



HAL
open science

Épidémiologie des prélèvements microbiologiques des liquides de conservation de greffons rénaux : étude observationnelle nationale

Alice Corbel

► **To cite this version:**

Alice Corbel. Épidémiologie des prélèvements microbiologiques des liquides de conservation de greffons rénaux : étude observationnelle nationale. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297400

HAL Id: hal-03297400

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297400>

Submitted on 23 Jul 2021

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 et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR en MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle des études de médecine spécialisée

Par

Alice CORBEL

Le 17 septembre 2018

Épidémiologie des prélèvements microbiologiques des liquides de conservation de greffons rénaux : étude observationnelle nationale

Membres du jury :

| | |
|---|-------------------|
| Monsieur le Professeur Luc Frimat | Président |
| Monsieur le Professeur Alain Lozniewski | Juge |
| Monsieur le Professeur Pascal Eschwege | Juge |
| Madame le Docteur Sandrine Hénard | Juge |
| Monsieur le Docteur Marc Ladrière | Juge et Directeur |



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis
REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-
BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -
Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE^{11 SEP} Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====
DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

Au Professeur Luc FRIMAT,

Vous m'avez accordé votre confiance et votre soutien dans tous mes projets professionnels, aujourd'hui vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Votre attitude bienveillante envers les patients et les équipes qui vous entourent sont exemplaires à mes yeux.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

Au Professeur Alain Lozniewski,

Après m'avoir accueillie dans votre service, vous me faites l'honneur de participer à ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de ma grande reconnaissance.

Au Professeur Pascal Eschwege,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.
Veuillez trouver par ces quelques mots l'assurance de ma vive reconnaissance.

Au Docteur Sandrine Hénard,

Vos enseignements, votre soutien et votre bienveillance sont exemplaires à mes yeux,
aujourd'hui vous me faites l'honneur de participer à ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mon admiration et de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Marc Ladrière,

Vous m'avez fait l'honneur d'accompagner ce travail et de m'enseigner vos connaissances
avec une grande bienveillance.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour la confiance que vous
m'accordez et tout mon respect.

Aux personnes qui ont rendu ce projet réalisable :

Aux Professeures C. Pulcini et N. Thilly qui ont accepté de participer pleinement à ce travail pluridisciplinaire, merci pour votre implication, votre encadrement et votre aide dans toutes les étapes de ce projet.

Au Dr L. Durin de l'Agence de la Biomédecine, merci pour votre aide précieuse dans la liaison avec cette instance nationale et votre disponibilité.

A H. Rousseau de la Plateforme d'aide à la recherche clinique du CHRU de Nancy merci pour votre important travail statistique et votre réactivité.

A Nicolas Le Berre qui a accepté d'être mon acolyte dans ce projet, merci pour tout.

A toutes les équipes médicales (seniors comme juniors), paramédicales, techniques et administratives des services qui m'ont accueillie durant mon internat, merci de me prouver chaque jour par votre implication que le travail d'équipe est une chance, une richesse et une force. Que chacun trouve ici l'expression de ma gratitude pour tout ce qu'il m'a été donné d'apprendre à votre contact. En espérant qu'il ne s'agisse que d'un commencement.

*A mes parents,
A mes grands-parents,
A ma sœur et toute ma famille,
Aux amis.*

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

SOMMAIRE

Abréviations

1. Introduction

1.1 Insuffisance rénale terminale : définition et épidémiologie

1.2 La Transplantation rénale : traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale

1.3 La Transplantation rénale : déroulement

1.4 Thérapeutiques immunosuppressives

1.5 Risque infectieux en post greffe immédiat

1.5.1 Généralités en pathologie infectieuse

1.5.2 Vulnérabilité du patient récemment transplanté rénal face aux infections : facteurs liés au receveur

1.5.3 Vulnérabilité du patient récemment transplanté rénal face aux infections : facteurs chirurgicaux

1.5.4 Vulnérabilité du patient récemment transplanté face aux infections : facteurs liés aux espèces pathogènes

1.5.4.1 Pathogènes provenant du receveur

1.5.4.2 Pathogènes provenant du donneur

1.6 Résistance aux anti-infectieux : résister à la tentation de l'antibiothérapie ?

1.7 Liquide de conservation de greffon et agents infectieux : quel risque ?

2. Article Original

2.1 Résumé

2.2 Introduction

2.3 Matériel & Méthodes

2.3.1 Type d'étude

2.3.2 Recueil et centralisation des données

2.3.3 Données analysées de manière rétrospective

2.3.4 Analyses statistiques

2.3.5 Considérations éthiques

2.4 Résultats

2.4.1 Caractéristiques des receveurs et des donneurs dont sont issus leurs greffons

2.4.2 Cultures microbiologiques des liquides de conservation

2.4.3 Concordance de l'analyse microbiologique des deux PF des reins provenant d'un même donneur

2.4.4 Concordance de l'analyse microbiologique des PF avec les prélèvements réalisés chez le donneur

2.4.5 Facteurs de risque de positivité du liquide de conservation de greffon rénal pour les greffons issus de donneurs décédés

2.5 Discussion

2.6 Conclusion et Perspectives

2.7 Tableaux article

Tableau 1 : Caractéristiques des receveurs, des donneurs et des chirurgies de prélèvement et de transplantation

Tableau 2 : Résultats de l'analyse microbiologique des PF des greffons

Tableau 3 : Concordance de l'analyse microbiologique du PF du greffon avec le PF du rein controlatéral

Tableau 4 : Concordance de l'analyse microbiologique du PF du greffon avec les prélèvements réalisés chez le donneur

Tableau 5 : Facteurs associés à la positivité du liquide de conservation du greffon

3. Conclusion et Perspectives

3.1 Synthèse

3.2 Perspectives

3.2.1 Réduction des contaminations du liquide de conservation de greffon rénal

3.2.2 Évaluation du retentissement chez le receveur

3.2.3 Vers une prise en charge standardisée des receveurs en cas de positivité de l'analyse microbiologique du liquide de conservation

4. Bibliographie

5. Annexe : Extraits des Recommandations de l'ABM 2008

Abréviations

ABM : Agence de la Biomédecine

BGN : Bacille Gram Négatif

BMR : Bactérie MultiRésistante

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ECBU : Examen Cyto Bactériologique des Urines

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

IRCTT : Insuffisance rénale chronique terminale traitée

KTR : Kidney Transplant Recipient (Receveur d'organe)

M1 : Maastricht 1

M2 : Maastricht 2

M3 : Maastricht 3

PMO : Prélèvement Multi Organes

PF : Preservation Fluid (Liquide de conservation)

ppmh : patients par million d'habitants

SCN : Staphylococque à Coagulase Négative

1. INTRODUCTION

1.1 Insuffisance rénale terminale : définition et épidémiologie

L'insuffisance rénale chronique est définie par une perte de fonction rénale que l'on évalue grâce au calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) réalisé à partir de la créatininémie. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par un calcul du DFG < 60 mL/min/1,73m² depuis plus de 3 mois ¹ et s'accompagne de complications systémiques (cardio-vasculaires, métaboliques, endocriniennes, hématologiques...) on la classe en 5 stades de sévérité croissante. Sous l'influence de différents facteurs (âge, hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire, diabète, protéinurie, progression de la néphropathie initiale...) l'insuffisance rénale chronique évolue progressivement vers l'insuffisance rénale terminale (stade 5). Cette dernière est définie par un DFG calculé < 15 mL/min.1,73m², la fonction rénale résiduelle est alors insuffisante pour assurer l'homéostasie du milieu intérieur et donc la survie du patient. Au stade de l'insuffisance rénale terminale (IRCT), différentes techniques permettent de suppléer aux fonctions de l'organe défaillant pour permettre la survie du patient, il s'agit de la dialyse (hémodialyse et dialyse péritonéale) et de la transplantation rénale.

L'insuffisance rénale chronique représente un problème de santé publique à l'échelle mondiale, des études épidémiologiques évaluent sa prévalence entre 3 et 5 % de la population générale ¹. Il est cependant difficile d'évaluer sa prévalence précise car l'insuffisance rénale modérée est généralement asymptomatique et une partie de la population mondiale n'a pas accès aux moyens nécessaires pour poser le diagnostic (examens de biologie médicale). Dans les pays disposant d'un large accès aux soins, les études épidémiologiques permettent une évaluation de l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée (IRCTT), en 2010, l'incidence de l'IRCTT aux USA était de 348 ppmh, 288 ppmh au Japon, 149 ppmh en France et 107 ppmh au Royaume Uni ¹. En 2016 en France, on notait une incidence de l'IRCTT de 165 ppmh soit 11 029 nouveaux patients avec une augmentation constante entre 2010 et 2014 et une légère diminution entre 2015 et 2016 ². Le diabète et l'hypertension artérielle étaient les deux principales pathologies à l'origine de l'IRCTT sur cette période avec respectivement 22,9 et

24,4% des causes d'IRCT pour lesquelles un traitement de suppléance de la fonction rénale était initié. Ces pathologies sont en augmentation en lien avec le mode de vie occidental et le vieillissement de la population, expliquant pour partie l'incidence élevée de l'IRCT.

1.2 La Transplantation rénale : traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale

Les options thérapeutiques pour les patients atteints d'IRCT sont le traitement conservateur qui consiste à gérer les symptômes gênants engendrés par l'IRCT (sans permettre de prolonger la vie du patient) ou les traitements de suppléance qui visent à remplacer une partie des fonctions rénales assurant ainsi la survie du patient. Les traitements de suppléance sont de deux types, d'une part la dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse) et d'autre part la transplantation rénale. Ces traitements de suppléance ne sont pas exclusifs et le patient peut bénéficier des différentes techniques successivement au cours de sa vie (hémodialyse en traitement de suppléance d'attente avant une transplantation par exemple).

Parmi les traitements de suppléance, des études ont démontré que la transplantation rénale était le traitement qui réduisait le mieux la morbidité et la mortalité liées à l'insuffisance rénale chronique terminale ³. Des études médico-économiques plus récentes ont démontré que la transplantation est moins coûteuse et plus efficiente que le traitement par dialyse. Les recommandations françaises actuelles sont d'envisager une transplantation rénale chez tout patient insuffisant rénal chronique terminal ou pré terminal âgé de moins de 85 ans (recommandations HAS octobre 2015). En France chaque année environ 3500 transplantations sont réalisées dont 16% à partir d'un rein de donneur vivant ^{2,4}, le nombre de candidats à la transplantation rénale est de plus de 17 000 en France.

La transplantation rénale est donc le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale et malgré la pénurie de greffons n'est pas un événement rare dans la pratique médicale actuelle.

1.3 La Transplantation rénale : déroulement

Préalablement à la réalisation de la transplantation rénale, une étape chirurgicale de prélèvement d'organe a lieu ⁵. Il s'agit de réaliser une néphrectomie chez le donneur (qu'il soit vivant ou décédé) élargie au hile rénal (veine, artère, uretère). En France, les néphrectomies de donneur décédé peuvent être réalisées dans tout centre hospitalier public agréé par l'Agence de la biomédecine (ABM) et sont effectuées par les équipes chirurgicales locales, 157 centres hospitaliers sont actuellement agréés sur le territoire pour effectuer des prélèvements de rein ⁶. Lors d'un prélèvement multi organes (foie, cœur, poumon, pancréas, intestin) la néphrectomie est le dernier geste du temps chirurgical de prélèvement des organes abdominaux. Les 2 reins du donneur sont individualisés afin d'être attribués à 2 receveurs différents, excepté dans de rares cas où la qualité du greffon est insuffisante et où l'on procède alors à une bigreffe (32 receveurs concernés en France en 2016 ⁴).

Le greffon ainsi obtenu est conservé à 4°C dans une solution comprenant un agent osmotique, des électrolytes dans des proportions proches de la composition du milieu extracellulaire, des substrats énergétiques, des antioxydants et un tampon ⁷. Cette solution a pour but de limiter les dommages cellulaires liés à l'ischémie au sein de l'organe à greffer. Le greffon peut alors être conservé jusqu'à 36 heures. La conservation peut être statique (organe plongé dans le liquide de conservation et maintenu au froid par de la glace) ou dynamique (vaisseaux hilaires branchés sur une machine de perfusion qui fait circuler le liquide de conservation refroidi à l'intérieur du greffon)^{5,7}. Le contenant du greffon est scellé et ne peut être ouvert qu'au sein d'un bloc chirurgical.

Au cours de la phase de transplantation, à l'ouverture du contenant du greffon, l'ABM recommande de réaliser systématiquement 2 prélèvements de 25 mL de liquide de conservation à visée microbiologique (analyse mycologique et bactériologique). Ce liquide fait l'objet d'un examen direct après coloration, d'un ensemencement et d'une incubation sur flacons d'hémocultures aérobie, anaérobie et mycosis conservés à 35°C pendant 5 jours pour les prélèvements à visée bactériologique et 14 jours pour les prélèvements fongiques ⁸ (cf annexe : recommandations pour la prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes. Agence de la Biomédecine).

Les greffons rénaux sont généralement implantés en fosse iliaque, sans néphrectomie préalable des reins natifs, les anastomoses vasculaires sont classiquement réalisées sur les vaisseaux iliaques externes et une anastomose urétéro vésicale est réalisée. Il est recommandé de placer systématiquement une sonde double J au sein de l'uretère du greffon qui restera en place entre 3 et 8 semaines selon les patients et les habitudes de service. À ce matériel s'ajoutent des redons, une sonde vésicale et parfois un cathéter d'analgésie sous cutanée.

1.4 Thérapeutiques immunosuppressives

Toute transplantation rénale s'accompagne d'une réaction immunitaire à l'issue de laquelle le greffon reconnu comme « non soi » est rejeté. Ce rejet s'accompagne d'une inflammation, d'une perte de fonction et d'une destruction de l'organe transplanté. Il est systématique en l'absence de traitement à l'exception d'une transplantation réalisée entre jumeaux monozygotes⁹⁻¹¹. Le risque de rejet est présent durant toute la période pendant laquelle le greffon est présent dans l'organisme du receveur. Il est maximal durant la première année qui suit la transplantation. Il n'existe pas à ce jour de traitement antirejet qui ciblerait uniquement la réponse immunitaire dirigée contre le greffon ou qui permettrait une induction de tolérance fiable et pérenne. L'arsenal thérapeutique afin d'éviter la survenue d'un rejet associe donc plusieurs thérapeutiques immunosuppressives non spécifiques.

On distingue le traitement immunosuppresseur anti rejet initial dit « d'induction » du traitement anti rejet au long cours dit « d'entretien ». Le traitement d'induction est administré dès le bloc opératoire et dans les premiers jours qui suivent le geste chirurgical. Le traitement d'entretien est débuté dans les premiers jours qui suivent la chirurgie et est maintenu durant toute la durée de fonctionnement du greffon.

Les traitements immunosuppresseurs associent plusieurs classes de molécules qui ciblent différentes phases de la réponse immunitaire adaptative^{9,10}. La cible principale des thérapeutiques immunosuppressives est le lymphocyte T CD4, promoteur et coordonnateur de la réponse immunitaire adaptative spécifique d'une cible.

Un effet secondaire commun et constant de toutes ces thérapeutiques immunosuppressives est la majoration du risque infectieux. Ce risque infectieux comporte une augmentation du nombre d'événements infectieux qu'il s'agisse d'infections à germes opportunistes (*Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium tuberculosis*, CMV, BK virus...) ou à germes « classiques ». La mortalité liée à ces derniers est par ailleurs plus importante dans la population des patients transplantés par rapport à la population générale ^{12,13}.

Tableau récapitulatif des traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale en France.

| | Classes thérapeutiques | Molécules |
|------------------------|--|---|
| Traitement d'induction | Anti R-IL2 | Basiliximab |
| | Anticorps déplétants | Thymoglobuline |
| | Anti CD20 | Rituximab |
| Traitement d'entretien | Corticostéroïdes | |
| | Inhibiteurs de la calcineurine | Ciclosporine Tacrolimus |
| | Inhibiteurs de mTOR | Sirolimus Everolimus |
| | Inhibiteurs de la synthèse de l'ADN / Antiproliférants | Mycophénolate Mofétil (MMF) Azathioprine |
| | Bloqueurs de la co - stimulation | Belatacept |

1.5 Risque infectieux en post greffe immédiat

1.5.1 Généralités en pathologie infectieuse

La survenue d'une infection résulte d'une interaction entre l'hôte et le pathogène. L'organisme est « agressé » par un agent pathogène et développe une réponse inflammatoire, il en résulte alors des dommages tissulaires médiés d'une part par l'agent pathogène (adhésion, multiplication, sécrétion de toxines à effet systémique ou local) et d'autre part par la réponse inflammatoire de l'hôte (afflux de cellules immunitaires, modifications de la vascularisation, production de médiateurs inflammatoires)^{10,14}.

Les agents pathogènes peuvent être de nature virale, bactérienne, fongique ou parasitaire. Chaque type d'agent pathogène génère chez l'hôte une réponse immunitaire non spécifique dite « innée » et une réponse immunitaire spécifique de l'agent en cause dite « adaptative ».

L'objectif de la réponse immunitaire est d'effectuer une clairance du pathogène afin de limiter les dommages tissulaires et systémiques ; lorsque cette clairance ne peut être obtenue, l'infection peut évoluer vers la dissémination ou vers une infection chronique mettant alors en jeu le pronostic vital et/ou fonctionnel de l'hôte.

On distingue les infections communautaires acquises hors d'un contexte de soin des infections nosocomiales qui surviennent par le fait ou en raison de soins médicaux. Chez les patients immunodéprimés, on distingue également les infections à germes opportunistes au cours desquelles des microorganismes habituellement non pathogènes le deviennent du fait d'une réponse immunitaire de l'hôte insuffisante (*Pneumocystis carinii*, *Poliomavirus*)^{13,14}. On peut également noter dans le spectre des maladies infectieuses des infections dont l'agent pathogène reste présent dans l'organisme de l'hôte sans se multiplier ni engendrer de dommages (état latent) qui peut présenter des réactivations alors délétères pour l'hôte (ex *Herpes virus*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium vivax*, *Mycobacterium tuberculosis*...).

La transplantation rénale représente une situation de vulnérabilité particulière du patient vis-à-vis des infections qu'elles soient fongiques, bactériennes ou virales. Les facteurs qui contribuent à cette vulnérabilité sont généraux liés à l'hôte, locaux liés au contexte chirurgical et microbiologiques et liés aux agents pathogènes potentiels. Compte tenu de l'intrication du contexte chirurgical et d'une immunosuppression renforcée, la période qui suit immédiatement la greffe est à très haut risque d'infections pour le receveur ¹³.

1.5.2 Vulnérabilité du patient récemment transplanté rénal face aux infections : facteurs liés au receveur

Avant la transplantation rénale, le patient est en situation d'insuffisance rénale terminale. Cette insuffisance rénale terminale s'accompagne d'une dysfonction du système immunitaire ^{15,16} qui rend le patient plus susceptible de développer une infection et augmente la mortalité liée au sepsis chez les patients insuffisants rénaux chroniques par rapport à la population générale ^{17,18}. Certaines pathologies conduisant à l'insuffisance rénale chronique sont par ailleurs de nature auto immune et s'accompagnent d'un traitement de fond immunosuppresseur pour éviter les rechutes. Ce traitement est alors parfois en cours au moment de la transplantation (vascularite à ANCA, lupus...) ¹¹.

Par ailleurs, la réalisation d'une transplantation rénale nécessite, pour éviter les épisodes de rejet, un traitement immunosuppresseur qui est maximal à la phase initiale de la transplantation du fait de l'association du traitement immunosuppresseur d'induction au traitement d'entretien ⁹. Les traitements anti rejet employés limitent la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative, notamment lymphocytaire et empêchent ainsi la clairance des pathogènes.

L'association d'un état d'immunosuppression pré greffe aux traitements immunosuppresseurs anti rejet conduit à une situation de vulnérabilité immunitaire du patient récemment transplanté rénal et limite ses capacités de contrôle des agents pathogènes auxquels il est exposé.

1.5.3 Vulnérabilité du patient récemment transplanté rénal face aux infections : facteurs chirurgicaux

La période de la transplantation s'accompagne également d'un contexte chirurgical avec ouverture de la cavité abdominale sans ouverture de la cavité péritonéale et ouverture d'un organe creux qu'est la vessie avec implantation de matériel étranger (sonde JJ). La transplantation rénale est cependant classée en chirurgie propre (classe 1 d'Altemeier) par le Comité d'infectiologie de l'association française d'urologie (CIAFU)^{19,20}.

Comme toute chirurgie, la transplantation rénale expose le patient au risque de prolifération bactérienne locale au niveau de la plaie compte tenu des modifications métaboliques qu'elle induit (ischémie locale, hématome, modification du potentiel d'oxydo – réduction, modification de la réponse immunitaire, phénomènes inflammatoires locaux). L'implantation d'une sonde double J au sein de l'uretère du rein transplanté expose également à la colonisation bactérienne et à la formation de biofilm.

Le site opératoire de la transplantation rénale constitue donc un milieu favorable à la prolifération d'agents bactériens^{16,21-23}.

1.5.4 Vulnérabilité du patient récemment transplanté face aux infections : facteurs liés aux espèces pathogènes

1.5.4.1 Pathogènes provenant du receveur

Le patient bénéficiant d'une transplantation rénale, en raison de son histoire médicale d'insuffisant rénal chronique peut déjà avoir présenté des infections invasives, notamment bactériennes à partir de sa flore endogène, et avoir été exposé à des bactéries multirésistantes au cours de son parcours de soins²⁴. Ces patients sont donc plus à risque d'être porteurs de bactéries multirésistantes, non accessibles à une antibioprophylaxie périopératoire classique²⁰. En cas d'infections à partir de leur flore commensale, ces patients sont donc exposés à un risque de multirésistance aux antibiotiques et de

traitements antibiotiques probabilistes inadaptés lors d'une infection, créant un délai avant prise en charge thérapeutique optimale.

Par ailleurs, le traitement immunosuppresseur induit un climat propice à la réactivation d'agents infectieux latents dont les patients peuvent être porteurs (CMV, HSV1, HSV2, HHV6, *Mycobacterium tuberculosis*...) ¹³. Si certains peuvent bénéficier d'un traitement curatif avant la transplantation, ce n'est pas le cas de tous, notamment ceux porteurs des virus du groupe herpès, dont les réactivations peuvent entraîner des dommages tissulaires et favoriser la survenue de surinfections bactériennes.

1.5.4.2 Pathogènes provenant du donneur

Le screening infectieux systématique du donneur permet d'éliminer les donneurs qui risquent de transmettre une pathologie infectieuse grave et incurable au receveur (ex : Virus de l'immunodéficience humaine - VIH) ou d'adopter chez le receveur une attitude thérapeutique préventive afin d'éviter cette transmission (Administration d'immunoglobulines anti HBs chez les receveurs d'un organe provenant d'un donneur porteur d'une hépatite B, traitement préventif de la maladie à CMV en cas de sérodiscordance donneur positif / receveur négatif)²⁵⁻²⁷. Cependant, du fait de délais très courts et de la pénurie de greffons, tous les donneurs présentant un risque de transmission d'agents infectieux au receveur ne peuvent être écartés. La maîtrise et l'anticipation du risque sont donc primordiales.

Le risque de transmission d'agents bactériens au receveur via le greffon est surveillé à l'aide de plusieurs éléments : sérologie Syphilis, notification de survenue de brèche digestive lors de la chirurgie de prélèvement, transmission aux équipes de transplantation des résultats de prélèvements microbiologiques réalisés chez le donneur avant son décès et analyse microbiologique systématique du liquide de conservation d'organe ²⁵⁻²⁷.

On comprend alors que les bactéries pouvant être transmises par le greffon relèvent soit d'infections actives ou latentes chez le donneur, soit d'une contamination du greffon par la flore commensale du donneur lors du prélèvement d'organe. La flore commensale du donneur (cutanée, digestive, respiratoire) a pu être soumise à une pression de sélection en

cas d'administration d'une antibiothérapie au donneur (lors de la prise en charge en réanimation pour un donneur décédé par exemple) et comporter des germes résistants aux anti-infectieux.

Tableau récapitulatif des déterminants de la vulnérabilité du receveur aux infections en post transplantation rénale.

| | | |
|---|--|---|
| Situation chirurgicale / Facteurs locaux | Chirurgie urgente Ouverture cutanée / plaie Ouverture organe creux (vessie) Implantation de matériel étranger (sonde JJ, sonde urinaire) Implantation de matériel biologique potentiellement contaminé (greffon) | |
| Situation de l'hôte / Immunodépression | Insuffisance rénale chronique terminale Traitement immunosuppresseur d'induction Traitement immunosuppresseur d'entretien +/- Traitement immunosuppresseur préalable | |
| Pathogènes | Flore commensale du receveur | Nosocomiale (insuffisance rénale chronique +/- dialyse) |
| | Flore provenant du greffon et/ou du liquide de conservation | Nosocomiale (donneur décédé après séjour en réanimation) : risque d'antibiorésistance |
| | | Inoculum / Capacités de prolifération et de survie ex vivo |
| | Pathogènes opportunistes Infections latentes | |

1.6 Résistance aux anti-infectieux : résister à la tentation de l'antibiothérapie ?

Face à la situation de vulnérabilité aux pathogènes du patient transplanté rénal, une stratégie d'antibiothérapie à large spectre afin de limiter l'exposition aux bactéries est tentante pour le clinicien. Cependant, on sait aujourd'hui que l'exposition aux antibiotiques engendre l'émergence de bactéries résistantes aux anti-infectieux (bactéries multi résistantes BMR)²⁴. Les BMR une fois sélectionnées persistent dans les flores commensales du patient (flore cutanée, digestive) et peuvent être impliquées dans des infections à distance de l'exposition initiale aux antibiotiques²⁸⁻³⁰. Ces infections peuvent être difficiles à traiter car les antibiotiques habituels utilisés dans la pathologie ne sont pas actifs, voire parce qu'il n'existe plus aucune possibilité thérapeutique (germes toto-R). Par ailleurs, les mécanismes de résistance peuvent être transmis entre les espèces bactériennes et provoquer des épidémies au sein des structures sanitaires, voire au sein de la population générale²⁴.

Il est donc primordial de réserver la prescription de traitements antibiotiques uniquement aux situations d'infection fortement suspectée ou avérée avec un spectre le plus étroit possible afin de limiter l'émergence de BMR. L'émergence de bactéries multirésistantes a en effet des conséquences à une échelle individuelle pour le patient^{28,31-33} avec un risque de retard ou d'échec thérapeutique lors d'une infection ultérieure et à une échelle collective avec la survenue d'épidémies au sein des structures de soins et de la population générale²⁴.

Chez le patient transplanté rénal il s'agit donc de trouver le juste équilibre pour la prévention du risque infectieux entre la limitation de l'exposition aux pathogènes et le risque d'émergence de bactéries multi résistantes.

1.7 Liquide de conservation de greffon et agents infectieux : quel risque ?

Le liquide de conservation de greffons rénaux fait l'objet d'une surveillance microbiologique systématique, formalisée en recommandations par l'ABM depuis 2008⁸. Ces recommandations imposent le prélèvement de 2 fois 50 mL de liquide de conservation à

l'ouverture du contenant du greffon pour envoi en bactériologie et en mycologie. Ce liquide fait alors l'objet d'un examen direct et d'un ensemencement sur flacons d'hémocultures standard et hémocultures fongiques. Ils sont incubés durant cinq jours pour les hémocultures standard et 14 jours pour les hémocultures fongiques, toute bactérie retrouvée fait l'objet d'une identification et certaines doivent faire l'objet d'un antibiogramme. Les résultats d'examen direct et de la culture sont communiqués aux équipes de transplantation qui prennent en charge le receveur et à l'ABM.

Concernant les agents fongiques, on sait que la présence de levures type *Candida* dans le liquide de conservation expose le receveur à un risque de pseudoanévrisme mycotique (notamment au niveau de l'anastomose artérielle du greffon avec l'artère illiaque) pouvant se rompre et entraîner un choc hémorragique ³⁴. Il est donc fortement recommandé de traiter le receveur par un antifongique azolé (Fluconazole) en cas de mise en évidence de levures du genre *Candida* dans le liquide de conservation de greffon rénal ⁸. La durée de traitement recommandée est alors de 21 jours et s'accompagne d'une surveillance iconographique ³⁵.

Cependant, on connaît moins le risque lié à la présence de bactéries au sein du liquide de conservation de greffons rénaux et il n'existe pas à ce jour de recommandations pour la prise en charge et la surveillance en cas d'analyse bactériologique positive. Plusieurs études se sont intéressées à l'incidence de l'événement « présence de bactéries dans le liquide de conservation » et font état d'une incidence très variable allant de 17,8% à 58%. Cependant, ces études étaient réalisées au maximum sur 4 centres de transplantation et les prélèvements de liquide de conservation en vue d'une analyse microbiologique n'étaient pas standardisés (réalisés à des moments différents de la chirurgie de greffe ou de prélèvement d'organes). Les bactéries mises en évidence étaient en majorité des Staphylocoques à coagulase négative, germes de la flore commensale cutanée. Mais on note sur les études plus récentes une part croissante des entérobactéries au potentiel pathogène plus important pour le receveur ³⁶⁻⁴¹ (cf Tableau). Les conséquences de la présence de ces bactéries dans l'analyse du liquide de conservation ne sont pas déterminées. Seuls quelques cas rapportés en marge d'études épidémiologiques font état d'une comparaison de profil de

sensibilité aux antibiotiques des souches bactériennes retrouvées dans les liquides de conservation et impliquées dans des infections chez le receveur ⁴⁰.

Nous avons donc décidé de mener une étude épidémiologique nationale portant sur les prélèvements microbiologiques issus des liquides de conservation de greffons rénaux afin de mieux cerner le risque pour les patients transplantés. Nous avons par ailleurs cherché à évaluer les facteurs de risque d'une analyse microbiologique du liquide de conservation de greffon positive afin de proposer d'éventuelles mesures préventives. Cette étude a été réalisée en collaboration avec l'Agence Française de la Biomédecine qui centralise les données relatives aux donneurs d'organes, aux receveurs et aux prélèvements microbiologiques à l'échelle nationale.

Tableau des études épidémiologiques des analyses microbiologiques de liquides de conservation de greffons rénaux.

| Auteur + année parution (période de recueil) Pays | Nombre de centres | Incidence (en % de prélèvements positifs) | Agents infectieux : SCN / <i>S. aureus</i> / BGN / <i>Candida</i> / levures | Effectif total | Antibio-prophylaxie du receveur |
|--|-------------------|---|---|----------------|-----------------------------------|
| Wakelin 2005 ⁴² (1999-2002) Ecosse | 4 | 17.8% | 65.6% / 2.4% / 17.1% / NR / 14.6% | 218 | NR |
| Sauget 2011 ³⁸ (2007-2010) France | 1 | 50% | 66.6% / 2% / 8.8% / NR / NR | 90 | NR |
| Bertrand 2013 ³⁷ (2009-2011) France | 1 | 37.6%* | 51.8% / 10.3% / 19.3% / 4.8% / 3.6% | 200** | Amoxicilline – acide clavulanique |
| Ranghino 2016 ³⁶ (2010-2012) Italie | 1 | 34.8% | 46.6% / 3.9% / 25.5% / 9.9% / NR | 290 | NR |
| Yansouni 2012 ⁴¹ (2006-2009) Canada | 1 | 58 % | 38,92% / 3,78% / 10,27% / 2,16% / 0 | 185 | Céfazoline 2g x 3 |

SCN : Staphylocoque à coagulase négative, BGN : Bactéries gram négatif, NR : non renseigné

* dont 69.4% monomicrobiens et 30.6% pluri microbiens

** dont 165 recueils complets

2. ARTICLE ORIGINAL

Épidémiologie des prélèvements microbiologiques des liquides de conservation de greffons rénaux : étude observationnelle nationale

Microbiological epidemiology of preservation fluids in kidney transplant recipients: a nationwide retrospective observational study

Alice Corbel, Marc Ladrière, Nicolas Le Berre, Laurent Durin, Hélène Rousseau, Luc Frimat, Nathalie Thilly, Céline Pulcini

AC : Service de Néphrologie, Dialyse & Transplantation, CHRU Nancy, 54000 Nancy, France

ML : Service de Néphrologie, Dialyse & Transplantation, CHRU Nancy, 54000 Nancy, France

NLB : Service de Néphrologie, Dialyse & Transplantation, CHRU Nancy, 54000 Nancy, France

LD : Agence de la Biomédecine, Direction Prélèvement Greffe organes – tissus, SRA Nord Est, 59120 Loos, France

HR : Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique, 54000 Nancy, France

LF : Service de Néphrologie, Dialyse & Transplantation, CHRU Nancy, 54000 Nancy, France

NT : 1. Université de Lorraine, APEMAC, 54000 Nancy, France

2. Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique, 54000 Nancy, France

CP : 1. Université de Lorraine, APEMAC, 54000 Nancy, France

2. Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Maladies Infectieuses et Tropicales, 54000 Nancy, France

2.1 RESUME

Introduction Durant les suites immédiates d'une transplantation rénale, le receveur est exposé au risque d'infections nosocomiales transmises par le donneur. Le liquide de conservation de greffon (PF) fait l'objet des analyses microbiologiques systématiques. En cas de positivité, le risque pour le receveur est mal connu. L'indication d'une antibiothérapie est discutée.

Méthodes - A partir des données enregistrées par l'ABM (CRISTAL), nous avons mené une étude rétrospective entre octobre 2015 et décembre 2016 en analysant les caractéristiques du donneur, la présence d'une infection chez le donneur, les données de la transplantation, du receveur (âge, survie patient et greffon) et l'analyse microbiologique des PF.

Résultats - Sur 4 487 transplantations rénales dont 725 (16.2%) à partir de donneur vivant (DV), 20,5% ont été réalisées avec des greffons dont le PF était positif (1.8% avec DV, 24.1% avec donneur décédé). 59,9 % des PF positifs étaient polymicrobiens. Les germes étaient des Staphylocoques à coagulase négative (65,8%) suivis des Entérobactéries (28%). La culture positive des PF concordait avec des germes du donneur dans 1,1% des cas. En analyse multivariée, les facteurs de risque de positivité du PF pour les transplantations avec rein donneur décédé étaient : une brèche digestive au cours du prélèvement (OR 4.4 (2.1 ; 9.1)), un prélèvement multiorganes versus rénal seul (OR 1.4 (1.1 ; 1.7)), bigreffe (OR 2.5 (1.3 ; 4.9)). La mise sur machine de perfusion et une antibiothérapie chez le donneur étaient associées à un moindre risque de culture positive du PF (respectivement OR 0.4 (0.3 ; 0.5) et 0.6 (0.5 ; 0.7)).

Conclusion - Le PF ne semble pas être un témoin d'infections transmises du donneur au receveur. Les contaminations des PF semblent avoir lieu au moment du prélèvement.

KEYWORDS

Kidney Transplantation – Preservation Fluid – Microbiological analysis – Organ Procurement Procedure

2.2 INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale³. Sa réalisation s'accompagne systématiquement d'un traitement immunosuppresseur associant plusieurs classes médicamenteuses (corticostéroïdes, antimétabolites, inhibiteurs de la voie de la calcineurine, inhibiteurs mTOR, blocage de la co-stimulation...)⁹. Elle expose donc le receveur (Kidney Transplant Recipient : KTR) à des complications infectieuses, néoplasiques et cardio-vasculaires. Les complications infectieuses sont responsables d'une importante morbidité^{12,29,43,44}. On distingue 3 périodes après la transplantation avec des profils infectieux différents¹³ : la période post greffe immédiat où prédominent les infections liées aux soins et les infections transmises par le donneur, la période des 6 premiers mois de greffe à haut risque de réactivation d'infections latentes et d'infections opportunistes et enfin la période au-delà de 6 mois de transplantation avec un sur-risque d'infections communautaires. Toutes ces complications infectieuses mènent à de nombreuses prescriptions antibiotiques chez les KTR avec un risque important d'émergence de bactéries multirésistantes aux antibiotiques (BMR)⁶⁻⁹.

Afin de réduire le risque d'infections transmises par le donneur, un screening infectieux du donneur est réalisé systématiquement²⁵⁻²⁷. Le liquide de conservation (PF – preservation fluid) des organes, riche en substrats énergétiques⁷ pouvant favoriser la croissance bactérienne ou fongique, constitue également un vecteur potentiel d'agents infectieux. Des prélèvements de PF du greffon à visée microbiologique sont donc réalisés de manière systématique au moment de la transplantation²⁶. En France, des recommandations émises par l'Agence française de la Biomédecine (ABM) existent depuis 2008 et détaillent les modalités de prélèvement et d'analyse microbiologique (analyses mycologiques et bactériologiques) de ces PF⁸. En cas de mise en évidence d'agents fongiques au sein des PF, le risque de pseudoanévrisme mycotique est bien connu et la prise en charge thérapeutique ainsi que la surveillance du patient sont alors codifiées avec un consensus international^{8,34}. Cependant, le risque pour le KTR en cas de mise en évidence de bactéries dans les PF est inconnu et la prise en charge de ces PF positifs n'est pas consensuelle, bien que quelques études suggèrent qu'un nombre non négligeable de KTR reçoivent une antibiothérapie à visée préventive dans cette situation, sans que le bénéfice d'une telle pratique soit démontré^{26,36} (Le Berre *et al.* En attente de publication). L'épidémiologie microbienne de

ces PF est également mal connue. Quelques études rétrospectives monocentriques réalisées entre 1999 et 2012 (France, Italie, UK, Canada) relèvent une prévalence de culture bactérienne positive variable (17.8% à 58%)^{36-38,40-42,45} mais ces études aux effectifs limités ont inclus des prélèvements de PF réalisés à des moments différents du déroulement de la chirurgie. Par ailleurs, même si elles font état d'une prédominance de staphylocoques à coagulase négative, on constate dans les études les plus récentes une part croissante d'entérobactéries, potentiellement plus virulentes et plus fréquemment multi-résistantes aux antibiotiques^{29,44}.

L'objectif de notre étude observationnelle nationale était donc d'étudier l'épidémiologie bactérienne et fongique des PF de greffons rénaux et les facteurs de risque associés à leur positivité en culture.

2.3 MATÉRIEL et MÉTHODES

2.3.1 Type d'étude

Nous avons conduit une étude observationnelle exhaustive sur l'ensemble du territoire français à partir de la base de données des transplantations rénales de l'ABM. Ces données, recueillies en routine de manière prospective, ont été extraites du système d'information de l'ABM et analysées rétrospectivement. Toutes les transplantations rénales réalisées en France entre le 1^{er} octobre 2015 et le 31 décembre 2016 ont été incluses.

2.3.2 Recueil et centralisation des données

En France, 42 établissements de santé publics agréés peuvent effectuer des transplantations rénales (28 centres adultes, 9 pédiatriques, 5 mixtes adultes et pédiatriques⁴). Par ailleurs, 157 établissements de santé répartis sur le territoire sont agréés pour effectuer des prélèvements de rein⁶. L'attribution des organes prélevés et la logistique de transport sont coordonnées par l'Agence Française de la Biomédecine (ABM). Les données recueillies prospectivement par l'ABM sont saisies en temps réel par les équipes de prélèvement d'organe et de greffe (pour les données cliniques) et par l'ABM (pour les données microbiologiques ; les analyses microbiologiques étant réalisées au sein de chaque centre selon les recommandations nationales de l'ABM⁸ et les standards de la Société française de Microbiologie⁴⁶). La saisie des données par les cliniciens est obligatoire, ce qui garantit l'exhaustivité des données. La cohérence et la complétude des données sont contrôlées par le data manager de l'ABM et anonymisées.

Les données recueillies en routine concernent : (i) le donneur: paramètres cliniques, biologiques, d'imagerie ; cause du décès et déroulement de l'hospitalisation en réanimation le cas échéant ; (ii) les données microbiologiques des liquides de conservation des greffons ; et (iii) le receveur : partie pré-greffe indispensable à la constitution du dossier et à l'inscription sur liste d'attente de transplantation et données concernant les 30 jours post greffe (événements graves : décès du receveur, non fonction primaire ou arrêt secondaire de fonction du greffon).

2.3.3 Données analysées de manière rétrospective

Le comité pluridisciplinaire (néphrologues transplantateurs, infectiologue, épidémiologiste, médecin de l'ABM) a sélectionné *a priori* les variables d'intérêt et le plan d'analyse statistique des données, en se basant sur leur avis d'experts et les données de la littérature^{16,34,36,38,41,42,47}, les données anonymisées ont ensuite été transmises par l'ABM.

Les données recueillies relatives au donneur étaient : l'âge, s'il s'agissait d'un donneur vivant ou d'un donneur décédé. Dans ce dernier cas, on recueillait également la cause du décès (mort encéphalique, cause vasculaire, accident de la voie publique, autre) et le nombre de jours passés en réanimation. L'éventuelle antibiothérapie reçue et les prélèvements microbiologiques positifs durant le séjour hospitalier du donneur et au moment du prélèvement d'organes étaient également pris en compte (ECBU et hémocultures)⁸.

Concernant la chirurgie de prélèvement d'organe on recueillait le département de prélèvement et son activité annuelle de prélèvement, s'il s'agissait d'un prélèvement multiorganes (PMO) ou de reins seulement, si les reins prélevés étaient installés sur une machine de perfusion et l'existence d'une brèche digestive durant la chirurgie de prélèvement.

A propos de la chirurgie de greffe et du receveur, les données considérées comprenaient l'âge du receveur, la latéralité du greffon reçu (rein droit, rein gauche, bigreffe), le temps d'ischémie froide, la survenue d'événements graves (non fonction primaire du greffon, arrêt secondaire de fonction du greffon, décès) chez le receveur en post greffe immédiat (30 jours) et le cas échéant, leur délai de survenue après la chirurgie.

Enfin, les données microbiologiques des PF comprenaient le caractère positif de la culture bactériologique, mycologique ou des deux et le cas échéant, l'agent infectieux identifié (espèce seulement, les antibiogrammes n'étant pas disponibles). Ces analyses étaient réalisées sur le PF du greffon ainsi que sur le PF du rein controlatéral si celui-ci était transplanté (selon les données ABM, 90 % des reins prélevés sur donneur décédé sont

effectivement transplantés⁴). Nous disposons des différentes espèces microbiennes mises en évidence le cas échéant. Nous avons regroupé les différentes espèces en familles de germes formant des groupes pathogènes homogènes (Staphylocoques à coagulase négative -SCN-, *Staphylococcus aureus*, Streptocoques autres que *Streptococcus pneumoniae*, Entérocoques, Entérobactéries, Bacilles gram négatif non fermentants, Levures, Bactéries appartenant aux flores commensales digestives cutanées et ORL¹ ne faisant pas partie des groupes précédents et Autres agents microbiens).

2.3.4 Analyses statistiques

Pour les analyses de concordance, le PF du greffon était considéré comme concordant avec le PF du rein controlatéral ou avec les prélèvements du donneur si les mêmes espèces bactériennes étaient mises en évidence. Pour l'ensemble des résultats, l'unité d'analyse utilisée était le patient receveur.

En l'absence de facteurs de risque connus de positivité de l'analyse microbiologique des PF, le comité a émis des hypothèses concernant ces facteurs de risque. Les facteurs de risque supposés d'une positivité de l'analyse microbiologique du PF étaient une infection ou un risque de colonisation chez le donneur, une contamination au décours de la chirurgie de prélèvement d'organes ou une prolifération microbienne en lien avec un délai prolongé de contact entre le PF et l'organe greffé.

Les variables explicatives suivantes ont donc été sélectionnées afin d'explorer si elles étaient associées au fait d'avoir un liquide de conservation de greffon positif en culture (bactériologique et/ou mycologique) : l'année de la transplantation (2015 ou 2016), la latéralité du rein greffé (droit, gauche ou bigreffe), l'âge du donneur (≤ 54 ans *versus* >54 ans), l'activité de prélèvement du département dont provient le greffon (< 25 greffons prélevés/an ≥ 25 greffons prélevés /an - 157 centres agréés sur l'ensemble de la France soit en moyenne 1,57/département⁶), une chirurgie de prélèvement multiorganes ou un prélèvement rénal uniquement, durée de séjour en réanimation du donneur (≤ 2 jours

¹ *Actinomyces, Propionibacterium, Clostridium, Haemophilus, Corynebacteriae, Moraxella, Lactobacillus, Bacteroides, Bacillus, Neisseria, Streptococcus pneumoniae*

versus > 2 jours), la durée d'ischémie froide ($\leq 14h$ *versus* > 14h), l'utilisation d'une machine de perfusion, la prescription d'une antibiothérapie chez le donneur, la positivité d'hémoculture et/ou d'ECBU chez le donneur et la notion de brèche digestive au décours de la chirurgie de prélèvement.

Les caractéristiques des donneurs, des receveurs et des chirurgies de prélèvement et de transplantation ont tout d'abord fait l'objet d'une analyse descriptive. Les résultats sont présentés sous la forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives et de moyennes et écart-types pour les variables quantitatives.

Les résultats microbiologiques (effectifs, %) sont ensuite analysés globalement c'est à dire pour tous les PF positifs, pour ceux dont le greffon était issu d'un donneur vivant, pour ceux ayant conduit à une bigreffe et pour les PF du rein controlatéral lorsqu'ils étaient également positifs. Dans l'objectif d'identifier l'origine des contaminations des PF, nous avons ensuite calculé le pourcentage de concordance des résultats microbiologiques (i) entre le PF du greffon et le PF du rein controlatéral d'une part, (ii) entre le PF du greffon transplanté et les prélèvements (hémocultures, ECBU) réalisés chez le donneur d'autre part, et ce en fonction de la positivité ou non du résultat.

Pour finir, nous avons étudié les facteurs associés à la positivité du PF du greffon, en utilisant des modèles de régression logistiques bi- puis multivariés. Du fait de critères de sélection du donneur et de modalités chirurgicales et d'une logistique de transport du greffon différents, nous avons prévu de réaliser deux analyses distinctes en fonction du statut vital du donneur. Les variables explicatives étudiées étaient les suivantes : l'année de la transplantation (2015 ou 2016), la latéralité du greffon (droit, gauche ou bigreffe), l'âge du donneur (≤ 54 ans *versus* >54 ans), le volume d'activité de prélèvement du département dont provient le greffon (< 25 greffons rénaux prélevés/an, ≥ 25 greffons rénaux prélevés /an), le type de chirurgie de prélèvement (multi organes ou prélèvement rénal seul), la durée de séjour en réanimation du donneur (≤ 2 jours *versus* > 2 jours), la durée d'ischémie froide ($\leq 14h$ *versus* > 14h), l'utilisation d'une machine de perfusion, la prescription d'une antibiothérapie chez le donneur, la positivité d'hémoculture et/ou d'ECBU chez le donneur et la survenue d'une brèche digestive au décours de la chirurgie de prélèvement. Les

variables précédentes associées au seuil de 0.20 en analyse bivariée étaient introduites dans un modèle de régression multivariée pour lequel un seuil de significativité de 0.05 (en bilatéral) étaient retenu. Les résultats sont présentés sous la forme d'odds ratios (crude & adjusted) leur intervalle de confiance à 95% et leur seuil de significativité p. Au final, seuls les facteurs associés à la positivité du PF des greffons issus de donneurs décédés ont pu être identifiés. Les facteurs associés à la positivité du PF des greffons issus de donneurs vivants n'ont pu être étudiés en raison d'un manque de puissance lié à la faible prévalence de PF positifs (1.8%). Toutes les analyses ont été réalisées sous SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C.).

2.3.5 Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été soumis au comité scientifique de l'Agence de la Biomédecine qui a donné son accord pour la transmission des données le 17/10/2017. Les données étant anonymisées par les services de l'ABM, il n'était pas nécessaire d'obtenir un accord de la CNIL.

2.4 RÉSULTATS

2.4.1 Caractéristiques des receveurs et des donneurs dont sont issus leurs greffons

Sur la période de 15 mois étudiée, 4487 transplantations rénales ont été réalisées en France dont 725 (16.2%) à partir d'un rein de donneur vivant. Les caractéristiques des donneurs, des receveurs et des chirurgies de prélèvement et de transplantation sont présentées dans le Tableau 1. La plupart des donneurs n'étaient pas bactériémiques ou bactériuriques lors de la prise en charge (76.9% de donneurs ayant des hémocultures et ECBU négatifs). Malgré cette faible proportion de donneurs chez qui un germe était mis en évidence, une importante part recevait une antibiothérapie (64.9%). Parmi les 64.9% de donneurs qui ont reçu une antibiothérapie avant le prélèvement d'organes, 76.6% recevaient une monothérapie, les molécules utilisées étaient principalement des bêtalactamines avec une nette prédominance de l'association amoxicilline + acide clavulanique (68.0%).

2.4.2 Cultures microbiologiques des liquides de conservation

Sur la période d'observation, 920 (20,5%) KTR ont reçu un greffon dont le liquide de conservation était positif en culture à un ou plusieurs agents infectieux (bactérien et/ou fongique) (Tableau 2). Parmi ces 920 KTR, 907 avaient reçu un greffon provenant de donneur décédé (98.6 %) et 13 un rein de donneur vivant. La majorité des liquides de conservations positifs l'étaient avec plusieurs espèces microbiennes différentes (59.9%). Les agents infectieux les plus fréquemment isolés étaient des Staphylocoques coagulase négative (65.8%) suivis des Entérobactéries (28%).

Les PF des greffons issus de donneur vivant étaient très rarement positifs en culture (1,8%) et les germes retrouvés étaient majoritairement des Staphylocoques à coagulase négative associés ou non à d'autres germes. Aucun donneur vivant n'était bactériémique ou bactériurique au moment du prélèvement d'organes.

2.4.3 Concordance de l'analyse microbiologique des PF des reins provenant d'un même donneur.

Lorsque le greffon provenait d'un donneur décédé et que le rein controlatéral était également greffé, nous disposions des données microbiologiques du liquide de conservation du rein controlatéral (Tableau 3). L'analyse microbiologique du PF du greffon concordait totalement avec celle du rein controlatéral dans 76.0 % des cas. Dans 63.7% des cas, il s'agissait d'une concordance de cultures négatives. Dans les 12.3% de cas où les cultures positives du PF du greffon et du PF du rein controlatéral concordaient, il s'agissait en grande majorité de prélèvements plurimicrobiens comprenant des Staphylocoques à coagulase négative et des Entérobactéries. Parmi ces cultures concordantes du PF du greffon avec le PF du rein controlatéral, 39/329 (11.8%) concordaient également avec des prélèvements réalisés chez le donneur, majoritairement des ECBU (33/39 – 84.6%). Les germes retrouvés dans ces cas de concordance entre les 2 PF et les prélèvements réalisés chez le donneur étaient majoritairement des Entérobactéries (37/39 – 94.8 %) suivis des Staphylocoques à coagulase négative (4/39), d'Entérocoques (2/39) et de Levures (2/39).

2.4.4 Concordance de l'analyse microbiologique des PF avec les prélèvements réalisés chez le donneur

Nous avons confronté les données microbiologiques du donneur à celles de l'analyse du liquide de conservation de greffon (Tableau 4). L'analyse microbiologique positive du PF du greffon concordait totalement ou partiellement avec les analyses réalisées chez le donneur dans 1,1% des cas. La concordance était totale dans 0,5% des cas et partielle dans 0,6% des cas. Lorsque la concordance était totale, les cultures des PF du greffon étaient monomicrobiennes alors qu'elles étaient plurimicrobiennes dans les cas de concordance partielle. Les espèces identiques retrouvées dans le PF du greffon et chez les donneurs étaient majoritairement des Entérobactéries (78,3% des concordances totales et 91,7% des concordances partielles) avec en premier lieu la présence d'*Escherichia coli*. Lorsque la culture du PF était concordante avec les germes retrouvés chez le donneur, il s'agissait principalement de germes retrouvés dans les ECBU des donneurs (82,6% en cas de concordance totale et 83,3% en cas de concordance partielle).

2.4.5 Facteurs de risque de positivité du liquide de conservation de greffon rénal pour les greffons issus de donneurs décédés (Tableau 5)

Pour les greffes réalisées à partir d'un donneur décédé, 907 sur 3762 (24.1 %) l'ont été avec un greffon dont le liquide de conservation était contaminé à au moins un agent microbiologique. En analyse bivariée, l'activité de prélèvement du département dont provient le greffon n'était pas associée à une culture de PF positive et il en était de même pour la durée d'ischémie froide. La réalisation d'un prélèvement multi organes, la survenue d'une brèche digestive durant la chirurgie de prélèvement et la réalisation d'une bigreffe étaient associées à un sur-risque de positivité du liquide de conservation du greffon en analyse bivariée et multivariée (Tableau 5). La prescription d'une antibiothérapie chez le donneur et la mise en place d'une machine de perfusion du greffon étaient des facteurs protecteurs vis-à-vis de la positivité du liquide de conservation de greffon en analyse bivariée et multivariée.

2.5 DISCUSSION

Notre étude montre que 20,5% des KTR reçoivent un greffon dont le liquide de conservation est contaminé par des agents microbiens, majoritairement des Staphylocoques à coagulase négative et des Entérobactéries. Les germes retrouvés dans le liquide de conservation du greffon ne correspondent que très rarement à des germes retrouvés chez le donneur. Les facteurs de risque de contamination du liquide de conservation de greffon provenant d'un donneur décédé sont un prélèvement multi organes, la présence d'une brèche digestive lors de la chirurgie de prélèvement et la réalisation d'une transplantation bigreffe. Les facteurs protecteurs retrouvés dans notre étude sont une antibiothérapie prescrite chez le donneur et la mise en place du greffon sur une machine de perfusion.

L'incidence de l'événement analyse microbiologique positive du liquide de conservation de greffon et les proportions de chaque famille de germes sont concordantes avec celles déjà décrites dans la littérature^{36-38,40-42,45,48}.

La présence d'une brèche digestive au cours du prélèvement d'organes était déjà connue comme étant un facteur de risque de transmission d'agents fongiques (levures) au receveur³⁴. Les recommandations actuelles sont d'instaurer un traitement antifongique probabiliste chez les KTR en cas de signalement de brèche digestive chez le donneur du fait d'un sur-risque de pseudoanévrisme mycotique à *Candida*^{8,34}. Notre étude montre qu'en association au risque fongique, il existe un risque d'exposition à des agents bactériens dans cette situation.

Nous avons analysé la typologie des prélèvements microbiologiques des PF dans différentes situations (concordance des prélèvements des PF des deux reins prélevés, concordance avec les germes retrouvés chez le receveur) et les conséquences pour le receveur. Il ne se dégage pas dans notre étude de typologie particulière selon les situations rencontrées. Les prélèvements de PF sont dans chaque situation largement dominés par les germes de la flore cutanée. Du fait d'un nombre d'événements graves chez le receveur faible, notre étude n'était pas suffisamment puissante pour mettre en évidence un éventuel

risque vital ou de perte de greffon lié à l'événement « analyse microbiologique du PF du greffon positive » pour le receveur.

La très faible concordance observée entre les germes présents chez le donneur et ceux du liquide de conservation, associée à des facteurs de risque liés au déroulement de la chirurgie de prélèvement et à une prédominance de flore commensale cutanée semblent indiquer que la contamination du liquide de conservation a lieu au décours de la chirurgie de prélèvement et du conditionnement du greffon. Le liquide de conservation de greffon ne semble donc pas être un témoin d'agents pathogènes transmis du donneur au receveur. Cependant, pour savoir si les rares cas de concordance entre les germes retrouvés chez le donneur et ceux mis en évidence dans les PF des greffons étaient réellement liés à un même pathogène, il aurait été intéressant de disposer des antibiogrammes détaillés pour comparer les profils de sensibilité aux antibiotiques, voire d'un typage génétique comparatif des souches. En effet, les quelques cas de concordance totale ou partielle entre les prélèvements microbiologiques du donneur et le PF du greffon sont principalement des cas d'Entérobactéries chez des donneurs bactériuriques. Il serait donc intéressant de savoir si une bactériurie à Entérobactérie chez le donneur donne lieu à une contamination du PF avec le même germe, auquel cas, la surveillance de ces donneurs en particulier pourrait être renforcée et des protocoles d'antibioprophylaxie au moment du prélèvement pourraient être ajustés afin de limiter les contaminations.

La chirurgie de prélèvement semble être un moment critique pour le risque de contamination du liquide de conservation de greffon rénal. Bien que la positivité des hémocultures et/ou des ECBU chez le donneur (infection ou colonisation) n'augmente pas le risque de contamination du liquide de conservation, le caractère urgent de la chirurgie, la présence successive de plusieurs équipes chirurgicales lors d'un prélèvement multi organes (PMO) peuvent expliquer le sur-risque de contamination. La chirurgie de prélèvement rénal étant le dernier temps chirurgical de prélèvement des organes abdominaux (après le foie, l'intestin et le pancréas) lors d'un PMO, le site opératoire a pu être souillé lors des temps chirurgicaux précédents⁵. Les recommandations exigent qu'une hygiène stricte, similaire à celle d'une chirurgie classique, soit appliquée durant la chirurgie de prélèvement. Vu la grande part des germes cutanés retrouvés dans le PF des greffons rénaux, et l'écart observé

entre les PF des greffons issus de donneurs vivants par rapport aux donneurs décédés (1,8% vs 24,1%) on peut s'interroger sur l'applicabilité de ces règles et leur application réelle lors de la chirurgie de prélèvement sur un donneur décédé. Il est donc important de sensibiliser les différentes équipes chirurgicales et anesthésiques au risque de contamination des PF de greffons rénaux afin de limiter l'exposition des receveurs à des agents pathogènes.

L'usage d'une antibiothérapie chez le donneur permettrait de prévenir la contamination du liquide de conservation de greffon rénal, les schémas thérapeutiques utilisés dans notre cohorte comportent dans une très large majorité des bêtalactamines et la molécule la plus utilisée est l'amoxicilline + acide clavulanique. Leur usage semble permettre de limiter la présence d'agents infectieux au sein du liquide de conservation du greffon. L'usage d'antibiotiques à élimination rénale pourrait favoriser une concentration des molécules antibiotiques élevée dans le parenchyme du greffon et expliquer ainsi leur caractère protecteur. Nous n'avons cependant pas pu étudier l'impact d'une antibioprophylaxie administrée au donneur lors de la chirurgie de prélèvement car cette donnée n'était pas disponible dans les bases de l'ABM. Par ailleurs, il n'existe pas de recommandations claires quant à l'indication et l'utilisation d'une antibioprophylaxie lors du prélèvement d'organes, qu'il s'agisse d'un PMO ou d'un prélèvement rénal isolé^{19,20,49}.

Au vu du grand nombre de donneurs recevant une antibiothérapie avant le prélèvement d'organes, il aurait été intéressant de connaître les profils de sensibilité aux anti-infectieux des agents identifiés dans les PF des greffons afin d'évaluer le risque d'émergence de BMR dans cette situation particulière. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'intérêt et l'impact des traitements antibiotiques administrés aux donneurs et proposer un schéma d'antibioprophylaxie adapté à chaque situation clinique du donneur afin de réduire le nombre de contaminations des PF.

Dans notre étude, l'utilisation d'une machine de perfusion, bien que nécessitant des manipulations supplémentaires, est un facteur protecteur des contaminations du liquide de conservation de greffon. Le conditionnement différent associé à une circulation dynamique du PF pourrait être à l'origine de ces observations⁵.

Notre étude est la première à s'intéresser aux facteurs de risque de contamination du liquide de conservation de greffon. Par ailleurs, elle a été réalisée à large échelle (données exhaustives nationales sur une période supérieure à un an) avec les données dont disposent réellement les équipes de transplantation (données de l'ABM) et se rapproche donc de la pratique courante. Notre étude ne permet cependant pas d'évaluer les conséquences pour le receveur d'une positivité en culture du liquide de conservation du greffon rénal.

2.6 Conclusion et Perspectives

Cette étude observationnelle nationale montre qu'environ un cinquième des receveurs de rein est exposé à des agents infectieux via le PF du greffon. La présence de ces agents infectieux semble liée à des contaminations au décours de la chirurgie de prélèvement. Il semble donc indispensable de renforcer les mesures d'asepsie et la coopération des équipes chirurgicales de prélèvement d'organes afin de limiter au maximum ce risque infectieux. Cette étude ne permet pas d'évaluer les conséquences de la présence d'agents infectieux dans le PF du greffon pour le receveur. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer ce risque et d'adapter les prises en charges en cas de contamination du liquide de conservation.

2.7 TABLEAUX ARTICLE

Tableau 1 : Caractéristiques des receveurs, des donneurs et des chirurgies de prélèvement et de transplantation

| | N | % ou moyenne | Ecart type |
|--|------|--------------|------------|
| Généralités | | | |
| Année de greffe | | | |
| 2015 | 872 | 19.4% | |
| 2016 | 3615 | 80.6% | |
| | | | |
| Activité de prélèvement du département dont provient le greffon rénal | | | |
| Département < 25 greffons rénaux prélevés / an | 503 | 11.2% | |
| Département >= 25 greffons rénaux prélevés / an | 3984 | 88.8% | |
| Donneur | | | |
| Age (en années) | 4487 | 53.1 | 17.4 |
| | | | |
| Type de donneur | | | |
| Vivant | 725 | 16.2% | |
| Décédé mort encéphalique | 3601 | 80.3% | |
| Décédé après arrêt circulatoire M3 | 94 | 2.1% | |
| Décédé après arrêt circulatoire M1 & M2 | 67 | 1.5% | |
| | | | |
| Durée de séjour en réanimation (donneurs décédés de mort encéphalique) en jours | 3601 | 3.3 | 3.8 |
| | | | |
| Antibiothérapie chez le donneur | 2423 | 64.9% | |
| Manquant | 751 | | |
| | | | |
| Prélèvements microbiologiques chez le donneur | | | |
| Hémocultures et ECBU négatifs | 3449 | 76.9% | |
| Hémocultures positives | 264 | 5.9% | |
| ECBU positif | 672 | 15.0% | |
| Hémocultures et ECBU positifs | 102 | 2.3% | |
| | | | |
| Nombre de familles de germes retrouvés chez le donneur | 1038 | | |
| 1 famille | 747 | 72.0% | |
| > 1 famille | 164 | 12.2% | |
| Manquant | 127 | 15.8% | |
| | | | |
| Microbiologie des ECBU et hémocultures chez le donneur | 911 | | |
| Staphylocoque coagulase négative | 206 | 22.6% | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 48 | 5.3% | |

| | | | |
|---|------|-------|------|
| Streptocoques (sauf <i>pneumoniae</i>) | 33 | 3.6% | |
| Enterocoques | 201 | 22.1% | |
| Enterobactéries | 390 | 42.8% | |
| Bacilles gram négatif non fermentants | 26 | 2.9% | |
| Levures / <i>Candida</i> | 93 | 10.2% | |
| Autres bactéries des flores commensales (digestive, cutanée, ORL*) | 50 | 5.5% | |
| Autres | 53 | 5.8% | |
| Chirurgie de prélèvement d'organes | | | |
| Prélèvement multi organes (PMO) | 3016 | 67.2% | |
| | | | |
| Brèche digestive au cours du prélèvement ou autre problème chirurgical | 33 | 0.7% | |
| | | | |
| Greffon mis sur machine de perfusion | 1383 | 37.8% | |
| Manquant | 833 | | |
| Chirurgie de Transplantation | | | |
| Durée d'ischémie froide (en heures) | 4305 | 14.2 | 7.4 |
| Manquant | 182 | | |
| | | | |
| Transplantation combinée rein - autre organe | 200 | 4.5% | |
| | | | |
| Latéralité du greffon | | | |
| Droit | 1921 | 42.8% | |
| Gauche | 2525 | 56.3% | |
| Bigreffe | 41 | 0.9% | |
| | | | |
| Receveur | | | |
| Age (en années) | 4487 | 51.3 | 16.1 |
| | | | |
| Décès avant J30 | 39 | 0.9% | |
| Arrêt de fonction du greffon avant J30 (ARF) | 145 | 3.2% | |

M1, M2, M3 : Maastricht 1, 2, 3. ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines, PMO : Prélèvement multi organes, J30 : 30ème jour post opératoire, ARF : Arrêt de fonction du greffon

* *Actinomyces, Propionibacterium, Clostridium, Haemophilus, Corynebacteriae, Moraxella, Lactobacillus, Bacteroïdes, Bacillus, Neisseria, Streptococcus pneumoniae*

Tableau 2 : Résultats de l'analyse microbiologique des PF des greffons

| Situation clinique | Positivité du liquide de conservation (PF) en culture | Données microbiologiques détaillées des liquides de conservation positifs en culture | Données microbiologiques détaillées chez le donneur | | Antibiothérapie chez le donneur | | Évolution du receveur à J30 | |
|--|---|---|---|--|---|--|--|--|
| | | | PF positif* | PF négatif | PF positif | PF négatif | PF positif | PF négatif |
| PF du greffon positif (tous greffons confondus) | 920/4487 (20,5%) | Culture monomicrobienne 407/810 (50,2%) Streptocoques : 96/810 (11,9%) SCN : 533/810 (65,8%) <i>S. aureus</i> : 98/810 (11,0%) Entérocoques : 62/810 (7,7%) Entérobactéries : 227/810 (28,0%) BGN non fermentants : 43/810 (5,3%) <i>Candida</i> /Levures : 78/810 (9,6%) Autres bactéries des flores commensales : 150/810 (18,5%) Autres : 149/810 (18,3%) | Hémocultures et ECBU négatifs 653/920 (71,0%) Hémocultures positives 45/920 (4,9%) ECBU positif 199/920 (21,6%) Hémocultures et ECBU positifs 23/920(2,5%) | Hémocultures et ECBU négatifs 2796/3567 (78,4%) Hémocultures positives 219/3567 (6,1%) ECBU positif 473/3567 (13,3%) Hémocultures et ECBU positifs 79/3567 (2,2%) | Oui 410/820 (50%) Non 67/820 (46,6%) | Oui 1448/3567 (46,6%) Non 67/3567 (46,6%) | Décès 6/920 (0,7%) ARF 32/920 (3,5%) 0 | Décès 27/3082 (0,9%) ARF 96/3082 (3,1%) |
| PF du greffon positif : Greffon issu de donneur vivant | 13/725 (1,8%) | Culture monomicrobienne 8/10 (80%) Streptocoques : 0/10 (0%) SCN : 10/10 (100%) <i>S. aureus</i> : 0/10 (0%) Entérocoques : 0/10 (0%) Entérobactéries : 0/10 (0%) BGN non fermentants : 0/10 (0%) Levures : 1/10 (10%) Autres bactéries des flores commensales : 0/10 (0%) Autres : 1/10 (10%) | Hémocultures et ECBU négatifs 10/10 (100%) | Hémocultures et ECBU négatifs 712/712 (100%) | Oui 0/13 (0%) Non 0/13 (0%) | Oui 0/712 (0%) Non 0/712 (0%) | Décès 0/13 (0%) ARF 0/13 (0%) | Décès 1/712 (0,1%) ARF 20/712 (2,8%) |

| Situation clinique | Positivité du liquide de conservation (PF) en culture | Données microbiologiques détaillées des liquides de conservation positifs en culture | Données microbiologiques détaillées chez le donneur | | Antibiothérapie chez le donneur | | Évolution du receveur à J30 | |
|-----------------------------------|---|--|---|--|--|-----------------------|---|--|
| | | | PF positif* | PF négatif | PF positif | PF négatif | PF positif | PF négatif |
| PF du greffon positif : Bigreffes | 16/41 (39,0%) | Culture monomicrobienne 5/14 (35,7%) Streptocoques : 0/14 (0%) SCN : 4/14 (28,6%) <i>S. aureus</i> : 0/14 (0%) Entérocoques : 4/14 (28,6%) Entérobactéries : 10/14 (71,4%) BGN non fermentants : 0/14 (0%) Levures : 0/14 (0%) Autres bactéries des flores commensales : 1/14 (7,1%) Autres : 1/14 (7,1%) | Hémocultures et ECBU négatifs 8/16 (50,0%) Hémocultures positives 0/16 (0%) ECBU positif 7/16 (43,8%) Hémocultures et ECBU positifs 1/16(6,3%) | Hémocultures et ECBU négatifs 16/25 (64,0%) Hémocultures positives 2/25 (8%) ECBU positif 7/25 (28%) Hémocultures et ECBU positifs 0/25 (0%) | Oui 3/16 (18,8%) Oui 14/25 (56%) | Oui 14/25 (56%) | Décès 0/16 (0%) ARF 0/16 (0%) | Décès 1/25 (4%) ARF 0/25 (0%) |
| PF du rein controlatéral positif | 854/3721 (23,0%) | Culture monomicrobienne 369/753 (49,0%) Streptocoques : 93/753 (12,4%) SCN : 495/753 (65,7%) <i>S. aureus</i> : 89/753 (11,8%) Entérocoques : 54/753 (7,2%) Entérobactéries : 211/753 (28,0%) BGN non fermentants : 42/753 (5,6%) Levures : 76/753 (10,1%) Autres bactéries des flores commensales : 145/753 (19,3%) Autres : 143/753 (19,0%) | Hémocultures et ECBU négatifs 602/854 (70,5%) Hémocultures positives 42/854 (4,9%) ECBU positif 190/854 (22,2%) Hémocultures et ECBU positifs 20/854(2,3%) | Hémocultures et ECBU négatifs 2098/2867 (73,2%) Hémocultures positives 220/2867 (7,7%) ECBU positif 468/2867 (16,3%) Hémocultures et ECBU positifs 81/2867 (2,8%) | Oui 389/756 (51,5%) Oui 1453/2409 (60,7%) | Oui 1453/2409 (60,7%) | Décès 6/854 (0,7%) ARF 27/854 (3,2%) | Décès 28/2867 (1,0%) ARF 99/2867 (3,5%) |

*LC positifs : greffons pour lesquels l'analyse microbiologique du LC est positive

ARF : arrêt de fonction du greffon, BGN : Bacille Gram négatif, ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines, *S. Aureus* : *Staphylococcus aureus*, SCN : Staphylocoques à coagulase négative

Tableau 3 : Concordance de l'analyse microbiologique du PF du greffon avec le PF du rein controlatéral (pour les greffons issus de donneurs décédés à l'exception des bigreffes N=3681)

| Situation clinique | n/N (N = nombre de receveurs) | Données microbiologiques détaillées des liquides de conservation positifs en culture | Données microbiologiques détaillées chez le donneur | Antibiothérapie chez le donneur | Évolution du receveur à J30 |
|---|-------------------------------|---|---|---------------------------------|---|
| Culture du PF du greffon positive : concordance complète avec le PF du rein controlatéral | 329/3681 (12,3%) | Culture monomicrobienne 79/329 (24,0%) Streptocoques : 55/329 (16,7%) SCN : 206/329 (62,6%) <i>S. aureus</i> : 52/329 (15,8%) Entérocoques : 40/329 (12,2%) Entérobactéries : 131/329 (39,8%) BGN non fermentants : 12/329 (3,6%) <i>Candida</i> /levures : 45/329 (13,7%) Autres bactéries flores commensales : 67/329 (20,4%) Autres : 120/329 (36,5%) | Hémocultures et ECBU négatifs 220/329 (66,9%) Hémocultures positives 18/329 (5,5%). ECBU positif 79/329 (24,0%). Hémocultures et ECBU positifs 12/329 (3,6%). | Oui 129/293 (44,0%) | Décès 2/329 (0,6%) ARF 9/329 (2,7%) |
| Culture du PF du greffon négative : concordance complète avec le PF du rein controlatéral (culture négative ou non effectuée) | 2345/3681 (63,7%) | | Hémocultures et ECBU négatifs 1716/2345 (73,2%) Hémocultures positives 195/2345 (8,3%) ECBU positif 363/2345 (15,5%) ECBU et Hémocultures positives 71/2345 (0,3%) | Oui 1199/1951 (61,5%) | Décès 25/23245 (1,5%) ARF 76/2345 (3,2%) |
| Culture du PF du greffon positive : discordance avec culture du PF du rein controlatéral (négative) | 522/3681 (14,2%) | Culture du PF du greffon monomicrobienne 233/457 (51,0%) Streptocoques : 41/457 (9,0%) SCN : 313/457 (65,8%) <i>S. aureus</i> : 37/457 (8,1%) | Hémocultures et ECBU négatifs 382/522 (73,2%) Hémocultures positives 25/522 (4,8%) ECBU positif 105/522 (20,1%) | Oui 255/459 (55,6%) | Décès 5/ 522 (1,0%) ARF 22/522 |

| Situation clinique | n/N (N = nombre de receveurs) | Données microbiologiques détaillées des liquides de conservation positifs en culture | Données microbiologiques détaillées chez le donneur | Antibiothérapie chez le donneur | Évolution du receveur à J30 |
|---|-------------------------------|---|--|---------------------------------|---|
| | | Entérocoques : 18/457 (3,9%) Entérobactéries : 86/457 (18,8%) BGN non fermentants : 4/457 (0,9%) <i>Candida</i> /levures : 32/457 (7,0%) Autres bactéries flores commensales : 82/457 (17,9%) Autres : 76/457 (16,7%) | Hémocultures et ECBU positifs 10/522 (1,9%) | | (4,2%) |
| Culture du PF du greffon négative : discordance avec culture du PF du rein controlatéral (positive) | 485/3681 (13,2%) | Culture du PF du rein controlatéral monomicrobienne 214/424 (50,5%) Streptocoques : 38/424 (9,0%) SCN : 289/424 (68,2%) <i>S. aureus</i> : 37/424 (8,7%) Entérocoques : 14/424 (3,3%) Entérobactéries : 80/424 (18,9%) BGN non fermentants : 4/424 (0,9%) <i>Candida</i> /levures : 31/424 (7,3%) Autres bactéries flores commensales : 78/424 (18,4%) Autres : 72/424 (17%) | Hémocultures et ECBU négatifs 352/485 (72,6%) Hémocultures positives 22/485 (4,5%) ECBU positif 103/485 (21,2%) Hémocultures et ECBU positifs 8/485(1,6%) | Oui 237/424 (55,9%) | Décès 5/485 (1,0%) ARF 17/485 (3,5%) |

ARF : arrêt de fonction du greffon, BGN : Bacille Gram négatif, ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines, *S. Aureus* : *Staphylococcus aureus*, SCN : Staphylocoques à coagulase négative

Tableau 4 : Concordance de l'analyse microbiologique du PF du greffon avec les prélèvements réalisés chez le donneur (tous donneurs confondus)

| Situation clinique | n/N (N = nombre de receveurs) | Données microbiologiques détaillées des liquides de conservation (PF) positifs en culture | Données microbiologiques détaillées chez le donneur | Antibiothérapie chez le donneur | Évolution du receveur à J30 |
|---|-------------------------------|--|--|---------------------------------|--|
| Culture du PF du greffon positive concordante avec les prélèvements microbiologiques du donneur | 23/4327 (0,5%) | Culture monomicrobienne 23/23 (100%) Streptocoques : 0/23 (0%) SCN : 2/23 (8,7%) <i>S. aureus</i> : 0/23 (0%) Entérocoques : 2/23 (8,7%) Entérobactéries : 18/23 (78,3%) BGN non fermentants : 0/23 (0%) <i>Candida</i> /levures : 0/23 (0%) Autres bactéries des flores commensales : 0/23 (0%) Autres : 1/23 (4,3%) | Hémocultures positives 4/23 (17,4%). ECBU positif 19/23 (82,6%). Hémocultures et ECBU positifs 0/23 (0%) | Oui 5/23 (21,7%) | Décès 0/23 (0%) ARF 0/23 (0%) |
| Culture du PF du greffon négative, concordante avec les prélèvements microbiologiques réalisés chez le donneur | 2796/4327 (64,6%) | | Hémocultures et ECBU négatifs 2796/2796 (100%) | Oui 1161/2456 (42,3%) | Décès 21/2796 (0,8%) ARF 92/2796 (3,3%) |
| Culture du PF du greffon positive, concordant partiellement avec les prélèvements microbiologiques réalisés chez le donneur | 24/4327 (0,6%) | Culture monomicrobienne 0/24 (0%) Streptocoques : 4/24 (16,7%) SCN : 16/24 (66,7%) <i>S. aureus</i> : 2/24 (8,3%) Entérocoques : 4/24 (16,7%) Entérobactéries : 22/24 (91,7%) BGN non fermentants : 0/24 (0%) <i>Candida</i> /levures : 4/24 (16,7%) Autres bactéries des flores commensales : 8/24 (33,3%) Autres : 6/24 (25,0%) | Hémocultures positives 0/23 (0%). ECBU positif 20/24 (83,3%). Hémocultures et ECBU positifs 4/24 (16,7%) | Oui 7/21 (33,3%) | Décès 0/24 (0%) ARF 0/24 (0%) |

| Situation clinique | n/N (N = nombre de receveurs) | Données microbiologiques détaillées des liquides de conservation (PF) positifs en culture | Données microbiologiques détaillées chez le donneur | Antibiothérapie chez le donneur | Évolution du receveur à J30 |
|--|---|---|--|---------------------------------|--|
| Culture du PF du greffon discordante avec les prélèvements microbiologiques réalisés chez le donneur | 1 des 2 positifs : 1424/4327 (33,0%) Les 2 positifs germes différents : 60/4327 (1,4%) | Culture PF du greffon positive : 713/1484 (48,0%) Culture monomicrobienne 237/629 (33,9%) Streptocoques : 81/629 (12,9%) SCN : 425/629 (67,6%) <i>S. aureus</i> : 75/629 (11,9%) Entérocoques : 48/629 (7,8%) Entérobactéries : 153/629 (24,3%) BGN non fermentants : 15/629 (2,4%) <i>Candida</i> /levures : 65/629 (10,3%) Autres bactéries des flores commensales : 121/629 (19,2%) Autres : 104/629 (16,5%) | Hémocultures et ECBU négatifs 653/1484 (44,0%) Hémocultures positives 233/1484 (15,7%). ECBU positif 513/1484 (34,6%). Hémocultures et ECBU positifs 85/1484 (5,7%) | Oui 628/1281 (49,0%) | Décès 15/1484 (1,0%) ARF 47/1484 (3,2%) |

ARF : arrêt de fonction du greffon, BGN : Bacille Gram négatif, ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines, *S. Aureus* : *Staphylococcus aureus*, SCN : Staphylocoques à coagulase négative

Tableau 5 : Facteurs associés à la positivité du liquide de conservation du greffon (greffons issus de donneurs décédés)

| | N | PF du greffon positif | | Régression bivariée | | | Régression multivariée** | | | | |
|--|------|-----------------------|------|---------------------|-----------|------|--------------------------|-----------|-----------|----------|---|
| | | n | % | Odd ratio | IC* 95% | | p | Odd ratio | IC 95 % | | p |
| | | | | | Inf* | Sup* | | | Inf* | Sup* | |
| Généralités | | | | | | | | | | | |
| Année | | | | | | | 0.1664 | | | 0.1194 | |
| 2015 | 723 | 160 | 22.1 | 1 | | | | 1 | | | |
| 2016 | 3039 | 747 | 24.6 | 1.1 | 0.9 - 1.4 | | | 1.2 | 1.0 - 1.4 | | |
| Activité de prélèvement du département dont provient le greffon | | | | | | | 0.8031 | | | | |
| Département < 25 greffons prélevés / an | 501 | 123 | 24.6 | 1.0 | 0.8 - 1.3 | | | | | | |
| Département >= 25 greffons prélevés / an | 3261 | 784 | 24.0 | 1 | | | | | | | |
| Donneur | | | | | | | | | | | |
| Age | | | | | | | 0.0002 | | | 0.4017 | |
| <= 54 ans | 1813 | 486 | 26.8 | 1 | | | | 1 | | | |
| > 54 ans | 1949 | 421 | 21.6 | 0.8 | 0.6 - 0.9 | | | 1.1 | 0.9 - 1.3 | | |
| Durée de séjour en réanimation | | | | | | | 0.0198 | | | 0.2037 | |
| <= 2 jours | 2114 | 551 | 26.1 | 1 | | | | 1 | | | |
| > 2 jours | 1487 | 337 | 22.7 | 0.8 | 0.7 - 1.0 | | | 0.9 | 0.8 - 1.1 | | |
| Antibiothérapie | | | | | | | < 0.0001 | | | < 0.0001 | |
| Non | 1313 | 395 | 30.1 | 1 | | | | 1 | | | |
| oui | 2423 | 511 | 21.1 | 0.6 | 0.5 - 0.7 | | | 0.6 | 0.5 - 0.7 | | |
| ECBU et / ou hémocultures positifs | | | | | | | 0.1535 | | | 0.3041 | |
| Oui | 2724 | 640 | 23.5 | 1 | | | | 1 | | | |
| non | 1038 | 267 | 25.7 | 1.1 | 1.0 - 1.3 | | | 1.1 | 0.9 - 1.3 | | |
| Chirurgie de prélèvement | | | | | | | | | | | |
| PMO | | | | | | | < 0.0001 | | | 0.0033 | |
| non | 746 | 137 | 18.4 | 1 | | | | 1 | | | |
| oui | 3016 | 770 | 25.5 | 1.5 | 1.2 - 1.9 | | | 1.4 | 1.1 - 1.7 | | |
| Brèche digestive au cours du prélèvement | | | | | | | 0.0001 | | | < 0.0001 | |
| non | 3729 | 889 | 23.1 | 1 | | | | 1 | | | |
| oui | 33 | 18 | 54.5 | 3.8 | 1.9 - 7.6 | | | 4.4 | 2.1 - 9.1 | | |
| Greffon sur machine de perfusion | | | | | | | < 0.0001 | | | < 0.0001 | |
| Non | 2271 | 668 | 29.4 | 1 | | | | 1 | | | |
| oui | 1383 | 209 | 15.1 | 0.4 | 0.4 - 0.5 | | | 0.4 | 0.3 - 0.5 | | |
| Receveur | | | | | | | | | | | |
| Durée d'ischémie froide | | | | | | | 0.6529 | | | | |
| <= 14 heures | 1573 | 387 | 24.6 | 1 | | | | | | | |
| > 14 heures | 2120 | 508 | 24.0 | 1.0 | 0.8 - 1.1 | | | | | | |

| | N | PF du greffon positif | | Régression bivariée | | | Régression multivariée** | | | | |
|---------------------------|------|-----------------------|------|---------------------|-----------|--------|--------------------------|-----------|---------|------|---|
| | | | | Odd ratio | IC* 95% | | p | Odd ratio | IC 95 % | | p |
| | | | | | Inf* | Sup* | | | Inf* | Sup* | |
| Latéralité greffon | | | | | | 0.0880 | | | 0.0280 | | |
| Droit | 1849 | 442 | 23.9 | 1 | | | 1 | | | | |
| Gauche | 1872 | 449 | 24.0 | 1.0 | 0.9 – 1.2 | | 1.0 | 0.9 – 1.2 | | | |
| Bigreffe | 41 | 16 | 39.0 | 2.0 | 1.1 – 3.9 | | 2.5 | 1.3 – 4.9 | | | |

* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidats dans le modèle multivarié (n= 3499)

ECBU : Examen Cytobactériologique des urines, PMO : prélèvement multi organes

3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

3.1 Synthèse

Notre étude met en évidence une part importante de contamination des liquides de conservation de greffons rénaux en France. Un patient transplanté rénal sur cinq reçoit un greffon dont le liquide de conservation contient des agents infectieux. Ces agents infectieux proviennent en majorité des flores commensales cutanées et traduisent une contamination du liquide de conservation au cours de la chirurgie de prélèvement d'organes ou au cours du conditionnement du greffon rénal. Il semble primordial de renforcer les mesures d'asepsie au cours de la chirurgie de prélèvement d'organes voire de réévaluer ou d'harmoniser les pratiques d'antibioprophylaxie lors du don d'organes afin de minimiser le risque d'exposition des patients transplantés rénaux à des agents infectieux.

3.2 Perspectives

3.2.1 Réduction des contaminations du liquide de conservation de greffon rénal

Afin de réduire le risque de positivité de l'analyse microbiologique des liquides de conservation de greffons rénaux, l'attention doit se porter sur la prise en charge chirurgicale du donneur. Les mesures d'asepsie doivent être strictement appliquées et la coordination des différentes équipes de prélèvement d'organes doit prendre en compte la dimension du risque de contamination des greffons.

Par ailleurs, il n'existe pas à ce jour de recommandations concernant l'antibioprophylaxie du donneur au bloc opératoire, il semble important de formaliser des procédures tenant compte des facteurs de risque mis en évidence (PMO *versus* prélèvement rénal isolé) et de la durée de l'intervention. Quelques rares cas de contamination du liquide de conservation avec des germes identiques à ceux présents chez le donneur ont été observés, majoritairement des Entérobactéries présentes dans les urines du donneur. Cependant, nous ne disposons pas des données nécessaires (profil de sensibilité aux antibiotiques ou typage des souches) pour permettre d'affirmer que le liquide de

conservation du greffon pourrait être un témoin d'agents infectieux transmissibles du donneur au receveur. Toutefois la prise en compte des prélèvements microbiologiques réalisés chez le donneur (ECBU notamment) pourrait constituer un axe de travail afin de réduire le nombre de contaminations des liquides de conservation de greffons rénaux.

3.2.2 Évaluation du retentissement chez le receveur

Notre étude ne montre pas d'association entre la positivité de l'analyse microbiologique du liquide de conservation et la perte de greffon ou le décès chez le receveur. Toutefois, seuls les événements graves sont recensés dans les bases de données CRISTAL de l'ABM (décès, arrêt de fonction du greffon). Il semble nécessaire de compléter cette étude épidémiologique par une analyse des conséquences en termes de morbidité chez les receveurs de rein : conséquences infectieuses pour le receveur, prescription d'antibiothérapie, émergence de bactéries multirésistantes. Ces conséquences peuvent survenir plusieurs mois après la greffe.

3.2.3 Vers une prise en charge standardisée des receveurs en cas de positivité de l'analyse microbiologique du liquide de conservation

La prise en charge du receveur en cas d'analyse bactériologique positive du liquide de conservation de greffon rénal n'est à ce jour pas codifiée. Une enquête récente (Le Berre *et al.* En attente de publication) montre qu'il existe une grande hétérogénéité des pratiques en France avec une part non négligeable de prescription d'une antibiothérapie chez des receveurs asymptomatiques. Nous espérons qu'une synthèse de ces données associées à d'autres études récentes vont permettre d'initier une discussion et de coordonner les pratiques afin de réduire au maximum le risque infectieux chez les patients receveurs d'organes mais également le risque individuel et collectif d'émergence de bactéries multirésistantes dans la population des transplantés rénaux.

4. BIBLIOGRAPHIE

1. Richard J Johnson, MD, John Feehally, DM, FRCP, Jurgen Floege, MD, FERA. Section XVI - Chronic Kidney Disease and the Uremic Syndrome. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5 th. Elsevier; 2015.
2. Cécile Couchoud, Mathilde Lassalle, Christian Jacquelinet. Rapport annuel 2016 - Registre REIN. 2017.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-1730. doi:10.1056/NEJM199912023412303
4. Agence de la Biomédecine. Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France . 2016. September 2017. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/accueil.htm>.
5. D. Tixier, B. Barrou. Recommandations techniques pour le prélèvement des organes et des tissus sur donneurs en état de mort encéphalique. December 2006. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-techniques-concernant-le-donneur-en-etat-de_mort-encephalique.pdf.
6. Agence de la Biomédecine - Direction juridique. Liste des établissements de santé autorisés par les Agences régionales de santé. July 2018. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/11_20180727_liste_ets_prelevement_ot.pdf.
7. Latchana N, Peck JR, Whitson BA, Henry ML, Elkhammas EA, Black SM. Preservation solutions used during abdominal transplantation: Current status and outcomes. *World J Transplant*. 2015;5(4):154-164. doi:10.5500/wjt.v5.i4.154
8. Agence de la Biomédecine. Prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes. September 2008. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/prevention-de-la-transmission-de-bacteries-et-d-agents-fongiques-aux-receveurs-d-organes-texte-long.pdf>.
9. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729. doi:10.1056/NEJMra033540
10. Janeway CA, Murphy K, Travers P, Walport M. *Immunobiologie*. De Boeck Supérieur; 2009.
11. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2014.

12. Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. April 2018. doi:10.2215/CJN.11511017
13. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-2614. doi:10.1056/NEJMra064928
14. Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales*. Vivactis Plus; 2007.
15. Betjes MGH. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(5):255-265. doi:10.1038/nrneph.2013.44
16. Barba J, Algarra R, Romero L, et al. Recipient and donor risk factors for surgical complications following kidney transplantation. *Scand J Urol*. 2013;47(1):63-71. doi:10.3109/00365599.2012.700945
17. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int*. 2000;58(4):1758-1764. doi:10.1111/j.1523-1755.2000.00337.x
18. Schachtner T, Stein M, Reinke P. Sepsis after renal transplantation: Clinical, immunological, and microbiological risk factors. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2017;19(3). doi:10.1111/tid.12695
19. Bruyère F, Sotto A, Escaravage L, et al. [Recommendations of the Infectious Disease Committee of the French Association of Urology (AFU): antibiotic prophylaxis for urological procedures]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2010;20(2):101-108. doi:10.1016/j.purol.2009.11.003
20. SFAR. Société Française d'Anesthésiologie et de Réanimation. [Practice Guideline for antibiotic prophylaxis in surgery. SFAR. French Society of Anesthesiology and Resuscitation]. *Presse Medicale Paris Fr 1983*. 2001;30(16):794-802.
21. Capocasale E, De Vecchi E, Mazzoni MP, et al. Surgical site and early urinary tract infections in 1000 kidney transplants with antimicrobial perioperative prophylaxis. *Transplant Proc*. 2014;46(10):3455-3458. doi:10.1016/j.transproceed.2014.07.071
22. Harris AD, Fleming B, Bromberg JS, et al. Surgical site infection after renal transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(4):417-423. doi:10.1017/ice.2014.77
23. Wszola M, Kwiatkowski A, Ostaszewska A, et al. Surgical site infections after kidney transplantation--where do we stand now? *Transplantation*. 2013;95(6):878-882. doi:10.1097/TP.0b013e318281b953

24. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10014):176-187. doi:10.1016/S0140-6736(15)00473-0
25. Fischer SA, Lu K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and recipient in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013;13 Suppl 4:9-21. doi:10.1111/ajt.12094
26. Jr CSK, Koval CE, van Duin D, et al. Selecting suitable solid organ transplant donors: Reducing the risk of donor-transmitted infections. *World J Transplant.* 2014;4(2):43-56. doi:10.5500/wjt.v4.i2.43
27. Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection--the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):663-672. doi:10.1038/nrneph.2014.159
28. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2016;18(4):575-584. doi:10.1111/tid.12547
29. Kroth LV, Barreiro FF, Saitovitch D, Traesel MA, d'Avila DOL, Poli-de-Figueiredo CE. Acute Graft Pyelonephritis Occurring up to 30 Days After Kidney Transplantation: Epidemiology, Risk Factors, and Survival. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2298-2300. doi:10.1016/j.transproceed.2016.06.016
30. Rodrigues Dos Santos BG, Amaral ES, Fernandes PFCBC, et al. Urinary Tract Infections and Surgical Site Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Renal Transplant. *Transplant Proc.* 2016;48(6):2050-2055. doi:10.1016/j.transproceed.2016.05.005
31. Di Cocco P, Orlando G, Mazzotta C, et al. Incidence of urinary tract infections caused by germs resistant to antibiotics commonly used after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(6):1881-1884. doi:10.1016/j.transproceed.2008.05.014
32. Delmas-Frenette C, Dorais M, Tavares-Brum A, et al. Epidemiology and outcome of antimicrobial resistance to gram-negative pathogens in bacteriuric kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2017;19(4). doi:10.1111/tid.12722
33. Korth J, Kukalla J, Rath P-M, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):164. doi:10.1186/s12882-017-0580-z

34. Matignon M, Botterel F, Audard V, et al. Outcome of renal transplantation in eight patients with *Candida* sp. contamination of preservation fluid. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008;8(3):697-700. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02112.x
35. Patrono D, Verhelst R, Buemi A, Darius T, Godefroid N, Mourad M. Presentation and management of mycotic pseudoaneurysm after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2015;17(1):129-136. doi:10.1111/tid.12346
36. Ranghino A, Diena D, Simonato F, et al. Clinical impact of bacterial contamination of perfusion fluid in kidney transplantation. *SpringerPlus*. 2016;5:7. doi:10.1186/s40064-015-1658-3
37. Bertrand D, Pallet N, Sartorius A, et al. Clinical and microbial impact of screening kidney allograft preservative solution for bacterial contamination with high-sensitivity methods. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2013;26(8):795-799. doi:10.1111/tri.12130
38. Sauget M, Verdy S, Slekovec C, Bertrand X, Talon D. Bacterial contamination of organ graft preservation solution and infection after transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2011;13(4):331-334. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00597.x
39. Mattana AMC, Marra AR, Machado AM de O, Lopes Filho G de J, Salzedas Netto AA, Gonzalez AM. Evaluation of the presence of microorganisms in solid-organ preservation solution. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2011;15(6):528-532.
40. Oriol I, Sabé N, Tebé C, Veroux M, Boin IFSF, Carratalà J. Clinical impact of culture-positive preservation fluid on solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev Orlando Fla*. December 2017. doi:10.1016/j.trre.2017.11.003
41. Yansouni CP, Dendukuri N, Liu G, et al. Positive cultures of organ preservation fluid predict postoperative infections in solid organ transplantation recipients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(7):672-680. doi:10.1086/666344
42. Wakelin SJ, Casey J, Robertson A, et al. The incidence and importance of bacterial contaminants of cadaveric renal perfusion fluid. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2005;17(11):680-686. doi:10.1007/s00147-004-0792-6
43. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, et al. Impact of urinary tract infections on short-term kidney graft outcome. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;21(12):1104.e1-8. doi:10.1016/j.cmi.2015.07.019

44. Graversen ME, Dalgaard LS, Jensen-Fangel S, Jespersen B, Østergaard L, Søgaard OS. Risk and outcome of pyelonephritis among renal transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 2016;16:264. doi:10.1186/s12879-016-1608-x
45. Audet M, Piardi T, Panaro F, et al. Incidence and clinical significance of bacterial and fungal contamination of the preservation solution in liver transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2011;13(1):84-88. doi:10.1111/j.1399-3062.2010.00529.x
46. Société Française de Microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). January 2015. http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_2015.pdf.
47. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006;20(4):401-409. doi:10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x
48. Veroux M, Corona D, Scriffignano V, et al. Contamination of preservation fluid in kidney transplantation: single-center analysis. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1043-1045. doi:10.1016/j.transproceed.2010.03.041
49. Boulard G, Guiot P, Pottecher T, Tenailon A. [Management of subjects in a state of brain death and the preservation of organs]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(7):836-843. doi:10.1016/j.annfar.2005.05.020

5. Annexe : Extraits des Recommandations de l'ABM 2008 : Prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes⁸

Partie 5 : Greffe

5.1 Prélèvement et mise en culture des liquides de conservation d'organes

5.1.1 Salle d'opération

R33. Il est fortement recommandé que le conteneur externe de transport de type Vitalpack[®] reste en dehors de la salle d'opération (A).

R34. Il est fortement recommandé de prélever systématiquement 50 ml de liquide de conservation de l'organe avec une seringue stérile dès l'ouverture du conteneur interne pour recherche de bactéries et d'agents fongiques (A).

R35. Il est fortement recommandé de répartir ces 50 ml dans 2 flacons stériles de 25 ml minimum pour les analyses bactériologiques et fongiques (A).

5.1.2 Identification des échantillons

R36. Il est fortement recommandé d'identifier les flacons et les feuilles de prescription avec la nature de l'échantillon : « liquide de conservation rein, liquide de conservation foie, liquide de conservation cœur », le nom du receveur et le N° Cristal du donneur (A).

5.1.3 Conditionnement et transport des échantillons

R37. Il est fortement recommandé d'acheminer les flacons fermés hermétiquement sans délai aux laboratoires de bactériologie et de mycologie (A).

5.1.4 Laboratoires : procédure d'analyses bactériologiques et fongiques du prélèvement des liquides de conservation d'organes

NB : la contamination bactérienne ou fongique d'un liquide de conservation d'organes n'intervient pas dans la prise de décision de la greffe.

5.1.4.1 Analyses bactériologiques du prélèvement du liquide de conservation d'organes

R38. Il est recommandé de réaliser un examen microscopique direct après coloration de Gram (B).

R39. Il est recommandé d'ensemencer sans délai le liquide de conservation au laboratoire sous PSM dans de parfaites conditions d'asepsie dans (B) :

> un flacon d'hémoculture aérobie (inoculé avec 5 ml de liquide de conservation)

> un flacon d'hémoculture anaérobie (inoculé avec 5 ml de liquide de conservation)

> une gélose au sang incubée sous 5 % de CO₂ (0,1 ml de liquide de conservation ensemencé avec un étaleur)

> une gélose au sang + vitamine K1 + hémine incubée en condition anaérobie (0,1 ml de liquide de conservation ensemencé avec un étaleur).

R40. Il est recommandé d'incuber ces milieux durant 5 jours à une température de 35°C (REMIC) (B).

R41. En cas de culture positive, il est recommandé de dénombrer le nombre de colonies bactériennes par ml de liquide de conservation (B) et d'indiquer sur le compte-rendu d'analyse le délai de positivité des hémocultures bactériologiques (reflet de l'inoculum bactérien) et le système d'hémoculture utilisé (B).

5.1.4.2 Analyses fongiques du prélèvement du liquide de conservation d'organes

État des lieux : sur les pratiques des laboratoires de mycologie pour l'analyse fongique du liquide de conservation d'organes.

Cette enquête révèle l'hétérogénéité des pratiques des laboratoires de mycologie.

Propositions : pour la recherche d'agents fongiques dans un liquide de conservation d'organes.

R42. Il est recommandé de réaliser un examen microscopique direct au mieux avec un agent clarifiant (B).

R43. Il est recommandé d'ensemencer sans délai le liquide de conservation sur un flacon d'hémoculture convenant pour les agents fongiques (type BACTEC mycosis[®] ou BacT/AlertMB[®]) ou sur 2 tubes Sabouraud chloramphénicol gentamycine (B).

R44. En cas d'examen microscopique direct positif, il est recommandé d'utiliser un milieu gélosé d'identification rapide de type chromogène permettant d'obtenir une identification de certaines espèces selon les géloses utilisées (B).

5.1.5 Recommandations générales - Laboratoires : Procédure d'analyses bactériologiques et fongiques du liquide de conservation d'organes

R45. Il est fortement recommandé d'identifier toutes les souches qui ont pu être isolées à partir du liquide de conservation d'organes (A).

R46. Il est fortement recommandé de réaliser un antibiogramme sur le(s) micro-organisme(s) isolé(s) à partir du liquide de conservation d'organes (A).

R47. Il est recommandé de tester la sensibilité aux antifongiques avec un système validé par rapport aux méthodes de référence selon les recommandations du fabricant (B).

R48. Il est recommandé de ne pas réaliser l'antibiogramme en première intention pour les souches de Staphylocoques à coagulase négative, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* spp et Corynébactéries (marqueurs d'hygiène mais souvent non pathogènes) (D).

R49. Il est recommandé de conserver toutes les souches isolées au minimum 12 mois (B).

R50. Il est recommandé de conserver préférentiellement les souches isolées à – 80°C. (B).

R51. En cas de problème infectieux survenant chez un receveur il est fortement recommandé de centraliser les isolats au CNR concerné pour des études supplémentaires, notamment de typage (A).

5.1.6 Circuit d'alerte en cas de contamination du liquide de conservation d'organes

Il est rappelé qu'un circuit d'alerte doit être mis en place dans chaque structure hospitalière en cas de contamination du liquide de conservation d'organes et doit faire l'objet d'une procédure interne à la structure. L'équipe de greffe informe alors le SRA qui alerte les autres équipes de greffe concernées. Cette information est également transmise au CLB sans délai en vue d'un suivi du receveur et éventuellement d'une déclaration de biovigilance.

(...)

Partie 6 : Surveillance des Receveurs

6.1 Génotypage de souches isolées

R58. En cas de survenue d'un événement grave chez le receveur, il est fortement recommandé de réaliser ou faire réaliser un génotypage des souches isolées, à visée d'enquête étiologique ; analyse qui pourra conforter le caractère unique de la souche retrouvée sur plusieurs échantillons le cas échéant (A).

Le CNR correspondant peut-être sollicité si nécessaire. L'enquête épidémiologique est conduite en partenariat avec le CLB, l'Agence de la biomédecine, l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière et le(s) laboratoire(s).

6.2 Surveillance du receveur en cas du liquide de conservation contaminé et/ou de brèche digestive

6.2.1 Receveur de rein

Revue de la littérature :

En cas de contamination du liquide de conservation en contact avec le rein par Candida, une étude récente recommande un traitement antifongique préemptif **(28)** adapté à l'espèce et un contrôle radiologique répété afin de prévenir et/ou de détecter rapidement les complications chez le receveur **(29)**.

Les recommandations ci-dessous ont été élaborées notamment par le groupe de travail Candidoses (Agence de la biomédecine, novembre 2006).

> En cas de contamination du liquide de conservation par des bactéries

R59. Il est fortement recommandé d'organiser une surveillance clinico-biologique rapprochée (A).

R60. Il est fortement recommandé de consulter l'infectiologue de l'établissement pour éventuellement débiter un traitement antibiotique préemptif (A). *Idéalement, cette consultation ne doit pas retarder un traitement si celui-ci est formellement indiqué.*

> En cas de contamination du liquide de conservation du rein par un agent fongique Chez le receveur de rein concerné :

R61. Il est fortement recommandé de débiter un traitement préemptif adapté à l'espèce dès la connaissance de la positivité du résultat (A).

R61 bis. Il est fortement recommandé en cas de *Candida albicans* et en l'absence de traitement antérieur par azolés chez le donneur (*notion à récupérer dans le dossier donneur*) de traiter par fluconazole pendant 15 jours (A).

R62. Il est fortement recommandé d'organiser une surveillance clinico-biologique et radiologique rapprochée de préférence par scanner multibarrette centré sur l'anastomose artérielle (A).

Chez les receveurs des autres organes abdominaux (rein adelphe, foie) :

R63. Il est fortement recommandé de disposer au plus vite des résultats de l'examen microscopique direct et de la culture du liquide de conservation dès la connaissance de la positivité du liquide de conservation du rein concerné, pour envisager éventuellement un traitement antifongique des autres receveurs des organes abdominaux (rein adelphe, foie) (A).

La question de débiter systématiquement un traitement préemptif pour les autres receveurs dès la connaissance de la positivité du résultat du liquide de conservation du rein concerné n'est pas résolue actuellement.

> En cas de brèche digestive signalée lors d'un PMO

R64. Il est fortement recommandé de débiter en 1^{ère} intention et en l'absence de traitement antérieur par azolés chez le donneur un traitement par fluconazole pendant 15 jours (A).

R65. Il est fortement recommandé d'organiser une surveillance clinico-biologique et radiologique rapprochée de préférence par scanner multibarrette centré sur l'anastomose artérielle (A).

R66. Il est fortement recommandé de disposer au plus vite des résultats de l'examen microscopique direct et de la culture du liquide de conservation pour envisager éventuellement un traitement antibactérien (A).

> **Si de plus l'une des conditions suivantes est présente :**

- Liquide de drainage aspiratif positif à agent fongique,
- Ou signes d'infection inexplicée par ailleurs (fièvre, douleurs de la loge de transplantation, syndrome inflammatoire),
- Ou anomalies de l'ictonographie (collection de la loge de transplantation, et/ou anomalies du pédicule vasculaire),

R67. Il est fortement recommandé de demander un avis chirurgical et vasculaire à la recherche d'une artérite infectieuse et, dans le but de drainer la loge de transplantation, de réaliser des prélèvements à visée bactériologique et mycologique spécifique (A).

En cas d'artérite et/ou de décision de détransplantation, le mode opératoire retenu devra tenir compte de la dangerosité de laisser un moignon artériel infecté in situ.

R68. Il est fortement recommandé de faire une recherche bactériologique et mycologique sur le greffon en cas de détransplantation dans les 3 mois suivant la greffe, quelle qu'en soit la cause (A).

VU

NANCY, le **09 juillet 2018**

Le Président de Thèse

Professeur Luc FRIMAT

NANCY, le **25 juillet 2018**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10378

NANCY, le **26 juillet 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

TITRE : Épidémiologie des prélèvements microbiologiques des liquides de conservation de greffons rénaux : étude observationnelle nationale

RÉSUMÉ : Durant les suites immédiates d'une transplantation rénale, le receveur est exposé au risque d'infections nosocomiales transmises par le donneur. Le liquide de conservation de greffon (PF) fait l'objet de analyses microbiologiques systématiques. En cas de positivité, le risque pour le receveur est mal connu. L'indication d'une antibiothérapie est discutée.

A partir des données enregistrées par l'ABM (CRISTAL), nous avons mené une étude rétrospective entre octobre 2015 et décembre 2016 en analysant les caractéristiques du donneur, la présence d'une infection chez le donneur, les données de la transplantation, du receveur (âge, survie patient et greffon) et l'analyse microbiologique des PF.

Sur 4 487 transplantations rénales dont 725 (16.2%) à partir de donneur vivant (DV), 20,5% ont été réalisées avec des greffons dont le PF était positif (1.8% avec DV, 24.1% avec donneur décédé). 59,9 % des PF positifs étaient polymicrobiens. Les germes étaient des Staphylocoques à coagulase négative (65,8%) suivis des Entérobactéries (28%). La culture des PF concordait avec des germes du donneur dans 1,1% des cas. En analyse multivariée, les facteurs de risque de positivité du PF pour les transplantations avec rein donneur décédé étaient : une brèche digestive au cours du prélèvement (OR 4.4 (2.1 ; 9.1)), un prélèvement multiorganes versus rénal seul (OR 1.4 (1.1 ; 1.7)), bigreffe (OR 2.5 (1.3 ; 4.9)). La mise sur machine de perfusion et une antibiothérapie chez le donneur étaient associées à un moindre risque de culture positive du PF (respectivement OR 0.4 (0.3 ; 0.5) et 0.6 (0.5 ; 0.7)). Le PF ne semble pas être un témoin d'infections transmissibles du donneur au receveur. Les contaminations des PF semblent avoir lieu au moment du prélèvement.

TITRE EN ANGLAIS : Microbiological epidemiology of preservation fluids in kidney transplant recipients: a nationwide observational study

THÈSE MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2018

MOTS CLEFS : Transplantation rénale – Agents infectieux – Liquide de conservation de greffon – Prélèvement d'organes

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
