. Cruciani, C. Mengoli, M. Malena, O. Bosco, G. Serpelloni, and P. Grossi, "Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: A systematic review and meta-analysis," *Liver Transplantation*, vol. 12, no. 5, pp. 850–858, May 2006, doi: 10.1002/lt.20690.
- [11] C. Pressiat, N. Ait-Ammar, M. Daniel, A. Hulin, F. Botterel, and E. Levesque, "Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Caspofungin in Plasma and Peritoneal Fluid of Liver Transplant Recipients," 2022. [Online]. Available: <https://journals.asm.org/journal/aac>
- [12] J. Gavaldà *et al.*, "Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients," *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 20, no. s7, pp. 27–48, Sep. 2014, doi: c.
- [13] F. Saliba *et al.*, "Fungal infections after liver transplantation: Outcomes and risk factors revisited in the MELD era," *Clin Transplant*, vol. 27, no. 4, Jul. 2013, doi: 10.1111/ctr.12129.
- [14] J. Fortún *et al.*, "Prophylaxis with caspofungin for invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients," *Transplantation*, vol. 87, no. 3, pp. 424–435, Feb. 2009, doi: 10.1097/TP.0b013e3181932e76.
- [15] G. A. Eschenauer *et al.*, "Targeted Versus Universal Antifungal Prophylaxis Among Liver Transplant Recipients," *American Journal of Transplantation*, vol. 15, no. 1, pp. 180–189, Feb. 2015, doi: 10.1111/ajt.12993.
- [16] M. Rinaldi *et al.*, "Breakthrough invasive fungal infection after liver transplantation in patients on targeted antifungal prophylaxis: A prospective multicentre study," *Transplant Infectious Disease*, vol. 23, no. 4, Aug. 2021, doi: 10.1111/tid.13608.
- [17] O. A. Cornely *et al.*, "Defining breakthrough invasive fungal infection—Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology," *Mycoses*, vol. 62, no. 9, pp. 716–729, Sep. 2019, doi: 10.1111/myc.12960.
- [18] J. M. Neuberger *et al.*, "Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: The 'ReSpECT' study," *American Journal of Transplantation*, vol. 9, no. 2, pp. 327–336, Feb. 2009, doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02493.x.

- [19] A. Boyd *et al.*, “Basiliximab With Delayed Tacrolimus Improves Short-Term Renal Outcomes Post-Liver Transplantation—a Real-World Experience,” *Transplant Proc*, vol. 53, no. 5, pp. 1541–1547, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.transproceed.2021.04.001.
- [20] Fung JJ, “Immunosuppression and fungal infections.” doi: 10.1034/j.1399-3062.4.s3.3.x.
- [21] Q. Yang *et al.*, “Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of echinocandins against *Candida* spp. in intensive care unit patients and general patient populations,” *Int J Antimicrob Agents*, vol. 47, no. 5, pp. 397–402, May 2016, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.004.
- [22] S. Kusne *et al.*, “Fungal Infections After Liver Transplantation”.
- [23] A. Farahani, F. Ghiasvand, S. Davoudi, Z. Ahmadinejad, and M. M. Brazil, “World Journal of Transplantation Invasive aspergillosis in liver transplant recipients, an infectious complication with low incidence but significant mortality Specialty type: Transplantation Provenance and peer review: Peer-review model: Single blind Peer-review report’s scientific quality classification Grade A (Excellent): 0 Grade B (Very good): B Grade C (Good): C, C Grade D (Fair): 0 Grade E (Poor): 0 P-Reviewer: Dabbous H, Egypt”, doi: 10.5500/wjt.v13.i5.264.
- [24] “Fungal infections in transplant recipients: pros and cons of immunosuppressive and antimicrobial treatment,” 2020, Accessed: Feb. 26, 2024. [Online]. Available: [www.thelancet.com/microbe](http://www.thelancet.com/microbe)

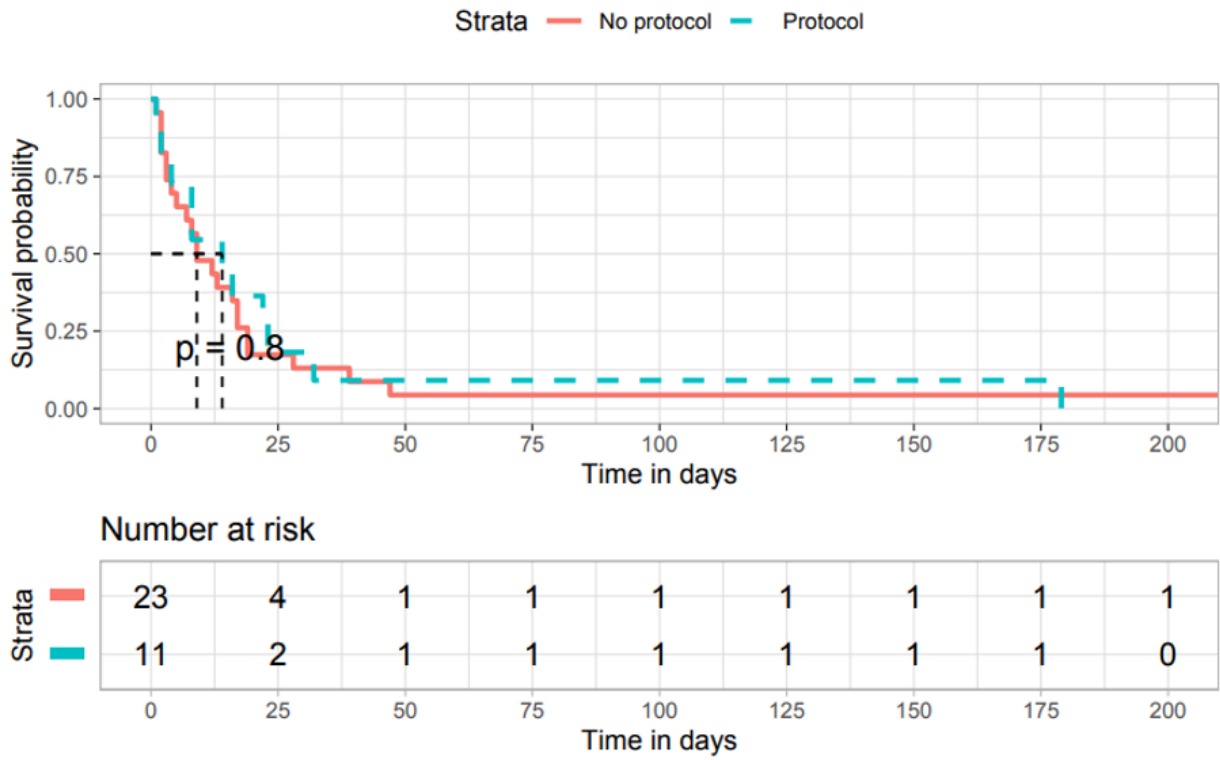


# ANNEXES

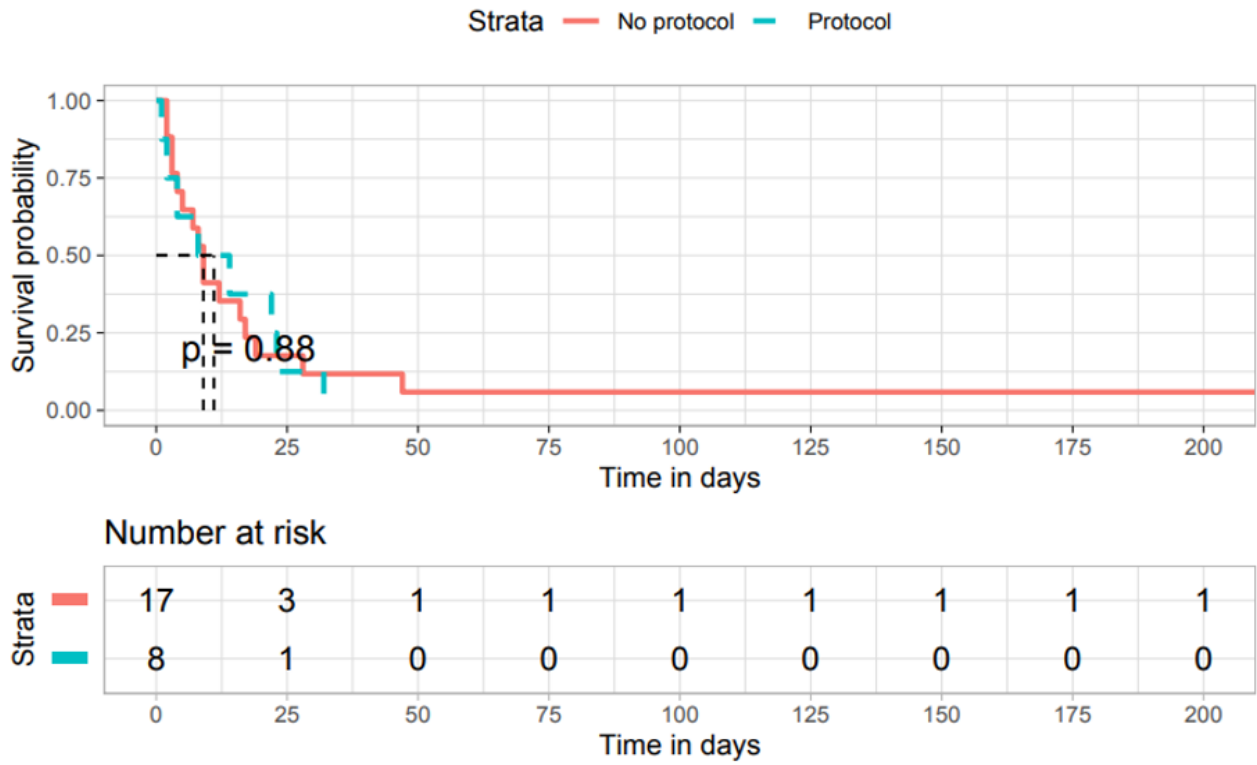
FIGURE 1. Flow chart



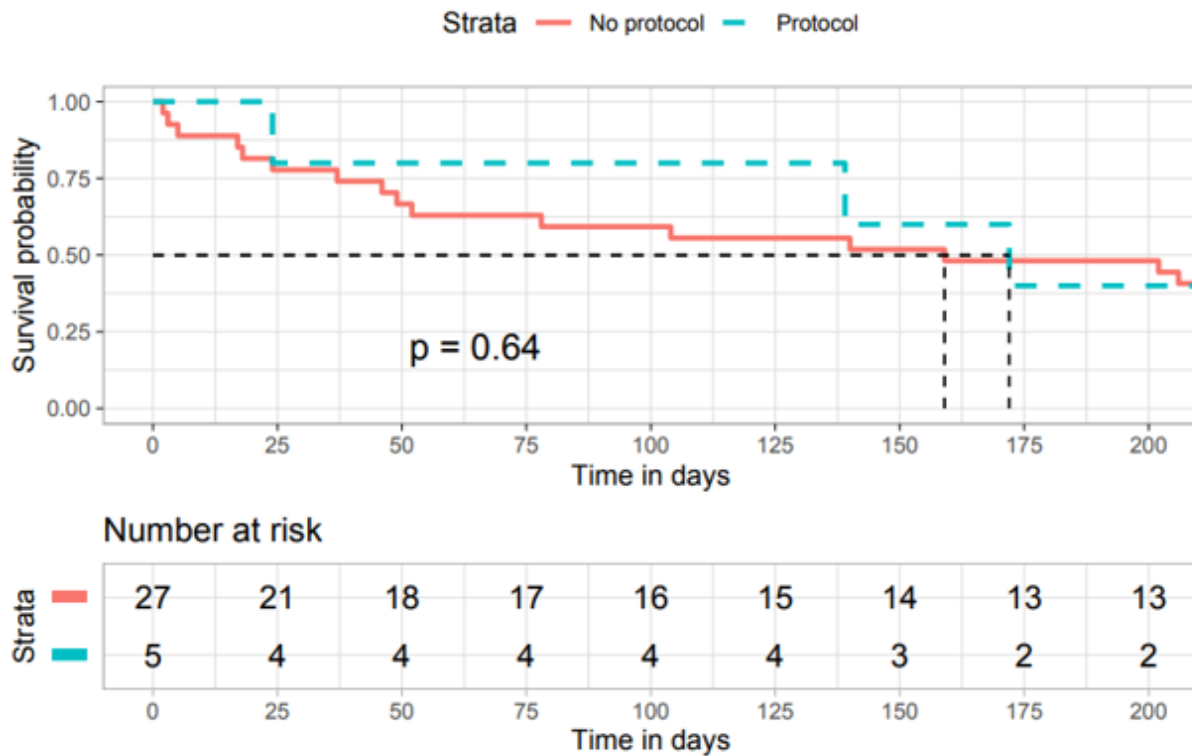
**FIGURE 2.** Survival analysis : median survival time without IFIs



**FIGURE 3.** Survival analysis : median survival time without proven IFIs



**FIGURE 4.** Survival analysis : median survival time for death



**FIGURE 5.** Questionnaire

*Impact de la mise en place d'un protocole de prophylaxie antifongique sur l'incidence des événements fongiques chez les patients transplantés hépatiques à haut risque de candidose invasive au CHU Grenoble-Alpes.*

1) Existe-t-il au sein de votre centre un protocole de prophylaxie antifongique en per/post transplantation hépatique ?

Si oui :

2) L'application du protocole est-elle universelle ou réservée aux groupes de patients à risque et dans ce cas quel facteurs de risque sont pris en compte ?

3) Quelle molécule utilisez-vous ?

4) Quelle est la durée de la prophylaxie antifongique utilisée?

5) A quelle date le protocole actuel a-t-il été mis en place ?

**TABLE 1.** Baseline characteristics

	Tot al n=9 7		Protoc ol % n=32		No- protocol % n=65		p- value
<b>Sex</b>							
Female	33	34.0	9	28.1	24	36.9	0.389
Male	64	66.0	23	71.8	41	63.1	
<b>Cardiovascular antecedents</b>							
HTA	37	38.1	13	40.6	24	36.9	0.724
Diabetes	27	27.8	10	31.3	17	26.2	0.598
HTAP	4	4.1	0	0.0	4	6.2	0.298
Cardiomyopathy	9	9.3	1	3.1	8	12.3	0.263
Chronic renal failure before OLT	26	26.8	12	37.5	14	21.5	0.095
<b>Cirrhosis etiologies</b>							
Alcohol	36	37.1	13	40.6	23	23.7	0.615
Viral	7	7.2	1	3.1	6	6.2	0.419
Steatosis	4	4.1	1	3.1	3	3.1	1
Alcohol + viral	4	4.1	1	3.1	3	3.1	1
Alcohol + steatosis	11	11.3	5	15.6	6	6.2	0.35
Auto immune	2	2.1	2	6.3	0	0.0	0.106
PSC	6	6.2	0	0.0	6	6.2	0.173
PBC	3	3.1	0	0.0	3	3.1	0.548
Overlap: AI+PSC/PBC	3	3.1	1	3.1	2	2.1	1
Others*	8	8.2	5	15.6	3	4.6	0.063
No cirrhotic	13	13.4	3	9.4	10	10.3	0.414
<b>OLT Indications</b>							
HCC	20	20.6	5	15.6	15	23.1	0.393
Alcohol cirrhosis /Alcohol hepatitis	31	32.0	14	43.8	17	26.2	0.08
Steatosis cirrhosis	2	2.1	1	3.1	1	1.5	1
Alcohol and steatosis cirrhosis	5	5.2	1	3.1	4	6.2	1
Viral	5	5.2	2	6.3	3	4.6	1
Ischemic cholangitis	6	6.2	2	6.3	4	6.2	1
AI or overlap syndrome	8	8.2	4	12.5	4	6.2	0.433
PSC/ PBC	5	5.2	0	0.0	5	7.7	0.167
Others**	15	14.4	3	9.4	12	18.5	0.371
Fulminant hepatitis	11	11.3	3	9.4	8	12.3	1
Double liver-kidney transplantation	5	5.2	3	9.4	2	3.1	0.327
Retransplantation	9	9.3	2	6.3	7	10.8	0.713
<b>Dialysis Before OLT</b>	19	19.6	8	25.0	11	16.9	0.345
<b>Refractory ascites</b>	39	40.2	12	38.0	27	41.5	0.702
<b>Maastricht 3</b>	6	6.2	6	18.8	0	0.0	<b>&lt;0.01</b>
<b>Age (mean, standard deviation)</b>	55	10.4	55	7.4	54	11.5	0.649
<b>Score IgSII (mean, standard deviation)</b>	57	18.9	53	16.9	59	19.7	0.174
<b>Albumin (mean, standard deviation)</b>	31	6.7	28	5.2	31	7.2	<b>0.015</b>
<b>Cold ischemia (median, IQR)</b>	7.1	6.1	7.1	6.1	7.1	6.2	0.712
<b>Length of stay in ICU (median, IQR)</b>	10	7	8	5	10	7	0.969
<b>Length of stay in hospitalization (median, IQR)</b>	23	15	25	18	21.5	14	0.171
*Others : hemochromatosis, ischemic cholangitis, cryptogenic, congenital, poly-etiological (AI+viral+alcohol)							
**Others : hemochromatosis, PKHR, Transmet protocol, cholangiocarcinoma, congenital, graft dysfunction, drug-induced, severe acute rejection							
PSC: Primary sclerosing cholangitis; PBC: Primary biliary cholangitis; ICU: Intensive cares unit							

**TABLE 2.** Risk factors for IFIs

	Total n=9 7		Protocol n=32		No- protocol n=65		p- value
		%		%		%	
<b>Majors risk factors</b>							
MELD $\geq$ 30	30	30.9	11	34.4	19	29.2	0.606
Retransplantation	8	8.2	2	6.3	6	9.2	1
Fulminant hepatitis	11	11.3	3	9.4	8	12.3	1
Dialysis pre-OLT	19	19.6	8	25.0	11	16.9	0.345
<b>Minors risk factors</b>							
Long operating time >10h	16	16.5	8	25.0	8	12.3	0.113
Early reoperation (laparotomy)	25	25.8	5	15.6	20	30.8	0.108
Massive blood transfusion >8 CGR	3	3.1	0	0.0	3	4.6	0.548
Hospitalization in ICU pre-OLT	25	25.8	8	25.0	17	26.2	0.902
Choledochojejunal anastomosis	21	21.6	6	18.8	15	23.1	0.626
Dialysis post-OLT	45	46.4	11	34.4	34	52.3	0.095
Double liver-kidney transplantation	5	5.2	3	9.4	2	3.1	0.327
Graft transport fluid fungal colonization	2	2.1	2	6.3	0	0.0	0.106

**TABLE 3.** Invasive fungal infection characteristics (IFIs=proven and probable IFIs)

	Total		Protocol		No -protocol		p-value
	n=97	%	n=22	%	n=65	%	
Patients without IFI at 6 months	64	66	21	65.6	43	66.2	0.958
Patients with $\geq 1$ IFI at 6 months	33	34	11	34.4	22	33.8	
1 IFI	19	57.6	5	45.5	14	63.6	0.319
2 IFI	10	30.3	4	36.4	6	27.3	1
3 IFI	3	9.1	1	9.1	2	9.1	1
$\geq 3$ IFI	1	3.0	1	9.1	0	0	0.333
Patients without IFI at 1 year	64	66.0	21	65.6	43	66.2	0.963
Patients with $\geq 1$ IFI at 1 year	34	35.1	11	34.4	23	35.4	
	n=33		n=11		n=22		
Patients with proven IFI	27.0	81.8	9	81.8	18	81.8	1
Patients with probable IFI	16.0	48.5	6	54.5	10	45.5	0.622
Patients with mono-microbial IFI	20	74.1	4	44.4	16	88.9	0.068
Patients with poly-microbial IFI	8	29.6	5	55.6	3	16.7	
Caspofungin sensitive	30	90.9	9	81.8	21	95.5	0.252
Caspofungin resistance	3	9.1	2	18.2	1	4.5	
<b>IFI at 6 months post OLT</b>							
Proven IFI	32	61.5	11	55.0	21	65.6	0.443
Probable IFI	20	38.5	9	45.0	11	34.4	
Proven or probable IFI	52	100.0	20	100.0	32	100.0	1
Serious event	7	11.9	3	13.0	4	11.1	1
Proven IFI or serious event	39	66.1	14	60.9	25	69.4	0.577
Proven IFI or probable IFI or serious event	59	100.0	23	100.0	36	100.0	1
<b>Fungal culture sites</b>							
Bile fluid	2	6.3	1	9.1	1	4.8	1
Surgical drain fluid	29	90.6	10	90.9	19	90.5	1
Blood	1	3.1	0	0	1	4.8	1
<b>Fungal agents</b>							
Candida albicans	24	75	6	54.5	18	85.7	0.087
Candida glabrata	6	18.8	5	45.5	1	4.8	<b>0.011</b>
Others Candida*	9	28.1	7	63.6	2	9.5	<b>0.002</b>
No-Candida	1	3.1	0	0	1	4.8	1
*C.krusei. C.parapsilosis. C.orthopsilosis. C.dublinensis. C.tropicalis. C.lypolytica. C.kefyr							

**TABLE 4.** Events post OLT

	Total		Protocol		No-protocol		p-value
	n=59	%	n=23	%	n=36	%	
<b>Thrombosis</b>							
<i>arterial</i>	2	3.4	1	4.3	1	2.8	1
<i>portal vein</i>	4	6.8	1	4.3	3	8.3	1
<i>cava vein</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1
<b>Stenosis</b>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1
<i>biliary</i>	2	3.4	2	8.7	0	0.0	0.147
<i>arterial</i>	1	1.7	1	4.3	0	0.0	0.389
<i>portal</i>	1	1.7	1	4.3	0	0.0	0.389
<i>cava</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1
Pseudoaneurysm	8	13.6	5	21.7	3	8.3	0.241
Pseudoaneurysm rupture	3	5.1	0	0.0	3	8.3	0.274
Reject	3	5.1	2	8.7	1	2.8	0.554
Liver abscess	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1
Bile infection	2	3.4	1	4.3	1	2.8	1
Ischemic cholangitis	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1
Portal pylephlebite	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1
Drain fluid infection	22	37.3	7	30.4	15	41.7	0.384
Biliary fistula	1	1.7	0	0.0	1	2.8	1
Bilioma	4	6.8	1	4.3	3	8.3	1
Bilioperitoneum	4	6.8	1	4.3	3	8.3	1
Fungemia	1	1.7	0	0.0	1	2.8	1
Death caused by IFI	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1
Death of unknown cause	1	1.7	0	0.0	1	2.8	1



**TABLE 5.** Comparison of patients with and without breakthrough IFIs

	IFI		No-IFI		p-value
	n=33	%	n=64	%	
<b>Sex</b>					
F	7	21.2	26	40.6	<b>0.04</b>
M	27	81.8	37	57.8	
<b>Cardiovascular antecedents</b>					
Diabetes	10	30.3	17	26.6	0.696
Chronic renal failure pre TH	13	39.4	13	20.3	<b>0.044</b>
<b>Cirrhosis etiologies</b>					
Alcohol	16	48.5	20	31.3	0.095
Viral	4	12.1	3	4.7	0.224
Steatosis	1	3.0	3	4.7	1
Alcohol + viral	2	6.1	2	3.1	0.603
Alcohol + steatosis	2	6.1	9	14.1	0.322
Auto immune	1	3.0	1	1.6	1
PSC	1	3.0	5	7.8	0.66
PBC	1	3.0	2	3.1	1
Overlap: AI+PBC/PSC	1	3.0	2	3.1	1
Others*	2	6.1	6	9.4	0.712
No cirrhotic	3	9.1	10	15.6	0.532
<b>Graft characteristics</b>					
Donor age (mean. standard deviation)	63	14.7	55	17.2	<b>0.025</b>
Cold ischemia (median. quartile)	7.58	6.2	7.0	6.0	0.224
Maastricht 3	2	6.1	4	6.3	1
<b>Majors risk factors</b>					
MELD $\geq$ 30	13	39.4	17	26.6	0.195
Retransplantation	5	15.2	4	6.3	0.265
Fulminant hepatitis	2	6.1	9	14.1	0.322
Dialysis pre-OLT	9	27.3	10	15.6	0.17
<b>Minors risk factors</b>					
Long operating time >10h	10	30.3	14	21.9	0.362
Early reoperation (laparotomy)	10	30.3	15	23.4	0.463
Massive blood transfusion >8 CGR	1	3.0	2	3.1	0.044
Corticotherapy pre-OLT	2	6.1	5	7.8	1
Hospitalization in intensive cares pre-OLT	13	39.4	13	20.3	<b>0.044</b>
Choledochojejunal anastomosis	11	33.3	14	21.9	0.221
Dialysis post-OLT	16	48.5	28	43.8	0.657
Graft transport fluid fungal colonization	1	3.0	1	1.6	1
Double liver-kidney transplantation	3	9.1	2	3.1	0.333
Antifungal prophylaxis	11	33.3	21	32.8	0.958
Refractory ascites	4	12.1	5	7.8	0.484
Deaths at 6 months	10	30.3	7	10.9	<b>0.017</b>
Encephalopathy	18	54.5	29	45.3	0.388
MELD 20-30	5	15.2	13	20.3	0.535
Albumin (mean. standard deviation)	30	5.8	32	7.2	<b>0.005</b>
*Others : hemochromatosis. ischemic cholangitis. cryptogenic. congenital. polyetiologic (AI+viral+alcohol); PSC: Primary sclerosing cholangitis; PBC Primary biliary cholangitis					

**TABLE 6.** Deaths post OLT

	<b>All OLT patients 2015-2020</b> n=224		<b>All OLT patients 2020-2023</b> n=91		p-value
		%		%	
Deaths	80	35.7	22	24.2	<b>0.047</b>
Deaths at 42 months	53	23.7	22	23.7	0.922
Deaths at 12 months	38	17.0	15	16.1	0.917
Deaths at 6 months	31	13.8	14	15.1	0.722
	<b>OLT patients 2015-2020 without IFIs' risk factors</b> n=159		<b>OLT patients 2020-2023 without IFIs' risk factors</b> n=59		
Deaths	52	32.7	17	27.9	0.583
	<b>OLT 2015-2020 with IFIs' risk factors and without caspofungin</b> n=65		<b>OLT 2020-2023 with IFIs' risk factors and with caspofungin</b> n=32		
Deaths	27	41.5	5	15.6	<b>0.020</b>
Deaths at 42 months	18	27.7	5	15.6	0.188
Deaths at 12 months	17	26.1	3	9.4	0.065
Deaths at 6 months	14	21.5	3	9.4	0.166

## SERMENT D'HIPPOCRATE

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”