

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 163

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de NEPHROLOGIE

par

Vianney CHARPY

Née le 01/11/1983 à Paris XIV

Présentée et soutenue publiquement le 12 septembre 2014

**Facteurs associés aux bactériuries à entérobactéries productrices de
bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) : *Etude cas-témoins chez
des patients greffés rénaux entre 2008 et 2012 au CHU de Nantes***

Présidente du jury : Madame le Professeur Magali GIRAL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frédéric LAVAINNE

Membres du jury : Monsieur le Professeur Didier LEPELLETIER
Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

REMERCIEMENTS :

Au Professeur Magali GIRAL, présidente du jury,

Merci de m'avoir proposé ce travail et soutenu durant toute sa réalisation. Merci pour ton soutien durant tout mon internat.

Au Docteur Frédéric LAVAINNE, directeur de thèse,

Merci de m'avoir accompagné durant les différentes étapes.

Au Professeur Didier LEPELLETIER, membre du jury

Merci pour tous vos conseils et merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Au Professeur David BOUTOILLE, membre du jury

Merci de m'avoir fait partager ta passion pour l'infectiologie et merci pour ta disponibilité.

A Estelle pour avoir partagé tes connaissances de bactériologie et les résultats de ton travail,

A tous mes collègues de Néphrologie et plus particulièrement à Marion pour ton amitié et ton soutien sans faille,

A toute ma famille, unie dans le bonheur et dans l'adversité, pourvu qu'elle continue à s'agrandir encore beaucoup,

A mes amis d'hier et d'aujourd'hui pour leur accompagnement et leur exemple,

Et surtout à Clothilde, mon étoile dans la vie,

Et bien sûr à Erwan pour toute la joie qu'il nous apporte.

SOMMAIRE :

INTRODUCTION

I. Infections en transplantation rénale	p 06
II. Infections du tractus urinaire	p 08
1. Définitions et diagnostics	p 08
2. Indications de traitement antibiotique	p 11
3. Prise en charge et choix du traitement antibiotique	p 13
III. Bactériuries chez les transplantés	p 15
1. Clinique	p 15
2. Epidémiologie des épisodes	p 15
3. Epidémiologie des germes	p 17
4. Résistance des entérobactéries chez les greffés	p 18
5. Facteurs de risque	p 18
6. Prévention des bactériuries	p 19
7. Conséquences des bactériuries	p 21
8. Traitements des ITU	p 22
IV. Entérobactéries et bêta-lactamines	p 23
1. Les entérobactéries	p 23
2. Les bêta-lactamines	p 24
3. Les bêta-lactamases	p 25
4. Les BLSE	p 26
5. Les BLSE associées à d'autres mécanismes de résistance	p 28

PATIENTS ET METHODES

I. Type d'étude	p 30
II. Objectifs	p 30
III. Critères d'inclusion	p 30
IV. Critères d'appariement	p 31
V. Critères de jugement	p 31
VI. Collecte des données	p 32

VII. Statistiques	p 32
-------------------------	------

RESULTATS

I. Population.....	p 33
II. Description des bactériuries	p 35
1. Bactériuries à entérobactéries	p 35
2. Bactériuries à EBLSE	p 36
3. Autres mécanismes de résistance des entérobactéries	p 38
III. Facteurs associés aux bactériuries à EBLSE : étude cas-témoins	p 40
IV. Description des épisodes de bactériuries à EBLSE	p 42
1. Présentation clinique	p 42
2. Prise en charge thérapeutique	p 42

DISCUSSION

I. Description des bactériuries	p 44
II. Facteurs associés aux bactériuries à EBLSE : étude cas-témoins	p 48
III. Limites de l'étude	p 51
IV. Pistes de recherche clinique	p 52

CONCLUSION.....	p 54
------------------------	-------------

ANNEXES.....	p 57
---------------------	-------------

BIBLIOGRAPHIE.....	p 60
---------------------------	-------------

ABREVIATIONS :

ITU :	Infection du tractus urinaire
BA :	Bactériurie asymptomatique
PNA :	Pyélonéphrite aigue
BLSE :	Bêta-lactamases à spectre élargi
EBLSE :	Entérobactérie à bêta-lactamases à spectre élargi
ENBLSE :	Entérobactérie non à bêta-lactamases à spectre élargi
EBCASE :	Entérobactérie résistante aux bêta-lactamines par hyperproduction de céphalosporinases
ECBU :	Examen cytobactériologique des urines
CMV :	Cytomegalovirus
EBV :	Epstein-Barr virus
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
SPLIF :	Société de pathologie infectieuse de langue française
AFU :	Association française d'urologie
IDSA :	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
EAU :	<i>European Association of Urology</i>
ESCMID :	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
TOS :	Transplanté d'organe solide
E. coli :	Escherichia coli
PG :	Peptidoglycane
PLP :	Protéine de liaison à la pénicilline
DGF :	<i>Delayed graft function</i> (retard de démarrage de fonction du greffon)

INTRODUCTION :

Avec les progrès en thérapeutique immunosuppressive, les infections sont devenues une des causes majeures de morbidité et de mortalité en transplantation rénale. Le patient transplanté rénal présente un risque accru d'infection du tractus urinaire (ITU). Les symptômes sont souvent pauvres et les récurrences fréquentes. La recommandation de traiter systématiquement les infections urinaires symptomatiques est claire et sans appel. Il existe par contre très peu de données sur les bactériuries asymptomatiques (BA). L'absence de consensus, la pauvreté des symptômes dans cette population et les risques reconnus de répercussion des infections sur le greffon, amènent le praticien à traiter la plupart des bactériuries. Cela accroît considérablement la pression antibiotique, alors qu'en parallèle on observe une forte augmentation de la prévalence de bactériuries résistantes et en particulier les entérobactéries ayant une bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE). Ces résistances entraînent des risques d'échec de traitement, nécessitent des hospitalisations, des traitements par voie intraveineuse et favorisent donc l'émergence de nouveaux germes hautement résistants tels que les entérobactéries productrices de carbapénémases.

Notre étude a pour but d'évaluer les facteurs associés aux bactériuries à EBLSE. Elle comprend une partie descriptive sur les bactériuries à entérobactéries rencontrées chez les greffés. La deuxième partie est une étude cas-témoins sur une sélection de patients ayant fait une bactériurie à EBLSE, pour rechercher les facteurs associés aux bactériuries à EBLSE par rapport aux bactériuries à entérobactéries non-BLSE (ENBLSE).

I. Infections en transplantation rénale :

Chez les patients transplantés rénaux, le risque infectieux est conditionné par trois facteurs : le degré d'immunosuppression, la nature et le nombre des procédures invasives auxquelles les patients sont soumis (interventions chirurgicales, sondages) et l'exposition aux agents pathogènes. Les infections sont une cause majeure de morbidité et de mortalité après une transplantation rénale. Elles sont considérées comme la deuxième cause de décès après les décès d'origine cardiovasculaire indépendamment de l'âge du receveur (1). L'incidence de certaines infections a baissé sur les 20 dernières années grâce aux prophylaxies, mais l'incidence globale des infections post-transplantation reste élevée et est encore la même qu'en 1995 (2). Sur une cohorte de plus de 46.000 premières greffes, on retrouve 45% patients-années ayant contracté au moins une infection sur les trois premières années post-greffe. Les infections bactériennes représentent plus de la moitié des infections et la répartition en fréquence entre les quatre grands types d'infections (bactériennes, virales, fongiques et parasitaires) a peu évolué (tableau I).

Infection	Transplant year								P ^a
	1995-2001	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	
Any	45.0	46.3	47.7	48.4	43.1	44.0	43.0	45.3	0.0007
<i>Bacterial</i>	23.2	24.6	24.4	24.4	22.3	23.0	22.4	23.1	0.0006
Septicemia	11.2	11.9	12.0	11.9	10.5	11.4	10.9	11.0	0.0055
Tuberculosis	0.8	0.9	1.1	0.9	0.8	0.6	0.6	0.6	<0.0001
Other bacterial	15.4	15.4	15.6	15.9	15.3	15.6	15.2	15.7	0.8700
<i>Viral</i>	18.1	18.2	19.4	19.4	17.7	17.0	17.0	18.5	0.0166
Varicella-zoster	3.4	2.9	3.5	3.5	3.4	3.4	3.3	3.3	0.6329
Herpes simplex	2.4	2.7	2.6	2.7	2.3	2.2	2.1	2.3	0.0007
Hepatitis, not B or C	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	0.7469
Hepatitis B	0.7	0.4	0.5	0.8	0.7	0.8	0.7	1.0	<0.0001
Hepatitis C	2.4	1.3	1.8	2.2	2.5	2.4	3.1	3.3	<0.0001
HIV	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8	0.2100
Cytomegalovirus	6.6	8.3	8.1	7.8	6.1	5.9	5.4	5.9	<0.0001
Other viral	2.5	2.5	2.7	2.7	2.5	2.4	2.5	2.4	0.1619
<i>Fungal</i>	5.3	5.6	5.2	5.5	4.8	5.3	5.4	5.4	0.7589
<i>Parasitic</i>	0.8	1.0	0.9	1.0	0.6	0.7	0.9	0.7	0.0035
Pneumocystosis ^b	0.3	0.3	0.4	0.3	0.2	0.2	0.4	0.2	0.1878
Other parasitic	0.5	0.7	0.5	0.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.0065

HIV, human immunodeficiency virus.

^aTest for linear trend over the time period. Infection rates were standardized to the characteristics of the 2002 transplant cohort by age, sex, race, primary cause of renal failure, donor type, and prior dialysis time to facilitate comparisons across years.

^bThe causative agent *P. carinii* was reclassified as a fungus in 2001 and renamed *P. jiroveci*.⁶²

Tableau I : Evolution du taux d'infection (pour 100 patients-années) durant les trois premières années de greffe chez des patients américains (2).

Traditionnellement, l'exposition aux infections en post-transplantation est divisée en quatre catégories : les infections provenant du donneur, les infections préexistantes du receveur, les infections opportunistes et les infections communautaires. Les dépistages pré-transplantation chez le donneur et le receveur, la vaccination, la prophylaxie et la

surveillance ont pour but de diminuer l'incidence de ces trois premières catégories d'infections pour que le patient transplanté se rapproche le plus possible de celui de la population générale (3). Classiquement, on considère qu'il existe une évolution du risque infectieux en fonction de la période post-greffe. Le patient receveur est premièrement exposé aux infections présentes avant la transplantation ainsi qu'à celles du donneur et aux infections post-opératoires. Secondairement, il développe des infections opportunistes favorisées par l'immunosuppression liée aux anti-rejets. Finalement, son risque infectieux se rapproche de la population générale et il développe des infections communautaires (figure 1) (4). Cependant, il a été démontré dans une large cohorte espagnole que les infections contractées précocement et tardivement (après six mois) était peu différentes entre les deux périodes (5). Le patient transplanté conserve un risque augmenté de développer des infections par rapport à la population générale. De même, les infections communautaires peuvent survenir précocement après la greffe.

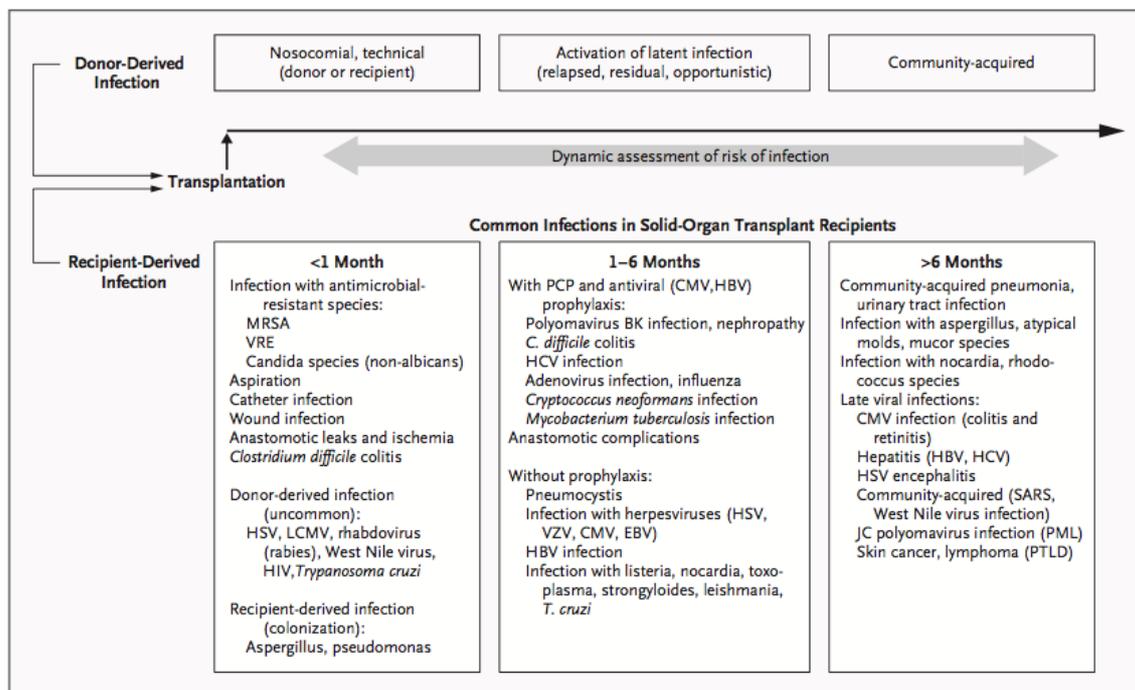


Figure 1 : Evolution du risque infectieux en fonction de la période post-greffe (4)

Outre le risque encouru par le patient, il est bien établi que certaines infections opportunistes ont aussi des répercussions graves à court et long terme sur la fonction du greffon. Cela concerne les infections à BK virus, cytomégalo virus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), parvovirus B19 et à adénovirus. De même, les bactériuries semblent aussi avoir des répercussions sur le greffon rénal (6).

II. Infections du tractus urinaire (ITU) :

1. Définitions et diagnostics :

Les définitions permettant de distinguer les différents types d'ITU sont décrites dans les différentes recommandations françaises, européennes et américaines émises par les sociétés savantes.

Les recommandations françaises de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) de 2008 (7) sont basées sur la présence d'un examen cyto bactériologique urinaire (ECBU) positif selon un seuil défini en fonction de l'espèce bactérienne (figure 2).

Le seuil de leucocyturie retenu comme pathologique est consensuel. Il est fixé à $\geq 10^4$ /ml (ou 10 /mm³) (Grade A).

Le seuil de bactériurie associé à une leucocyturie significative a été modifié en tenant compte de la forme clinique et de l'espèce bactérienne :

- $\geq 10^3$ unités formant colonies (UFC) /ml pour les cystites aiguës à *E. coli* et autres entérobactéries, notamment *Proteus* spp et *Klebsiella* spp, et pour *S. saprophyticus* ;
- $\geq 10^5$ UFC /ml pour les cystites à autres bactéries (notamment entérocoque) ;
- $\geq 10^4$ UFC /ml pour les pyélonéphrites et prostatites.

Dans tous les cas, le seuil ne peut être opposé à un tableau clinique évident (Accord professionnel).

Figure 2 : Critère de positivité d'un ECBU selon les recommandations de l'AFSSAPS 2008 (7)

A partir de ce critère bactériologique, l'AFSSAPS définit différents tableaux cliniques en fonction des symptômes :

- **ITU dites simples (sans facteur de risque de complication) :** ne concernent que la femme jeune sans facteur de risque particulier et la femme de plus de 65 ans sans comorbidité. Elles regroupent :
 - les cystites aiguës simples,
 - les pyélonéphrites aiguës (PNA) simples.

Certaines PNA «simples» peuvent être d'évolution sévère, par exemple avec un sepsis grave.

- **ITU dites compliquées (avec un ou plusieurs facteurs de risque de complication) regroupent :**
 - les cystites compliquées

- les PNA compliquées
- les prostatites

- **Bactériuries asymptomatiques** : correspondent aux situations de portage, c'est-à-dire de présence de microorganismes (détectés lors d'un examen correctement réalisé) sans que ceux-ci ne génèrent de manifestations cliniques.

- **ITU récidivante** : au moins quatre épisodes en un an, ou deux épisodes à moins de trois mois.

La société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF) et l'association française d'urologie (AFU) ont émis en 2002 des recommandations issues d'une conférence de consensus sur les infections urinaires nosocomiales (8). Elles classent les différentes entités selon les mêmes définitions en ne prenant qu'un seuil de 10^3 ufc/ml pour la positivité de l'EBCU sans faire de distinction selon le germe. Ces recommandations ont été mises à jour par l'AFU en 2008 sans modifier les définitions et critères diagnostiques.

Les recommandations américaines de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) de 2005 (9) fixent un seuil à 10^5 ufc/ml sur un prélèvement pour les hommes et deux prélèvements consécutifs pour les femmes ou un prélèvement associé à des signes. Dans le cas des recueils sur cathéter, le seuil est à 10^2 ufc/ml à condition d'avoir une bactérie unique, et ceci quelque soit le sexe.

Plus récemment, en 2013, l'EAU (*European Association of Urology*) a remis à jour les recommandations en accord avec l'IDSA et l'ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) (10). Elle définit cinq entités selon le tableau clinique et des seuils microbiologiques (tableau II). Comme l'IDSA, elle précise la nécessité d'avoir deux cultures consécutives positives au même germe chez la femme pour poser le diagnostic de bactériurie asymptomatique.

Category	Description	Clinical features	Laboratory investigations
1	Acute uncomplicated UTI in women; acute uncomplicated cystitis in women	Dysuria, urgency, frequency, suprapubic pain, no urinary symptoms in 4 weeks before this episode	> 10 WBC/mm ³ > 10 ³ cfu/mL*
2	Acute uncomplicated pyelonephritis	Fever, chills, flank pain; other diagnoses excluded; no history or clinical evidence of urological abnormalities (ultrasonography, radiography)	> 10 WBC/mm ³ > 10 ⁴ cfu/mL*
3	Complicated UTI	Any combination of symptoms from categories 1 and 2 above; one or more factors associated with a complicated UTI (see text)	> 10 WBC/mm ³ > 10 ⁵ cfu/mL* in women > 10 ⁴ cfu/mL* in men, or in straight catheter urine in women
4	Asymptomatic bacteriuria	No urinary symptoms	> 10 WBC/mm ³ > 10 ⁵ cfu/mL* in two consecutive MSU cultures > 24 h apart
5	Recurrent UTI (antimicrobial prophylaxis)	At least three episodes of uncomplicated infection documented by culture in past 12 months: women only; no structural/functional abnormalities	< 10 ³ cfu/mL*

All pyuria counts refer to unspun urine.

*Uropathogen in MSU culture.

Tableau II : Définitions des différents syndromes en rapport avec une bactériurie dans la population générale selon les recommandations de l'EAU (10)

L'ensemble de ces sociétés savantes s'accorde pour dire qu'une leucocyturie significative ne doit pas être un argument pour considérer une bactériurie comme une infection (7-10). Pour la SPLIF et l'AFU en 2002 en revanche, l'association d'une bactériurie supérieure à 10³ ufc/ml avec une leucocyturie supérieure à 10⁴ /ml est fortement évocatrice d'une infection chez un patient sans sonde, (8). **La leucocyturie à elle seule ne devrait pas être un argument suffisant pour motiver l'introduction d'un traitement antibiotique devant une bactériurie avec un seuil significatif.**

Très récemment, en juin 2014, les nouvelles recommandations de la SPLIF (11) ont modifié les seuils bactériologiques de positivité des ECBU (figure 3), défini le concept d'infection urinaire masculine et fait évoluer quelques aspects de la prise en charge. Pour les patients symptomatiques, les seuils ont été redescendus à 10³ UFC/ml sauf

pour la femme lorsqu'il s'agit d'un germe autre que *E. coli* et *Staphylococcus saprophyticus*. Pour les patients asymptomatiques, il n'y a pas de seuil de bactériurie en dehors de chez la femme enceinte où le seuil est à 10^5 UFC/ml. Chez ces patients, la leucocyturie n'intervient pas dans la définition.

Le seuil de leucocyturie est inchangé, $\geq 10^4$ /ml.		
Le seuil de bactériurie significative dépend de l'espèce bactérienne en cause et du sexe du patient. Pour la femme, il n'y a plus de distinction de seuil selon qu'il s'agit d'une cystite ou d'une PNA.		
Chez un patient symptomatique avec leucocyturie $\geq 10^4$ UFC/ml, les seuils de bactériurie sont :		
Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	10^3 UFC/ml	Homme ou femme
Entérobactéries autres que <i>E.coli</i> , entérocoque,	10^3 UFC/ml	Homme
<i>C. urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	10^4 UFC/ml	Femme
* <i>E. coli</i> : responsable de 90 % des IU communautaires		
** <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> : rarement responsables d'IU communautaires.		

Figure 3 : Critère de positivité d'un ECBU selon les recommandations de la SPLIF 2014 (11)

2. Indication de traitement antibiotique :

Selon toutes les recommandations, chaque ITU, quelle que soit la gravité, doit bénéficier d'un traitement antibiotique adapté et réévalué en fonction de l'évolution clinique.

Toutes ces recommandations stipulent qu'il n'y a pas d'indication à dépister et traiter des BA dans la population générale. Elles précisent cependant des situations particulières qui pourraient justifier un tel dépistage et une antibiothérapie (tableau III) (7-10). Les dernières recommandations de la SPLIF ne donnent aucune nouvelle indication sur la prise en charge des BA (11).

	<i>Ne pas traiter</i>	<i>Traiter</i>	<i>Ne peut conclure</i>
<i>SPLIF/AFU 2002</i>	Sondé Diabétique Personne âgée Vessie neurologique	Neutropénique Immunodéprimé Transplanté d'organe Femme enceinte Préopératoire urologique Porteur de prothèse (avant manœuvres invasives) Epidémie à BMR	
<i>IDSA 2005</i>	Femme pré-ménopausée Femme diabétique Personne âgée en communauté Personne institutionnalisée Traumatisé médullaire Cathéter in situ	Avant RTUP Préopératoire urologique	Transplanté d'organe
<i>AFSSAPS 2008</i>		Femme enceinte Préopératoire urologique	
<i>EAU/ESCMID 2013</i>	Traumatisé médullaire Cathéter in situ Diabétique	Femme enceinte Préopératoire urologique Transplanté d'organe < 6 mois	

Tableau III : Recommandations de dépistage et de traitement des BA en fonction de certaines situations particulières (7-10). BMR = bactérie multi-résistante. RTUP = résection trans-urétérale de prostate

Certaines indications, comme chez la femme enceinte ou dans les situations préopératoires urologiques, sont indiscutables sur l'intérêt du dépistage et du traitement. D'autres, comme chez les transplantés d'organe solide (TOS), ne reposent sur aucune donnée validée de la littérature. La SPLIF recommande de traiter tous les BA sans citer aucune source. L'IDSA reconnaît qu'il n'existe aucune étude permettant de faire une recommandation et ne statue pas. L'AFSSAPS ne discute pas des TOS. L'EAU précise « *there is good evidence for the beneficial effects of treating asymptomatic bacteriuria in the first 6 months after renal transplantation* » mais s'appuie sur une revue de 2001 sur la surveillance post-transplantation (3). Cette revue conseille seulement de dépister les BA chez les transplantés en raison de données démontrant une relation entre les infections en général et la dysfonction du greffon (12).

Il n'y a donc aucune preuve tangible permettant de recommander le traitement systématique des bactériuries asymptomatiques chez les greffés.

3. Prise en charge et choix du traitement antibiotique (11):

• **ITU simple :**

- Il est recommandé de faire un traitement probabiliste.
- Traitement de 1^{ère} intention : Fosfomycine-trométamol prise unique.
- Traitement de 2^{ème} intention : Pivmécillinam 5 jours
- Traitement de 3^{ème} intention : Nitrofurantoïne 5 jours ou Fluoroquinolone prise unique ou 3 jours.

• **ITU compliquée :**

- Il est recommandé de ne pas initier de traitement probabiliste si possible mais attendre les résultats de l'ECBU.
- Si nécessaire, utiliser préférentiellement : Nitrofurantoïne 7 jours, Céfixime 5 jours ou Fluoroquinolone 5 jours.
- L'antibiothérapie doit être adaptée à l'antibiogramme pour une durée de 7 jours sauf si utilisation de Bactrim ou Fluoroquinolones qui peuvent être laissés 5 jours.

• **PNA simple :**

- Il est recommandé de débiter un traitement probabiliste en urgence.
- Antibiotiques à utiliser : privilégier les Fluoroquinolones ou Céphalosporine de 3^{ème} génération intraveineuse (C3G IV), possibilité d'un Aminoside en association pour 1 à 3 jours devant des signes de gravité. L'antibiothérapie doit être adaptée secondairement à l'antibiogramme.
- Durée : 7 jours si Fluoroquinolones ou C3G IV, 10 à 14 jours si relais par un autre antibiotique.

- Suivi : pas de contrôle ECBU si bonne évolution à la fin du traitement.

- **PNA compliquée :**

- Il est recommandé de débiter un traitement probabiliste en urgence.

- Antibiotiques : privilégier les C3G IV aux Fluoroquinolones, possibilité d'un Aminocide en association pour 1 à 3 jours si signe de gravité. L'antibiothérapie doit être adaptée secondairement à l'antibiogramme.

- Durée : 10 à 14 jours sauf si abcès, bactérie multi-résistante (BMR) ou insuffisance rénale sévère nécessitant 21 jours.

- Suivi : pas de contrôle ECBU si bonne évolution à la fin du traitement.

- **Infection urinaire masculine :**

- Une prise en charge hospitalière initiale est recommandée en cas de signes de gravité.

- En dehors des formes pauci-symptomatiques, il est nécessaire de débiter un traitement probabiliste en urgence.

- Antibiotiques : privilégier les Fluoroquinolones ou C3G IV, possibilité d'un Aminocide en association pour 1 à 3 jours. Adaptation secondaire à l'antibiogramme en favorisant le sulfaméthoxazole-triméthoprime ou une Fluoroquinolone.

- Durée : 10 à 14 jours sauf si abcès, BMR ou Insuffisance rénale sévère nécessitant 21 jours.

- Suivi : pas de contrôle ECBU si bonne évolution à la fin du traitement.

III. Bactériuries et Greffe :

1. Clinique :

Les critères diagnostiques des bactériuries dans la population générale (9,13,14) peuvent être appliqués en notant bien que toute ITU doit être considérée comme une ITU compliquée (15). De plus, il est généralement considéré que les signes cliniques sont pauvres dans cette population, en particulier les signes fonctionnels urinaires, et que des ITU peuvent se présenter avec seulement une fièvre isolée. Cela complique fortement le diagnostic et rend floue la frontière entre les trois entités : la BA, l'ITU basse et la PNA.

2. Epidémiologie des épisodes :

Les ITU chez les patients transplantés rénaux sont une cause très fréquente d'infection. Cette fréquence varie selon les études de 15% à 50% (2,5,6,16,17). Les différences entre les études sont expliquées par le fait que certaines incluent seulement les hospitalisations pour infections et que la plupart ne tient pas compte des BA.

Une cohorte mexicaine de patients transplantés (16) retrouve comme motif d'hospitalisation pour infection 49,8% d'ITU contre 13% d'infection respiratoire. Abbott *et al.* retrouvent 30% d'ITU comme cause d'hospitalisation pour septicémie (17). Snyder *et al.* se sont intéressés à la première infection se déclarant en post-transplantation sur une cohorte de 46.000 patients aux Etats-Unis (2). La première année, les ITU étaient en première position, dépassées par les pneumonies les deux années suivantes (figure 3). Dans cette dernière étude, les auteurs ne tenaient compte que des infections ayant nécessité une hospitalisation.

Dans la littérature, les ITU sont une cause très fréquente d'infection chez les transplantés rénaux et nécessitent souvent une hospitalisation. Un auteur (18) évalue que les ITU représentent 40 à 50% des infections bactériennes chez le greffé. Une cohorte rétrospective italienne (19) retrouve 71% d'ITU dans les infections des six premiers mois post-greffe. Les ITU étant souvent peu symptomatiques chez les patients transplantés et les BA peu dépistées, surtout à distance de la greffe, la fréquence des bactériuries est largement sous estimée dans ces études.

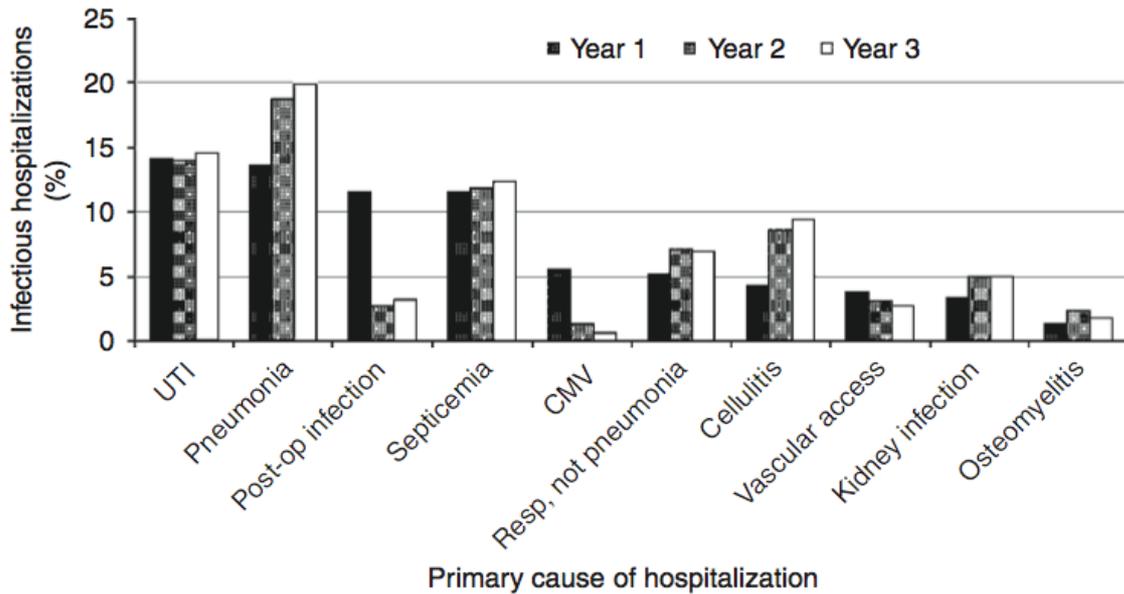


Figure 4 : Taux d'hospitalisation par famille d'infection selon le délai post-greffe (présenté comme un pourcentage de l'ensemble des hospitalisation pour infection) (2).

Les patients transplantés sont exposés de manière récurrente aux bactériuries. De nombreuses études ont estimé le pourcentage de patients ayant eu au moins une bactériurie en post greffe. Les chiffres varient de 7 à 75% (19–37). Ces études sont le plus souvent des études de cohortes rétrospectives avec des critères d'inclusion variés, en particulier en ce qui concerne l'inclusion ou non des BA et la durée du suivi allant du premier mois post-transplantation à cinq ans.

La seule grande étude prospective ayant parmi ses nombreux critères de jugement secondaires la survenue d'ITU est celle de Ekberget *al.* (37) publiée dans le *New England Journal of Medicine*. Les auteurs retrouvent la survenue d'au moins un épisode d'ITU dans la première année post-transplantation chez 25% de patients. Ils n'ont pas pris en compte les BA. Une importante cohorte américaine incluant près de 29.000 patients (20) met en évidence à 6 mois 17% d'ITU, et à 3ans de la greffe 62% d'ITU chez les femmes et 47% chez les hommes.

Les bactériuries sont souvent plus fréquentes au début de la greffe. Dans une cohorte française (32) de 177 greffes consécutives, les auteurs recensent au moins une bactériurie chez plus de 75% des patients dans les cinq ans post-greffe. Ils montrent que les $\frac{3}{4}$ de ces ITU arrivent la première année et que la fréquence diminue fortement par la suite.

Peu d'études permettent d'évaluer la proportion de BA dans l'ensemble des bactériuries. Fiorante et al. (23) recensent 85% de BA pour 330 épisodes de bactériuries chez 235 greffés sur trois ans post-greffe. Dans les 48 épisodes symptomatiques (15%), il y avait 25 PNA pour 23 ITU basses. Cela montre d'une part la forte prévalence de BA chez ces patients mais surtout la difficulté de poser un diagnostic clair entre BA, ITU basse et PNA devant la pauvreté des symptômes également majorée par le caractère rétrospectif de cette étude. Une autre étude (25) montre une répartition sensiblement identique (65% de BA, 22% de PNA, 13% d'ITU basses) avec toujours une faible proportion d'ITU basses dans cette population.

3. Epidémiologie des germes :

Escherichia coli est le pathogène le plus représenté dans les bactériuries dans la population générale avec des taux aux alentours de 80% (38). Cette prépondérance d'*Escherichia coli* reste vraie chez les patients greffés mais les proportions ne sont pas les mêmes et évoluent en fonction du délai post-greffe. Par exemple, une revue de 2009 (39) collige 1519 ECBU dans quatre grandes études, et retrouve seulement 35% d'*Escherichia coli* (figure 4).

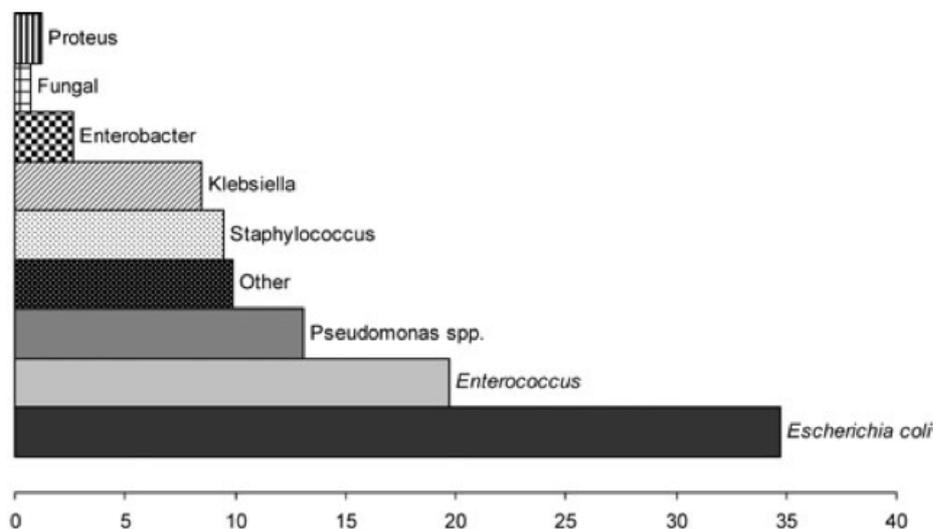


Figure 5 : Microbiologie de 1519 isolats dans les urines chez des greffés rénaux à partir de plusieurs études réunies (39).

De plus, Pellé (32) met en évidence la variation du type de germe retrouvé en fonction du délai post-transplantation. Il montre donc que le *Pseudomonas aeruginosa* ou l'*Enterobacter cloacae* sont présents dans les bactériuries très précoces (figure 5).

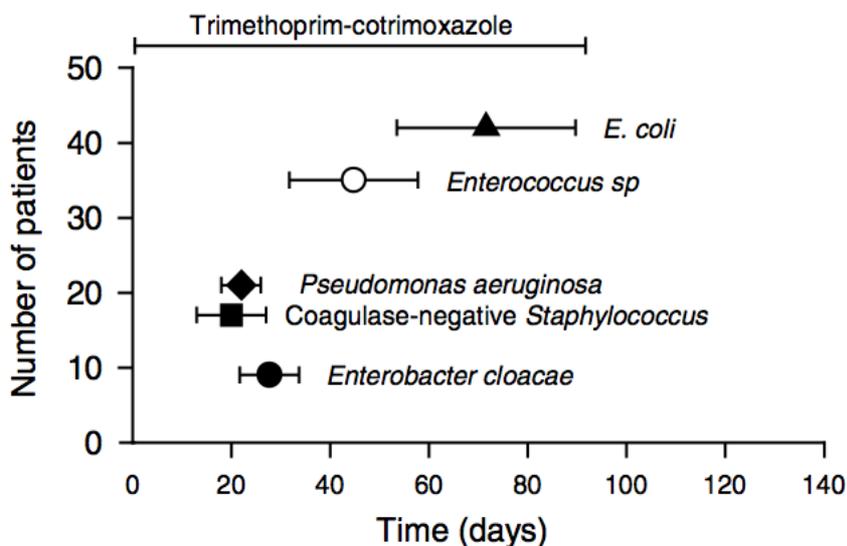


Figure 6 : Délais d'apparition du premier épisode de bactériurie post-greffe en fonction du type de germe (32).

4. Résistance des entérobactéries chez les greffés :

Le profil de résistance des entérobactéries reste une donnée centre-dépendant dont les valeurs sont très fluctuantes en fonction de l'écologie des services concernés. Du fait de la prophylaxie généralisée par le Bactrim donné les six premiers mois de greffe, on trouve des taux de résistance élevés allant de 77 à 81% (36,40,41). La résistance aux Quinolones dans cette population est moins souvent testée mais par exemple Vidal et al., dans la cohorte espagnole RESISTRA, trouvent 38% de résistance pour *Escherichia coli* et 31% pour *Klebsiella spp.* D'autre part, le taux d'EBLSE retrouvé dans les études est globalement stable aux alentours de 25% (35,36,42).

Par ailleurs, il faut souligner que toutes ces données concernent seulement les bactériuries plus ou moins symptomatiques. Le portage de ces bactéries étant digestif, il serait plus licite de s'intéresser aux profils de résistance des entérobactéries dans le tube digestif. Il n'existe pas de données sur ce portage dans la population des transplantés d'organes.

Facteurs de risque :

Il faut tout d'abord différencier les facteurs de risque de PNA de ceux des bactériuries en général. Les études s'intéressant au sujet ont des critères d'inclusion et de jugement très différents et donc des résultats disparates.

Pour ce qui est des PNA, on peut citer trois principales études (23,24,26) qui se sont intéressées à leurs facteurs de risque. Les trois ont en commun l'infection à CMV chez le receveur. Les autres facteurs de risque cités sont le sexe féminin, l'antécédent de BA post-greffe, la présence de sonde double J, les malformations urinaires, le rejet, et le traitement par Mycophenolate mofetil.

Pour les bactériuries chez le transplanté, on retrouve de façon attendue les facteurs de risque semblables à ceux de la population générale tels que le sexe féminin, l'âge avancé ou les malformations urinaires. D'autres facteurs sont plus spécifiques de la transplantation comme la présence de sonde double J, les sondes urinaires encore présentes 7 jours après la greffe, les re-transplantations, le donneur cadavérique, certains immunosuppresseurs comme l'Azathioprine ou le Tacrolimus (21,22,25,27). D'autre part, le retard de démarrage de fonction du greffon est un facteur de risque présent dans plusieurs études (27,36). Le problème pour comparer ces études reste que certaines ont inclus l'ensemble des bactériuries (22,25,27) alors que d'autres n'ont pas pris en compte les BA (21,36).

Pour finir, certaines études se sont focalisées sur les facteurs de risque d'infections récurrentes (28,43). Il est cité en premier lieu la résistance aux antibiotiques utilisés dans les bactériuries précédentes, en particulier la présence de BLSE. On retrouve aussi le caractère nosocomial des ITU.

5. Prévention des bactériuries :

Dans les années 1980, a été mise en place une antibioprophylaxie de la pneumocystose chez le transplanté rénal par Bactrim de manière systématique. Cette décision fut prise sur la base de plusieurs études rétrospectives (44,45) mais surtout d'une étude prospective américaine prouvant l'efficacité du Bactrim en prévention de la pneumocystose (46). Cette introduction du Bactrim en post-greffe s'était déjà faite dans de nombreux centres américains à la suite d'une étude de 1982 montrant une forte diminution des épisodes de bactériuries en post-greffe chez les patients traités par Bactrim pendant 4 mois (47). Par la suite, la prophylaxie de la pneumocystose a fait partie des recommandations (48) et très peu d'études se sont intéressées aux conséquences de ce traitement sur la flore digestive et donc aux résistances des ITU.

Une étude a comparé rétrospectivement le Bactrim à la Dapsone en prévention de la pneumocystose, et conclu à un plus fort risque de bactériuries sous Dapsone. Elle montre par ailleurs un très fort taux de résistance au Bactrim des bactéries responsables de bactériuries (39). Une autre étude a prouvé la supériorité d'une forte dose, 320/1600mg par rapport à la dose standard de 160/800mg sur la fréquence des bactériuries post-greffe (49). Par ailleurs, une étude française retrouve une forte diminution de la fréquence des bactériuries après l'association d'Ofloxacin au Bactrim à un mois de la greffe. Elle conclut par ailleurs à une absence d'augmentation des BMR mais à une augmentation du taux de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* à la Ciprofloxacine sous bithérapie (50).

Une autre étude plus récente retrouve des résultats similaires après un mois de Ciprofloxacine en post-greffe avec un taux de résistance identique dans les deux groupes pour le Bactrim et la Ciprofloxacine (51). Une méta-analyse des essais randomisés comparant une antibioprofylaxie versus un placebo en post-greffe a retrouvé une diminution du risque de développer un sepsis avec bactériémie de 87% (RR 0.13), et de développer une bactériurie symptomatique ou non de 60% (RR 0.41 dans le bras traitement).

Pour conclure, le Bactrim a bien prouvé son efficacité sur la diminution de la fréquence des bactériuries en post-greffe, mais son effet sur les profils de résistance des germes de la flore digestive est insuffisamment étudié, et très probablement sous-estimé. L'utilisation des quinolones en prévention des bactériuries post-greffe semble efficace mais avec là encore peu de données sur leur impact à long terme et à plus large échelle sur l'émergence de résistances.

Un autre moyen de prévention des bactériuries post-greffe est de limiter le plus possible la durée du sondage urinaire réalisé pour la transplantation, car la présence de la sonde urinaire est un facteur de risque bien établi de bactériuries. La pose de sonde double J, dans ce contexte, est controversée et la réalisation en systématique de ce geste est centre greffeur dépendant. Cela reste cependant un facteur de risque de bactériuries et de PNA fréquemment cité (21,26) mais d'autres études, dont une randomisée, n'ont pas retrouvé d'augmentation des bactériuries dans le groupe avec sonde double J (52).

Les BA étant un facteur de risque de PNA retrouvé par certaines études (23), la question du dépistage et de la prise en charge des BA se pose. Il n'existe à ce jour aucune recommandation ni sur le dépistage ni sur le traitement des BA dans cette population et peu d'études ont abordé ce sujet. L'équipe de Fiorante et al. (53), qui dépiste et traite toutes les BA, retrouve un taux de PNA plus faible dans le groupe de patients n'ayant pas eu de BA. Cependant, l'étude n'a pas de groupe contrôle sans dépistage systématique permettant de prouver l'intérêt de celui-ci. Les auteurs justifient ce dépistage en retrouvant un taux de PNA pour 100 patients-années plus faible que d'autres études (32,35) ne faisant pas de traitement ni de dépistage systématique (8,8 versus 12 et 26). Une autre étude rétrospective suisse ne montre pas de différence d'évolution vers une ITU selon que la BA ait été traitée ou non (54). Plus récemment, Green et al. (55) ont publié une étude rétrospective portant sur 112 greffés rénaux ayant eu une BA. Les patients du groupe ayant reçu un traitement présentaient une tendance vers un plus fort risque de développement d'une ITU à six mois. Il existe seulement une étude prospective de petite taille sur ce sujet (56). Elle conclue, elle aussi, à l'absence d'argument en faveur d'une antibiothérapie des BA.

Il n'y donc aucune donnée validée sur la prise en charge des BA en prévention des PNA. C'est pourquoi certains auteurs (57) contestent le fait que les BA puissent être un facteur de risque de PNA. Ils parlent plutôt de « marqueur de risque », et remettent en doute l'intérêt du traitement des BA.

6. Conséquences des bactériuries :

Plusieurs études se sont intéressées aux conséquences des bactériuries sur le greffon et la survie avec des résultats contradictoires. La diversité de leurs résultats trouve peut-être son explication dans les différences de critères d'inclusion. Certaines ne s'intéressent qu'aux PNA, d'autres aux ITU, d'autres encore aux bactériuries en général, voire aux BA seulement (les conséquences des BA sur le risque de développer une PNA ayant été traitées ci-dessus).

Quatre principales études se sont focalisées sur les PNA. Deux d'entre elles concluent que les PNA ont un effet délétère sur la fonction du greffon (24,32). L'une retrouve cet effet sur l'ensemble des PNA, l'autre seulement sur les PNA apparues dans les trois premiers mois post-greffe avec une augmentation du risque de rejet aigu associée.

D'autres études contredisent ces résultats (23,26). En particulier, Fiorante et al. (23), dans une étude récente de 2011, ne retrouve pas de différence sur la perte de fonction du greffon à 3 ans chez les patients ayant eu une PNA par rapport aux autres. L'auteur explique cette différence de résultats par le fait que leur protocole comprend un dépistage systématique et un traitement des BA ce qui pourrait avoir eu un impact sur le taux de PNA et leurs conséquences.

Les études ayant inclus les bactériuries dans leur ensemble sont, elles aussi, toutes rétrospectives. Les résultats sont contradictoires avec tout de même plus d'études retrouvant des conséquences péjoratives des épisodes de bactériuries par rapport aux patients n'ayant pas fait de bactériuries. Deux études mettent même en évidence une surmortalité dans le groupe bactériuries (20,22). Une de ces études (20), bien que rétrospective, comprend 29.000 patients et montre ainsi que la présence de bactériuries à plus de six mois de greffe est associée à un plus fort taux de décès. Une autre étude cas-témoins objective une moins bonne évolution de la fonction rénale dans le groupe avec bactériuries par rapport au groupe sans bactériuries. (28). De même, Lim et al. rapporte que des bactériuries non traitées sont associées avec un plus fort risque de rejet aigu (27). Par opposition, deux autres études ne retrouvent pas d'aggravation de la fonction rénale chez les patients ayant eu des bactériuries (25,58). A nouveau, on retrouve une grande disparité de critères d'inclusion sur la prise en compte ou non des BA (22,25,27) (20,28,58), et sur la période étudiée : bactériuries précoces ou tardives. De plus, le caractère rétrospectif entraîne un biais d'information. Par exemple, pour le registre américain incluant 29.000 greffés (20), l'inclusion est faite à partir des codages hospitaliers d'infections urinaires dans lesquels il n'est pas précisé le caractère symptomatique ou non.

Les conséquences des BA ont été traitées dans un paragraphe ci-dessus.

7. Traitement des ITU :

Aucune étude n'existe à ce jour sur la durée d'antibiothérapie chez les transplantés d'organes. Le type d'antibiothérapie doit être choisi en fonction des recommandations existantes pour la population générale dans le cadre des ITU compliquées et de l'écologie de chaque service. On retrouve donc seulement des recommandations de bas grade, émanant de la Société Américaine de Transplantation basées sur des avis

plusieurs auteurs (15,18,59). La durée dépend de la sévérité de l'infection. Les ITU non graves de la femme peuvent être traitées 5 à 7 jours. Certains auteurs recommandent de traiter toute ITU à moins de 6 mois de la greffe plutôt 10 jours et bien sûr de retirer et d'envoyer en culture la sonde double J s'il y en a une. Les PNA doivent être traitées 14 à 21 jours en fonction de la gravité (18).

En cas de décision de traitement d'une BA chez une femme, la durée doit être identique à celle d'une ITU non grave. Chez les hommes, toute ITU doit être considérée comme une prostatite en terme de durée de traitement, et en évitant la Nitrofurantoïne qui ne pénètre pas dans le parenchyme prostatique.

IV. Entérobactéries et bêta-lactamines :

1. Les entérobactéries :

Les entérobactéries correspondent à la famille des *Enterobacteriaceae*, constituée de genres bactériens qui sont des bacilles à Gram négatif (BGN), aérobies-anaérobies facultatifs, se développant sur milieux de culture ordinaires. Elles sont en général des hôtes normaux ou pathogènes du tube digestif de l'homme et des animaux.

Elles constituent une part prépondérante de la flore intestinale aérobie de l'homme et sont assez peu fréquemment rencontrées dans d'autres sites de l'organisme. La présence d'entérobactéries dans le milieu extérieur résulte pour certaines espèces bactériennes de souillures fécales et pour d'autres de la pollution d'origine saprophyte. On les rencontre donc abondamment dans les cadavres d'animaux, les fumiers et les eaux d'égout. Elles peuvent aussi être trouvées dans le sol et beaucoup moins fréquemment dans les poussières ou dans l'air.

Les entérobactéries sont une famille très hétérogène, se composant d'environ 30 genres de bactéries et de plus de 100 espèces. L'ère de la génomique a bouleversé la taxonomie des entérobactéries. La classification traditionnelle en familles, basée sur quelques caractères biochimiques tend à être remplacée par un profil protéique déterminé par la spectrométrie de masse.

La famille des *Escherichiae* comprend 4 genres principaux : *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, et *Citrobacter*. Le genre *Escherichia* comporte 5 espèces : *E. coli*, *E. albertii*, *E.*

fergusonii, *E. hermanii*, et *E. vulneris*. Au sein de ce genre, l'espèce *E. coli* représente la quasi-totalité des isolats humains.

En pratique courante, on utilise une classification en fonction de leur profil de résistance naturelle aux bêta-lactamines permettant de guider l'antibiothérapie. Elle comprend 4 groupes selon la présence ou non de pénicillase chromosomique et de céphalosporinase inductible (tableau IV).

Groupe	Bactéries	Mécanismes de résistance
1	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Shigella Spp</i>	Aucun
2	<i>Kliebsiella Spp</i> <i>Citrobacter koserii</i>	Pénicillase chromosomique
3	<i>Enterobacter Spp</i> <i>Serratia Spp</i> <i>Providencia Spp</i> <i>Citrobacter freudii</i> <i>Hafnia alveii</i> <i>Proteus vulgaris</i>	Céphalosporinase inductible
4	<i>Yersina Spp</i>	Pénicillase et céphalosporinase

Tableau IV : Classification des entérobactéries selon leur mécanisme de résistance naturelle aux bêta-lactamines.

2. Les bêta-lactamines :

Les bêta-lactamines représentent une vaste famille d'antibiotiques d'origine naturelle ou semi-synthétique, possédant comme structure de base le noyau β -lactame, associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité qui diffère selon les molécules.

On distingue 4 sous-familles : les pénames (pénicillines), les pénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème, doripénème), les monobactames (aztréonam), et les céphèmes (céphalosporines).

Du fait de leur diversité, faible toxicité, activité bactéricide, et large spectre d'action, les bêta-lactamines font partie des antibiotiques souvent utilisés dans le traitement des ITU causées par les entérobactéries. L'efficacité des bêta-lactamines dépend d'au moins 3 facteurs : la quantité d'antibiotiques au contact de la cible, l'affinité de l'antibiotique

pour la cible, et la production de bêta-lactamases inactivant l'antibiotique. En fonction de ces facteurs, on définit soit une résistance naturelle (intrinsèque), et donc présente chez toutes les souches de l'espèce, soit une résistance acquise par certaines souches, suite à l'apparition de mutations ou à l'acquisition de matériels génétiques tels que les plasmides, les transposons, ou les intégrons.

Les bêta-lactamines bloquent la synthèse du peptidoglycane (PG), polymère majeur de la paroi bactérienne, qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité. Le PG est formé d'un polysaccharide, et d'une partie peptidique. Les protéines membranaires appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP), catalysent les réactions de trans-glycosylation et de transpeptidation qui assurent la formation des chaînes polysaccharidiques et des liaisons interpeptidiques du PG. Les bêta-lactamines présentent une analogie structurale avec les PLP. Elles se comportent comme des substrats suicides de ces enzymes. L'inhibition des PLP induit un arrêt de la synthèse de PG et donc de la croissance bactérienne.

Pour les entérobactéries, il existe trois mécanismes de résistance aux bêta-lactamines :

- Résistance par **impermeabilité** suite à une altération quantitative ou qualitative des porines, canaux protéiques empruntés par les bêta-lactamines pour franchir la membrane externe des entérobactéries.
- Résistance par un **système de pompe à efflux**, permettant l'expulsion active des bêta-lactamines.
- Hydrolyse des bêta-lactamines par **production de bêta-lactamases**, principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines.

3. Les bêta-lactamases :

Les bêta-lactamases sont des enzymes d'inactivation dont les substrats sont les bêta-lactamines. La résistance aux bêta-lactamines par production de β -lactamases a été observée dès les premières utilisations de la pénicilline G (60). L'utilisation très fréquente de cette famille d'antibiotiques a exercé une forte pression de sélection, favorisant l'émergence de souches bactériennes résistantes par hyperproduction de ces enzymes. Depuis, le nombre et la diversité de ces enzymes n'ont cessé de croître, d'où la nécessité de les classer.

Deux classifications principales sont actuellement utilisées : Ambler et Bush-Jacoby-Medeiros (61,62). La classification d'Ambler, constituée de 4 classes (A, B, C, et D), prend en compte les analogies de séquences peptidiques, en particulier celles du site enzymatique des différentes β -lactamases. Les protéines de classe A, C, et D sont des enzymes à sérine active et les enzymes de classe B correspondent aux métalloenzymes à Zn^{2+} . La classification de Bush, prenant en compte le profil de substrat et la sensibilité des β -lactamases aux inhibiteurs (tels que le clavulanate, complexant des cations divalents), rend compte de la diversité fonctionnelle des β -lactamases au sein de ces 4 classes structurales (figure 6).

Table 1 Classification of beta-lactamases			
Bush-Jacoby-Medeiros system	Major subgroups	Ambler system	Main attributes
Group 1 cephalosporinases	–	C (cephalosporinases)	Usually chromosomal; resistance to all beta-lactams except carbapenems; not inhibited by clavulanate
Group 2 penicillinases (clavulanic acid susceptible)	2a	A (serine beta-lactamases)	Staphylococcal penicillinases
	2b	A	Broad-spectrum — TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	A	Extended-spectrum — TEM-3-160, SHV-2-101
	2br	A	Inhibitor resistant TEM (IRT)
	2c	A	Carbenicillin-hydrolyzing
	2e	A	Cephalosporinases inhibited by clavulanate
	2f	A	Carbapenemases inhibited by clavulanate
Group 3 metallo-beta-lactamase	2d	D (oxacillin-hydrolyzing)	Cloxacillin-hydrolyzing (OXA)
	3a	B (metallo-beta-lactamases)	Zinc-dependent carbapenemases
	3b	B	
	3c	B	
Group 4		Not classified	Miscellaneous enzymes, most not yet sequenced

Figure 7 : Classification des bêta-lactamases selon les différentes classifications (63).

4. Les BLSE :

L'introduction des C3G en pratique clinique au début des années 1980 devait constituer un outil majeur dans la lutte contre la résistance bactérienne aux bêta-lactamines par production de β -lactamases. Ces céphalosporines ont été développées en raison de l'augmentation de la prévalence des β -lactamases chez certaines bactéries.

La 1^{ère} β -lactamase capable d'inactiver les β -lactamines à large spectre a été décrite en Allemagne en 1983, chez une *Klebsiella pneumoniae* (64).

Le gène codant pour cette β -lactamase présentait une mutation unique par rapport au gène *bla*_{SHV-1}. Par la suite, des variants des enzymes TEM-1 et TEM-2, capables d'hydrolyser les céphalosporines de spectre étendu, ont été caractérisés en France (65,66). En 1989, ces nouvelles β -lactamases ont été distinguées β -lactamases à spectre étendu ou BLSE par Philippon *et al.*.

Jusqu'à la fin des années 1990, on a recensé en Europe presque exclusivement des BLSE de type TEM et SHV, principalement associées à des infections nosocomiales : épidémies dans les hôpitaux avec des *K. pneumoniae*, et plus minoritairement des *E. coli* et autres entérobactéries (67,68). A partir des années 2000, on a vu l'épidémiologie des EBLSE drastiquement changer avec l'émergence des EBLSE de type CTX-M, parmi lesquelles CTX-M-15 qui est largement prédominante en France (69,70). Ces nouvelles EBLSE CTX-M sont de plus en plus fréquentes en communautaire. De plus, elles sont plus souvent des *E. coli* que des *K. pneumoniae* et se présentent rarement sur un mode épidémique. En effet, il a été montré des différences sur le mode de transmission selon les germes. Les *K. pneumoniae* BLSE ont une incidence de transmission nosocomiale plus élevée, comme le montre une récente étude prospective (13.8 contre 5.6 cas pour 1000 jours d'exposition) (71). Les souches actuelles circulent donc plutôt sur un mode endémique et moins épidémique. Cela change bien entendu la façon de les surveiller et de les prendre en charge. La fréquence des BA à EBLSE et des infections est en augmentation, surtout en ambulatoire. En France, une étude a montré en 2009 un taux de 1.1% d'EBLSE parmi les entérobactéries retrouvées dans des prélèvements urinaires en communautaire (70). Une autre étude, en 2011, a trouvé un taux de portage digestif de 6% dans une population ambulatoire de la région parisienne (72). Ce taux est d'une part plus élevé en hospitalier avec un réseau de surveillance qui retrouve une prévalence d'environ 13% de souche d'EBLSE parmi les entérobactéries (73). D'autre part, dans certaines populations comme les greffés d'organes, ce taux peut monter à près de 25% (36,37,42).

Certains facteurs peuvent favoriser ces colonisations chez des patients en communautaire. On retrouve une hospitalisation dans les moins de 3 mois, une antibiothérapie dans les moins de 3 mois (surtout avec les C3G, C2G, Quinolones et Pénicilline), un âge de plus de 60 ans, le diabète, le sexe masculin (74). Au niveau hospitalier, plusieurs facteurs prédictifs d'acquisition d'une souche épidémique ont été retrouvés tel que le sexe féminin, un score de Charlson élevé, une antibiothérapie par Amoxicilline ou Ticarcilline associé à l'acide clavulanique, une hospitalisation en urgence et un nombre élevé de services fréquentés par le patient (75).

Au sujet des antibiotiques, il a été montré de manière intéressante un lien chronologique entre les variations de prescriptions de Fluoroquinolones ou de C3G et

l'incidence des EBLSE, avec un délai de 3 mois environ (76). De plus, chez les patients colonisés à EBLSE, une étude retrouve une corrélation entre la prise d'antibiotiques et l'abondance d'EBLSE au niveau fécale. Elle retrouve aussi une augmentation du risque de développer une bactériurie à EBLSE chez ces patients (77).

Chez les patients colonisés, une récente étude française a mis en évidence des facteurs favorisant une infection. 85% de ces infections étaient des ITU, le reste étant des bactériémies ou des infections respiratoires basses. Les facteurs de risques, en multi-varié, étaient l'utilisation d'inhibiteurs des β -lactamases et de cathétérisme urinaire (78).

5. Les BLSE associés à d'autres mécanismes de résistance :

Le phénotype des bactéries productrices de BLSE est souvent associé à d'autres mécanismes de résistance. Ce caractère multi-résistant est expliqué, en partie, par la présence simultanée sur ces supports plasmidiques d'autres gènes de résistance inactivant les Aminosides, le Bactrim, les Tétracyclines, ou les Fluoroquinolones. Ce mécanisme permet le maintien de populations productrices de BLSE sous la pression de sélection exercée par différentes classes d'antibiotiques.

Depuis 2000, des enquêtes épidémiologiques menées dans différents pays européens (Espagne, Italie, Grèce, Royaume-Uni), et au Canada montrent que cette tendance se vérifie chez des bactéries productrices de BLSE isolées en communautaire.

Comme les souches productrices de β -lactamases de type TEM et SHV, les souches productrices de CTX-M sont aussi considérablement plus résistantes à la Ciprofloxacine que les souches non productrices. Au Canada, parmi les bactéries productrices de BLSE étudiées, plus de 66% des souches étaient résistantes à la Ciprofloxacine (79).

Cette forte prévalence de la co-résistance aux Fluoroquinolones chez les patients infectés par des souches productrices de BLSE est liée à 3 facteurs de risque indépendants : l'exposition préalable à des Fluoroquinolones ou des Aminosides, et l'admission au sein d'établissements de longs séjours (80).

La résistance aux Fluoroquinolones est multifactorielle et les premiers mécanismes de résistance décrits étaient considérés comme stables et non transférables car de nature chromosomique. La découverte de 3 nouveaux mécanismes de résistance

transférables (les protéines Qnr, l'aminoglycoside acétyltransférase AAC(6')-Ib-cr, et le système d'efflux QepA) pourrait modifier l'épidémiologie de la résistance. L'émergence de ces nouveaux mécanismes pourrait être liée à l'alarmante explosion des BLSE CTX-M. De même, il a été démontré qu'une politique restrictive d'utilisation des Fluoroquinolones pouvait permettre de diminuer l'incidence des EBLSE dans un hôpital (81). Cet effet a été démontré par les mêmes auteurs en communautaire (82).

PATIENTS ET METHODES :

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude cas-témoins, appariée, rétrospective et monocentrique chez des patients greffés entre 2008 et 2012 au CHU de Nantes.

II. Objectifs :

L'objectif principal était de déterminer les facteurs associés aux bactériuries à EBLSE par rapport aux bactériuries à entérobactéries non-BLSE, en étudiant les facteurs liés à l'hôte, à l'hospitalisation et aux expositions médicamenteuses (antibiotiques et immunosuppresseurs) chez des patients greffés rénaux.

Les objectifs secondaires étaient de mesurer l'évolution de l'incidence annuelle des bactériuries à EBSLE sur la période d'étude, et le délai d'apparition post-greffe des bactériuries à EBLSE. De plus il s'agissait de décrire les différentes espèces d'EBLSE responsables de bactériuries, comparer l'incidence des pyélonéphrites à EBLSE et ENBLSE et analyser les prescriptions d'antibiotiques pour le traitement des bactériuries à EBLSE.

III. Critères d'inclusions :

Les patients inclus ont été ceux ayant présenté un ECBU positif à EBLSE (définis comme les cas), ou à ENBLSE (définis comme les témoins), dans la période de 1 mois à trois ans post-greffe, au sein de la cohorte des patients greffés rénaux pris en charge dans le service d'Immunologie-néphrologie-Transplantation du CHU de Nantes du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2012.

Nous nous sommes limités aux ECBU positifs effectués dans les 3 ans post-greffe, en raison d'un suivi moins régulier des patients à l'hôpital passé ce délai, pouvant entraîner une perte de données. Les patients ayant eu un (des) prélèvement(s) urinaire(s) positif(s) à EBLSE dans le premier mois post-greffe ont été exclus, car en période post-chirurgicale récente, le risque infectieux nosocomial apparaît plus lié à la chirurgie ou aux évènements survenus dans la période pré-greffe, qu'au statut de transplanté rénal sous immunosuppresseur. Le but de l'étude étant d'évaluer les facteurs de risque

d'acquisition de bactériuries à EBLSE chez ces patients, nous avons préféré nous affranchir du 1^{er} mois post-greffe afin d'éviter tout biais. Les patients n'ayant pas eu de prélèvement urinaire positif à entérobactéries dans la période d'étude, et les patients perdus de vue en post-greffe, ont également été exclus.

IV. Critères d'appariement :

Chaque cas a été apparié à 2 témoins greffés la même année et ayant présenté un nombre similaire de bactériuries (1, 2-3, ou au moins 4) durant un délai calculé entre la greffe et la bactériurie à BLSE du cas (figure 8). Cet appariement avait pour but de s'affranchir de manière indirecte de tous les facteurs connus pour être associés à l'acquisition d'une bactériurie (quel qu'en soit le germe).

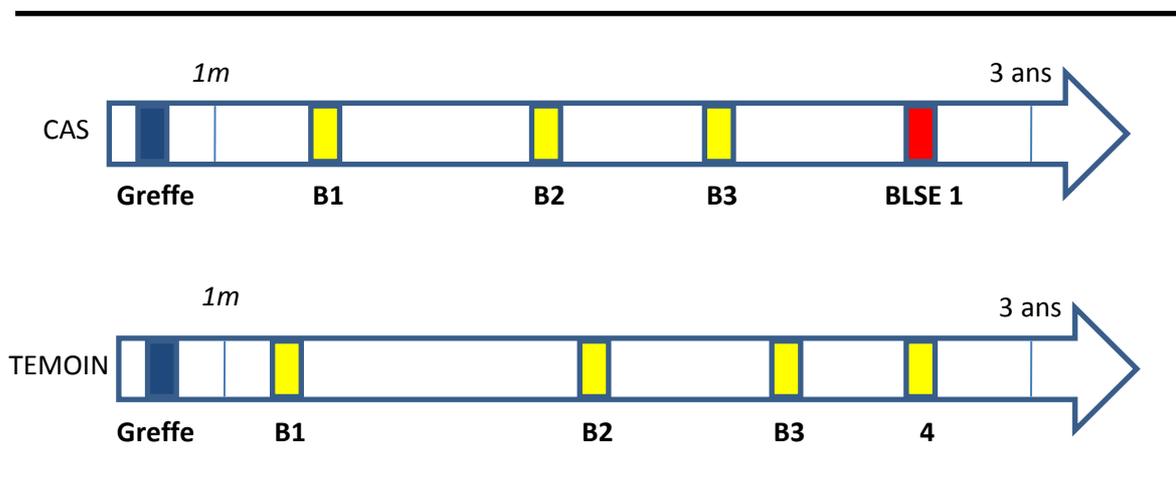


Figure 8 : schéma d'appariement des cas avec leurs témoins. Pour chaque cas, on a compté le nombre de bactériuries du cas, entre le J0 de la greffe, et le 1^{er} épisode de bactériurie à EBLSE. On a ensuite apparié deux témoins, greffés la même année, ayant fait, dans le même délai, le même nombre de bactériuries (mais uniquement à ENBLSE) selon trois groupes : 1 seule bactériurie, 2 ou 3 bactériuries, au moins 4 bactériuries.

V. Critères de jugement :

Pour le critère de jugement principal, on a étudié l'ensemble des facteurs épidémiologiques, cliniques et médicamenteux associés aux bactériuries à EBLSE par rapport aux bactériuries à entérobactéries non-BLSE chez des patients greffés rénaux.

Les critères de jugement secondaires étaient d'une part cliniques et d'autre part microbiologiques. Au niveau clinique, nous avons mesuré la fréquence des pyélonéphrites à entérobactéries BLSE et non-BLSE, et nous avons analysé les

prescriptions d'antibiothérapie relatives aux traitements des infections à entérobactéries. Au niveau microbiologique, nous nous sommes intéressés, avec le laboratoire de bactériologie, à la description des espèces d'entérobactéries responsables de bactériuries dans le service de greffe rénale du CHU de Nantes durant la période d'étude, et à la description des phénotypes de résistance aux antibiotiques des souches d'EBLSE.

VI. Collecte des données :

Les données bactériologiques ont été récupérées à l'aide de la base de données du laboratoire de Bactériologie du CHU de Nantes. Les données cliniques des patients ont été extraites du logiciel DIVAT (Données Informatisées et VALidées et Transplantation) de suivi des patients greffés rénaux au CHU de Nantes.

VII. Statistiques :

Les comparaisons de fréquence ont été effectuées en utilisant le test de Wilcoxon. Les comparaisons de moyennes ont été effectuées en utilisant le test exact de Fisher. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS :

I. Population :

Parmi 2143 patients greffés rénaux suivis au CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2012, 459 (21,4%) ont présenté au moins un prélèvement bactériologique urinaire positif à entérobactérie au sein du CHU durant leur suivi. Cela représente 1038 bactériuries, soit en moyenne 2.26 épisodes par patient (figure 9).

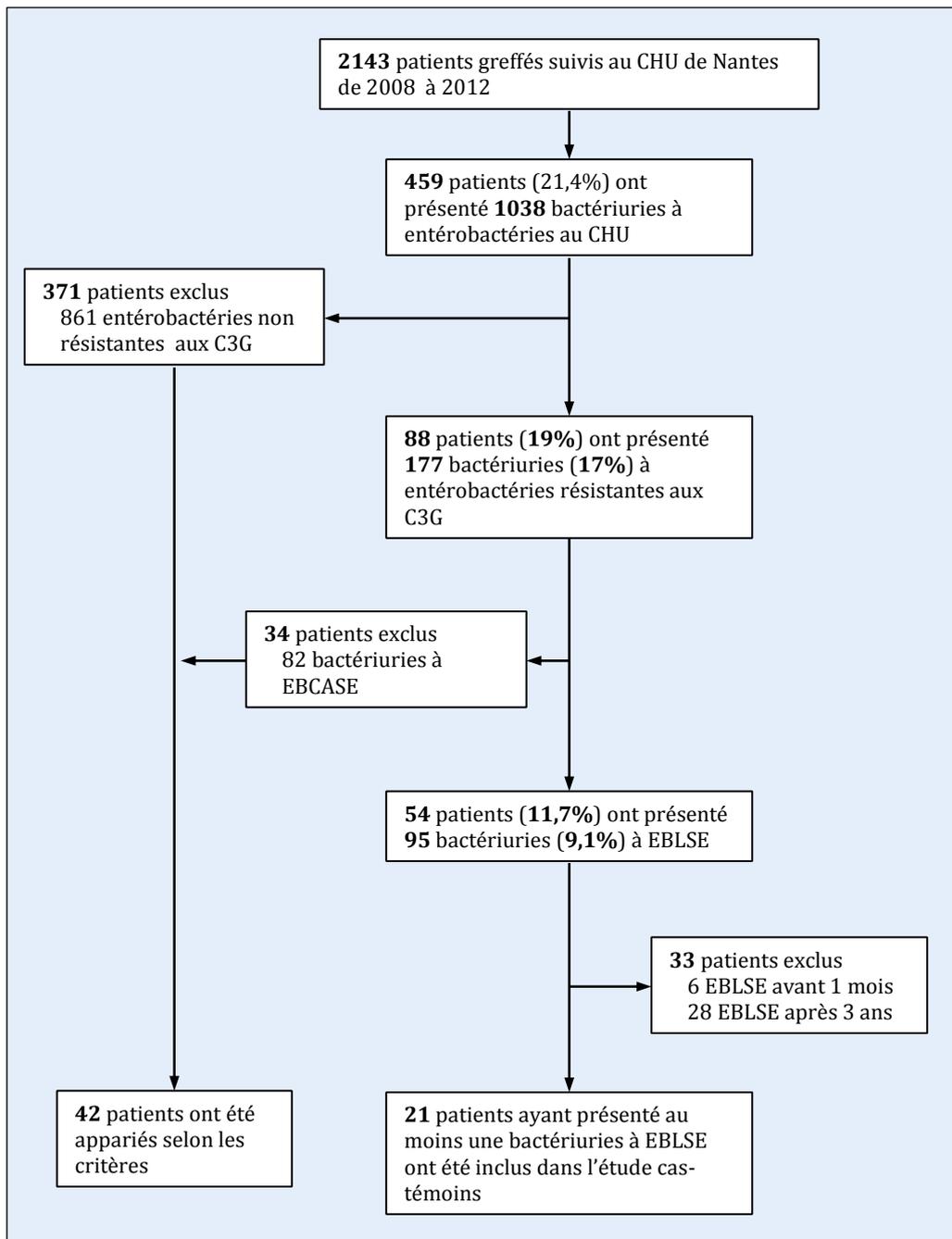


Figure 9 : Flowchart. Inclusion des cas et appariements des témoins.

Les patients inclus dans l'étude cas-témoins ont été sélectionnés à partir de cette population. 88 patients (19%) ont été inclus pour avoir présenté au moins une bactériurie à entérobactéries résistantes aux C3G (177 épisodes soit 2.0 épisodes par patient et 17% des bactériuries). 34 de ces patients ont été exclus pour avoir présenté seulement des bactériuries à EBCASE (82 épisodes). Il restait donc 54 patients greffés (11.7%) ayant présenté au moins une bactériurie à EBLSE durant la période (95 épisodes soit 9.1%). 33 patients ont été exclus pour avoir présenté leur première bactériurie, soit dans le premier mois post-greffe (6 patients), soit à plus de trois ans de greffe (28 patients).

Variables	Cas (EBLSE) = 21	Témoins (non-EBLSE) = 42
Moyenne de bactériuries	3,0	2,9
Délais (mois)	9,4	9,4
Age (années)	54,7	54,3
Sexe féminin	52,4%	54,8%
Re-transplantation	9,5%	11,9%
Greffe rein-pancréas	14,3%	9,5%
Greffe préemptives	4,8%	23,8%
Maladie rénale initiale		
Diabète	23,8%	23,8%
Glomérulonéphrite	23,8%	14,3%
Origine urologique	9,5%	26,2%
Polykystose	9,5%	19,0%
Autres	33,3%	16,7%
Diabète préexistant	33,3%	31,0%

Tableau V : Caractéristiques des patients dans les deux groupes. Pas de différence retrouvée entre les deux groupes en dehors d'un taux plus important de greffe préemptive et de néphropathie initiale d'origine malformative urologique dans le groupe témoins.

Finalement, 21 patients ont été inclus dans l'étude. Les témoins ont été sélectionnés parmi les 405 patients ayant présentés des bactériuries à entérobactéries autres que EBLSE (figure 9). Les sujets ont présenté en moyenne 3 épisodes de bactériuries entre leur greffe et leur épisode EBLSE ou ENBLSE témoin correspondant (3,0 chez les cas pour 2,9 chez les témoins) avec un délai de survenu de cet épisode à 9,4 mois pour chaque groupe. Les deux groupes étaient comparables sur l'âge (54 ans), le sexe ratio (52/54% de femmes pour les cas/témoins), le nombre de greffe rein-pancréas

(14,3/9,5% pour les cas/témoins), la présence d'un diabète préexistant (33/31% pour les cas/témoins) et le taux de patients en re-transplantation (9,5/11,2% pour les cas/témoins). On note un taux plus important de greffe préemptive et de néphropathie initiale d'origine malformative urologique dans le groupe témoins (tableau V).

II. Description des bactériuries :

1. Bactériuries à entérobactéries :

1038 épisodes de bactériuries à entérobactéries ont été répertoriés durant la période d'étude. La distribution est relativement stable durant les cinq ans de l'étude, aux alentours de 200 à 250 épisodes par an avec un léger pic en 2011 (figure 10.A). Si l'on classe l'ensemble des germes selon leur mécanisme de résistance naturelle (classification de Bush-Jacoby-Medeiros), on remarque une nette prédominance d'entérobactéries du groupe 1 avec 79% (Figure 10.B).

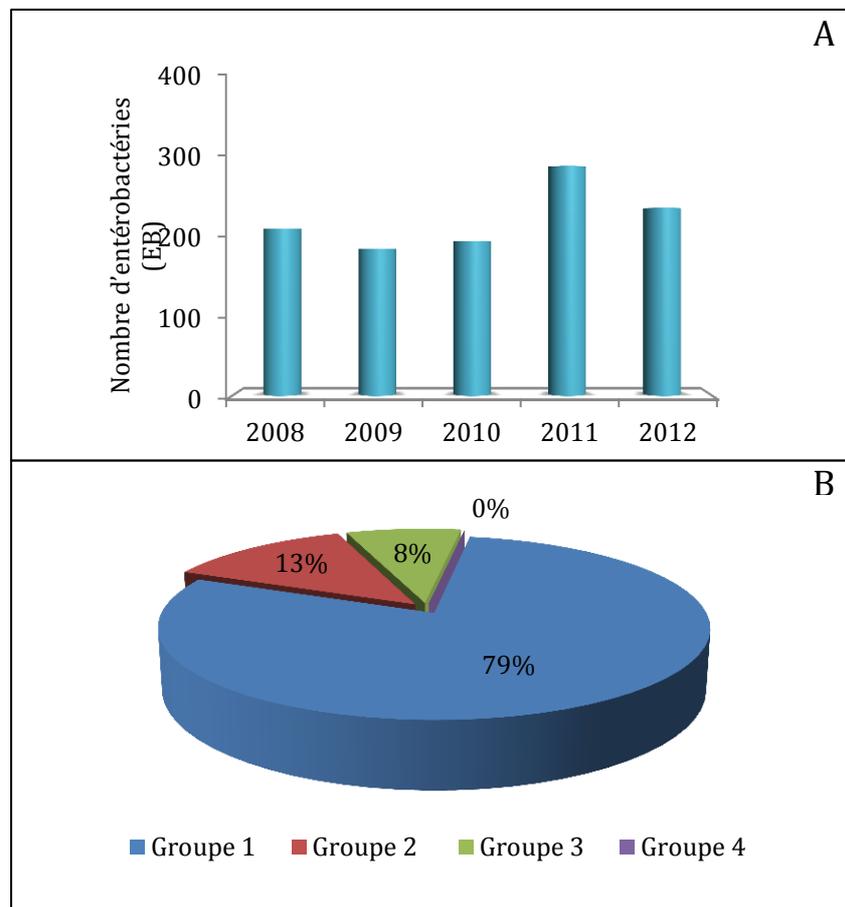


Figure 10 : A : Répartition par année des épisodes de bactériuries à entérobactéries durant la période d'étude. B : Répartition par mécanisme de résistance naturelle (classification de Bush-Jacoby-Medeiros) des entérobactéries.

2. Bactériuries à EBLSE :

Parmi les 177 bactériuries présentant une résistance aux C3G, on note 95 germes ayant un mécanisme de résistance de type BLSE (54%) contre 82 avec un mécanisme de résistance de type « céphalosporinase hyper produite » appelé EBCASE (46%) (Figure 11.A). Dans le groupe EBSLE, on remarque une forte prédominance de l'espèce *E. coli* à 85%, avec seulement 8% de *Klebsiella* spp. Le reste des germes retrouvés comprend 2 *Proteus vulgaris*, 3 *Enterobacter cloacae* et 2 *Clotridium freudii*. (Figure 11.B)

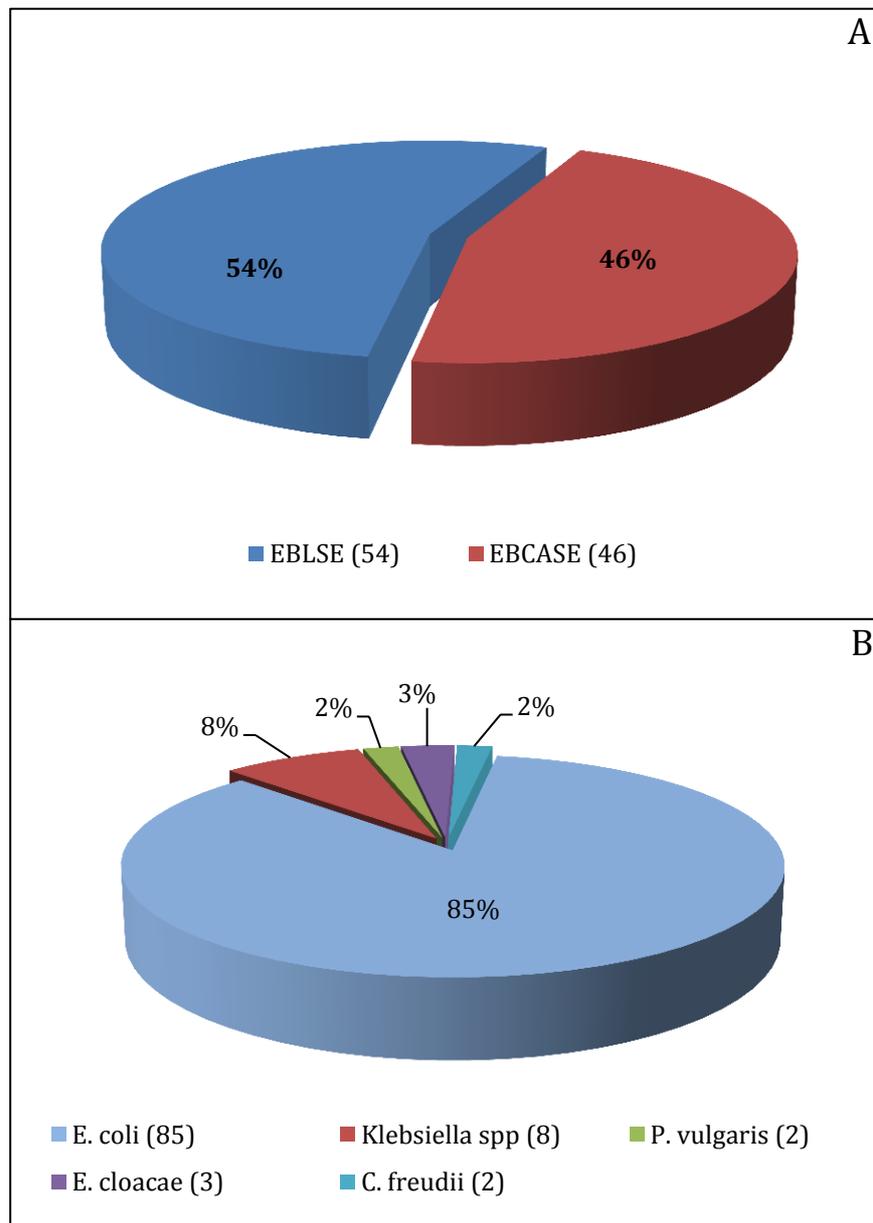


Figure 11 : A : Répartition selon le mécanisme de résistance des entérobactéries résistantes aux C3G. B : Répartition des EBLSE selon l'espèce.

La répartition par année des épisodes de EBLSE montre un nombre d'épisodes par an variant entre 10 et 20 avec un pic très net en 2011 de 40 épisodes (figure 12.A). Si on l'exprime en pourcentage du total des bactériuries à entérobactéries, on observe la persistance de ce pic en 2011, bien qu'atténué, avec 13% de EBLSE contre 5 à 10% les autres années (figure 12.B)

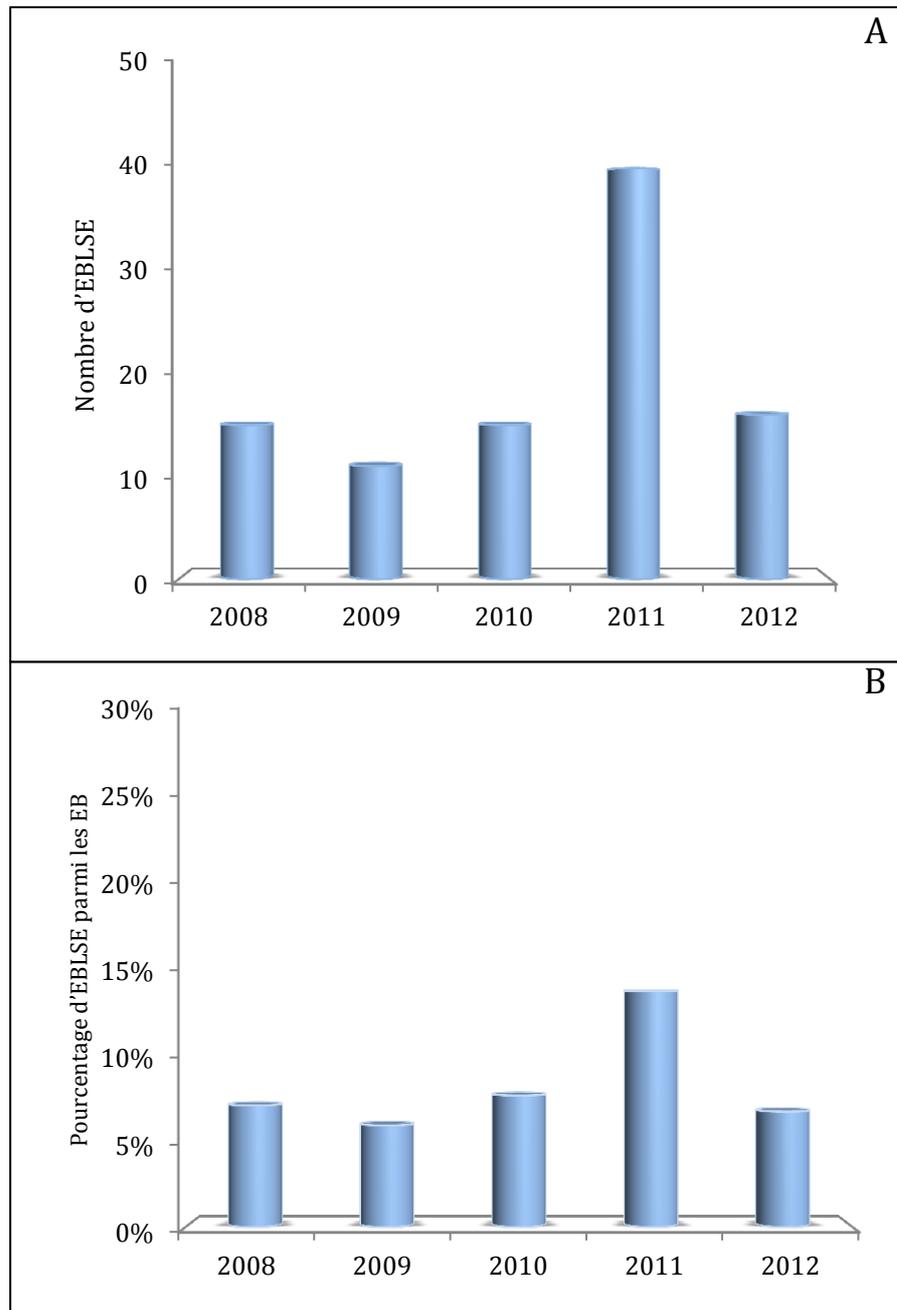


Figure 12 : Répartition par année du nombre d'épisode d'EBLSE en valeur absolue (A) et en pourcentage de bactériuries à entérobactéries (B).

Sur les 54 patients ayant présenté au moins 1 épisode de bactériurie à EBLSE, près de la moitié a eu son premier épisode (48%) avant la fin de la 1^{ère} année (figure 13).

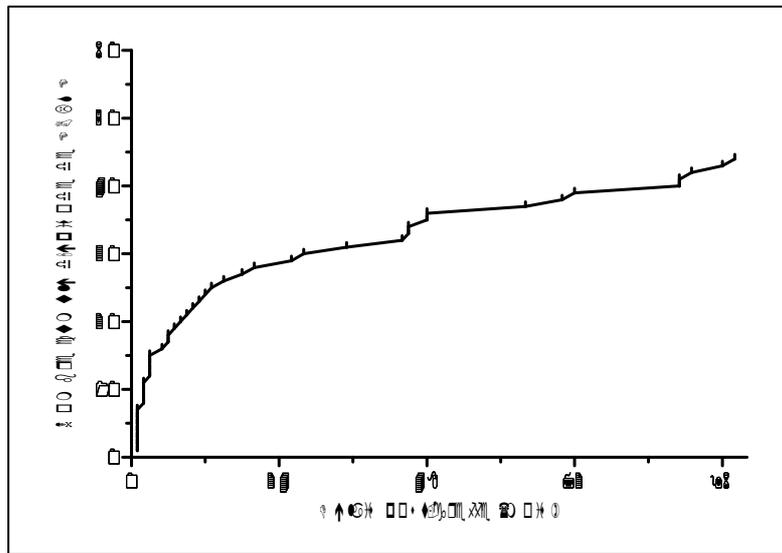


Figure 13 : Délai d'apparition du 1^{er} épisode de bactériurie à EBLSE post-greffe. 48% des 1^{ers} épisodes surviennent dans la première année.

3. Autres mécanismes de résistance des entérobactéries :

En dehors des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines, on observe de forts taux de résistance contre d'autres antibiotiques ou familles d'antibiotiques. D'une part, il faut noter un fort taux de résistance contre le Bactrim avec une tendance à l'augmentation de ce taux durant les cinq ans de l'étude. Il passe d'environ 40% à près de 60% (figure 14.A). D'autre part, on peut s'intéresser à la résistance aux Fluoroquinolones. Elle est mesurée sur le taux de résistance à l'Acide nalidixique (première Quinolone historique et premier pallier de résistance à cette classe d'antibiotiques). Ce taux reste élevé mais stable durant les cinq ans à environ 40% (figure 14.B)

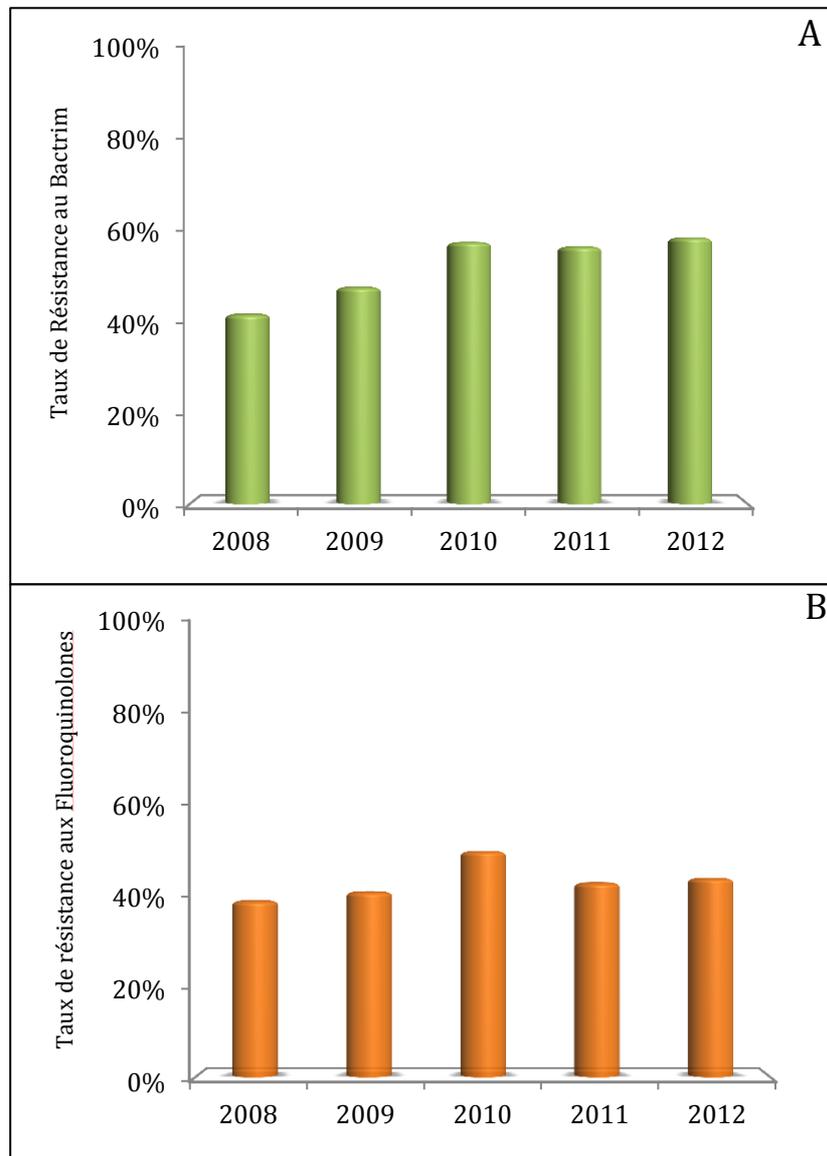


Figure 14 : Répartition par année du taux de résistance des entérobactéries au Bactrim (A) et aux Fluoroquinolones (B).

Si l'on compare les profils de résistance sur ces deux antibiotiques (ou classes d'antibiotiques) entre les EBLSE et les entérobactéries en général, on constate une nette différence. En effet, le taux de résistance au Bactrim passe de 53% chez les entérobactéries à 83% ($p < 0,001$) pour les EBLSE seules. Il en est de même au niveau des Fluoroquinolones avec un taux qui passe de 43% à 78% ($p < 0,001$) (figure 15).

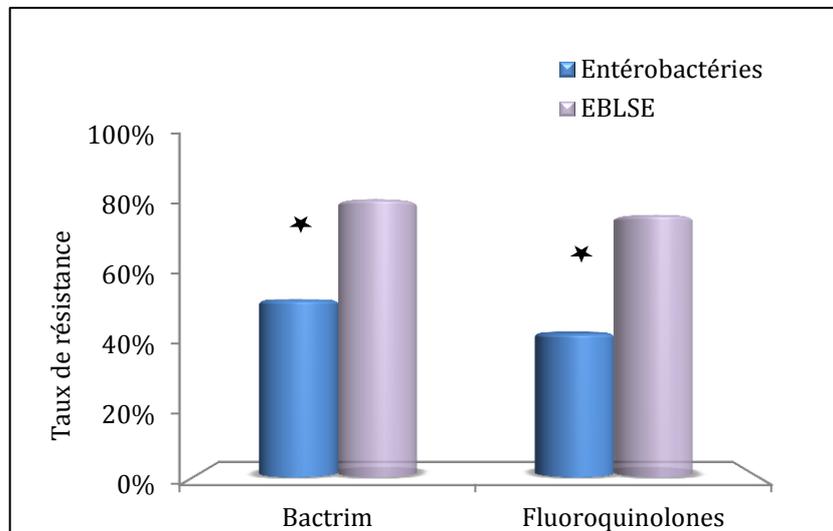


Figure 15: Variation du taux de résistance entre les entérobactéries et les EBLSE au Bactrim (A) et aux Fluoroquinolones (B). Différence significative entre les entérobactéries en général et les EBLSE.

III. Facteurs associés aux bactériuries à EBLSE : étude cas-témoins

Au niveau du protocole de greffe (tableau VI), les deux groupes ont la même proportion de patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur d'induction (Simulect à 57,1/59,5% chez les cas/témoins) et d'entretien ; en particulier, on retrouve un taux identique de patients sous corticoïdes (62%) avec une durée d'exposition (4,9 mois) similaire. De même, l'utilisation de sondes double J (43/45% chez les cas/témoins) et la durée d'exposition à cette sonde (3,7/4,3 semaines chez les cas/témoins) étaient comparables. En revanche, il y avait significativement plus de sondes double J présentes à l'évènement chez les cas par rapport aux témoins (38,1% contre 14,3% - $p=0,05$). De même, les cas étaient plus exposés aux complications chirurgicales post-transplantation (61,9/21,4% chez les cas/témoins - $p=0,002$), ainsi qu'au retard de démarrage de fonction du greffon (DGF) défini de façon consensuelle par la nécessité d'au moins une dialyse post-transplantation dans les sept jours post-greffe (42,8/16,6% chez les cas/témoins - $p=0,03$). Par contre, on retrouvait seulement une tendance non significative à l'augmentation de la durée d'hospitalisation (18/14 jours chez les cas/témoins).

Durant la période d'étude, on retrouve chez les cas (tableau VI), un nombre plus important de patients ayant un épisode de pyélonéphrite avant l'épisode à EBLSE (52,4%/28,6% chez les cas/témoins - $p=0,05$). Il n'y a pas de différence sur les

antécédents d'autres infections en dehors des infections CMV (19/7% chez les cas/témoins).

Dans les six mois avant la survenue de l'épisode EBLSE ou ENBLSE témoin sélectionné, on retrouve (tableau VI) une différence significative d'antécédents de prises d'antibiotiques (80,9/54,7% chez les cas/témoins). Pour la durée d'exposition, en nombre de jours, la différence n'est pas significative (20,4/12,4 jours chez les cas/témoins). Les antibiotiques utilisés ont été classés par familles. On observe un nombre de patients exposés aux C3G intraveineuses significativement plus important chez les cas, (38,1/14,3% chez les cas/témoins - p=0,05). En revanche, l'exposition aux Fluoroquinolones (44,9/33,3% chez les cas/témoins) n'est pas différente. On note une exposition aux C3G per-os très faible : 9,5/7,1% chez les cas/témoins, ce qui est rassurant.

Variables	Cas (EBLSE) = 21	Témoins (non-EBLSE) = 42	p-value
Induction par le Simulect	57,1%	59,5%	NS
Corticoïdes post-greffe	61,9%	61,9%	NS
Durée corticothérapie (mois)	4,9	4,9	NS
Sonde double J post-greffe	42,9%	45,2%	NS
Durée de la sonde double J (semaines)	3,7	4,3	NS
Sonde double J à l'évènement	38,1%	14,3%	0,05
Complications urologiques	61,9%	21,4%	0,002
Durée d'hospitalisation (jours)	18,1	14,8	NS
DGF	42,9%	16,7%	0,03
Bactrim post-greffe	95,2%	90,5%	NS
Durée (mois)	3,6	4,1	NS
Pyélonéphrite post-greffe*	52,4%	28,6%	0,05
Infection CMV post-greffe	19,0%	7,1%	NS
Antibiothérapie dans les 6 mois	81,0%	54,8%	0,05
Durée totale (jours)	20,4	12,8	NS
Amoxicilline	28,6%	16,7%	NS
Augmentin	28,6%	19,0%	NS
Penems	9,5%	7,1%	NS
C3G IV	38,1%	14,3%	0,05
C3G PO	9,5%	7,1%	NS
Aminosides	9,5%	9,5%	NS
Fluoroquinolones	42,9%	33,3%	NS

Tableau VI : Etude en univarié des facteurs associés aux bactériuries à EBLSE par rapport aux bactériuries à ENBLSE. *avant l'épisode EBLSE

IV. Description des épisodes de bactériuries à EBLSE :

1. Présentation clinique :

95 bactériuries à EBLSE ont été répertoriées chez 54 patients durant la période d'étude. Chez les 21 cas inclus dans l'étude cas-témoins, seul le premier épisode est décrit dans cette partie. Ces 21 épisodes de bactériuries sont comparés avec les 42 épisodes de bactériuries à ENBLSE chez les témoins.

Parmi les 21 épisodes décrits, on trouve 11 BA contre 10 ITU (9 classées PNA et 1 ITU basse). On remarque un taux de PNA plus important dans le groupe EBLSE (42,8% contre 21,4%), la différence n'est pas significative. Les 9 cas de PNA ont été hospitalisés pour leur prise en charge. Les autres patients (BA et ITU basse) ont été pris en charge en ambulatoire.

2. Prise en charge thérapeutique :

Au niveau des 11 BA à EBLSE, 8 patients n'ont pas reçu de traitement antibiotique pour cet épisode, 3 ont reçu une antibiothérapie (2 adaptées à l'antibiogramme et 1 non adaptée). Les 2 patients avec une antibiothérapie adaptée ont présenté un échec avec un tableau de PNA à EBLSE moins d'un mois après l'arrêt de l'antibiotique. Un patient avec une BA non traitée a fait une PNA au même germe 15 jours après (figure 16).

La seule patiente symptomatique sans critère de PNA a été traitée en probabiliste par Augmentin (antibiotique inefficace sur l'antibiogramme). Le traitement a été arrêté à 10 jours lors de la consultation de suivi au vu de la disparition des symptômes, la négativité de la bandelette urinaire et le profil de résistance du germe. Il n'est pas retrouvé de récurrence de BA ou d'ITU à ce germe dans son suivi.

Les 9 patients avec une PNA à EBLSE ont été hospitalisés et traités par antibiotiques. 5 patients ont reçu un traitement probabiliste (3 adaptés, 2 non adaptés) avec réévaluation à l'obtention des résultats bactériologiques, les 4 autres ont reçu directement un traitement adapté (antibiogramme disponible au moment des symptômes) devant des tableaux de fièvre sans autre point d'appel. 2 patients ont eu une durée d'antibiothérapie de 14 jours (insuffisante selon les recommandations), les 7 autres ont reçu 21 jours de traitement. Tous les patients ont bien évolué cliniquement

sous traitement. 3 patients ont à nouveau présenté une bactériurie à EBLSE. 2 récurrences étaient des échecs de traitement avec une nouvelle PNA à moins d'un mois du premier épisode (un des patients avait reçu seulement 14 jours d'antibiotique). Le 3^{ème} patient ayant eu une récurrence de bactériurie l'a développée tardivement, avec un tableau de BA qui n'a pas été traitée.

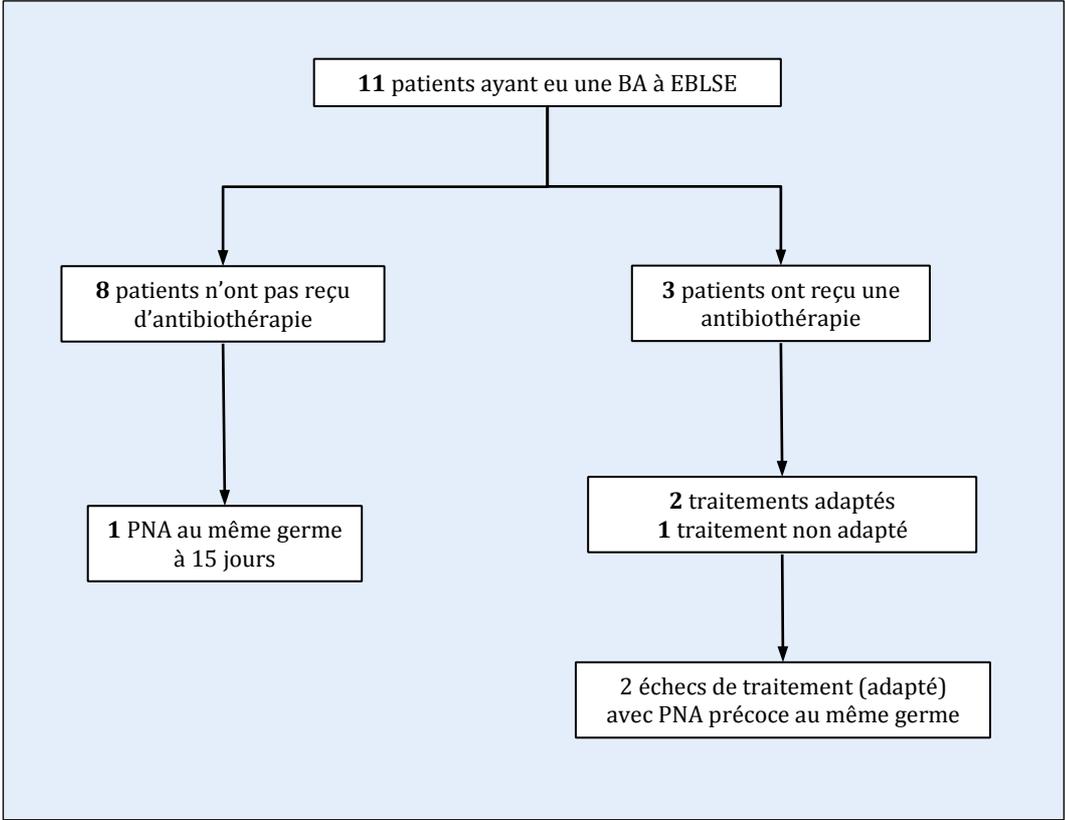


Figure 16 : Prise en charge et évolution dans le temps des 11 BA à EBLSE.

DISCUSSION :

I. Description des bactériuries :

La fréquence des patients ayant développé au moins une bactériurie à entérobactéries dans notre cohorte était de 21,4%. Ce chiffre, bien que très élevé par rapport à la population générale, reste plus bas que dans d'autres études. Par exemple, l'étude RESISTRA (23) retrouve plus de 50% de patients ayant fait une bactériurie à 3 ans de greffe. Cette différence s'explique tout d'abord parce que nous avons inclus seulement les bactériuries à entérobactéries et pas les autres espèces bactériennes telles que les Entérocoques et le *Pseudomonas aeruginosa* par exemple. D'autre part, cette différence est expliquée par l'utilisation de protocoles différents de dépistage des BA. L'équipe de Fiorante (23,53) fait un dépistage systématique par ECBU à chaque consultation alors que notre centre a changé son protocole durant la période d'étude avec initialement un dépistage par bandelette urinaire et à partir de 2010 un arrêt du dépistage systématique.

On retrouve 2,26 épisodes par patient en moyenne, cela confirme bien la récurrence des bactériuries chez ce type de patient. Nous n'avons malheureusement pas de données sur la récurrence d'un même germe chez un patient donné. Cette récurrence est bien décrite dans la population des greffés rénaux avec un taux de patient présentant des ITU récurrentes (parmi les patients ayant des bactériuries) aux alentours de 50% (21,33,83).

Parmi les entérobactéries, il y a une nette prédominance d'entérobactéries du groupe 1, avec essentiellement l'*Escherichia coli*, représentant 79% des entérobactéries. Ce taux se situe entre le taux retrouvé dans la population générale en communautaire qui est de 84,9% et celui en hospitalier qui se situe à 56,4% (84). Une explication pourrait être que la plupart des prélèvements sont effectués en consultation, mais chez des patients hospitalisés de façon récurrente. Ce pourcentage est par ailleurs plus élevé que dans d'autres études chez les greffés rénaux qui décrivent plutôt 60 à 70% d'*Escherichia coli* (39). Encore une fois, nous n'avons pas, dans notre étude, de données suffisamment précises sur les bactériuries aux autres germes responsables d'ITU, qui

représentent une part tout de même importante de bactériuries en plus des entérobactéries.

17% des entérobactéries présentaient une résistance aux C3G dont plus de la moitié (9,7%) étaient des EBLSE. Ce taux reste légèrement plus faible que celui retrouvé dans les dernières enquêtes nationales de prévalence du réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) qui s'élevait à 23% pour la résistance aux C3G et 13% pour la production de BLSE (73). Cette différence est en partie expliquée par le fait que les chiffres du réseau RAISIN datent de 2012 alors que les taux retrouvés dans notre étude sont basés sur des données allant de 2008 à 2012.

Il est plus faible également que celui décrit dans d'autres études en transplantation (36,37,42). Cependant, il faut noter qu'il n'existe pas d'étude récente française, et que les études citées ci-dessus ont été faites dans des pays où la prévalence d'EBLSE est plus élevée que dans la population générale française.

Près de la moitié des patients ayant présenté une bactériurie à EBLSE a fait son premier épisode dans la première année post-greffe. Cela s'explique par la présence à cette période de plusieurs facteurs de risque reconnus de bactériuries. De plus, les facteurs de risque de bactériuries à EBLSE retrouvés dans cette étude sont également présents au début de la greffe à savoir : un taux plus fréquent de complications urologiques, de prescriptions antibiotiques et d'hospitalisations.

La prédominance d'*Escherichia coli* parmi les EBLSE est comparable aux données de la population française dans son ensemble et confirme, même chez les greffés, le changement d'écologie. En effet, on retrouve une forte diminution des *Klebsiella* spp. au profit des *Escherichia coli*. Une étude bactériologique réalisée sur nos patients par le laboratoire de bactériologie du CHU a confirmé l'absence de souche épidémique parmi les *Escherichia coli* à l'aide de techniques de biologie moléculaire. En effet, les 19 souches d'*E. coli* qui ont pu être étudiées par la méthode Diversilab® étaient différentes. De plus, les BLSE produites par ses souches étaient toutes des CTX-M. Cette prédominance d'*Escherichia coli* BLSE CTX-M évoluant sur un mode endémique et non épidémique est dorénavant bien connue (69,85).

Notre étude a été motivée par la réception des chiffres de 2011 sur la surveillance

des BLSE au CHU de Nantes montrant une forte augmentation de la prévalence des BLSE dans l'hôpital et en particulier dans le service de transplantation. En effet, on observait en 2011, 40 cas de bactériuries contre 15 en 2010. Si l'on exprime ce résultat en pourcentage d'EBLSE sur le total des bactériuries, l'augmentation est moins frappante car il y a une augmentation concomitante du nombre brut de bactériuries à entérobactéries, probablement favorisée par une augmentation du nombre de greffes en 2011 (151 en 2010 pour 175 en 2011).

On observait malgré tout en 2011 une forte augmentation de la part des EBLSE dans les entérobactéries des greffés, qui a été pourtant suivie par un retour non attendu à des chiffres comparables aux années antérieures en 2012. La première explication avancée pour ce « pic » en 2011 mettait en cause une possible souche épidémique partagée par les patients, circulant en consultation et en hospitalisation de greffe. L'étude en biologie moléculaire des souches par le laboratoire de bactériologie du CHU a écarté cette hypothèse épidémique puisque toutes les souches d'E. coli étaient différentes, même chez deux patients ayant été présents en même temps en hospitalisation et ayant tous les deux fait une bactériurie à E. coli BLSE.

Nous avons voulu également regarder si cette augmentation était favorisée par une augmentation de la consommation d'antibiotiques tels que les C3G ou les Fluoroquinolones. Malheureusement, nous n'avons eu accès qu'à la consommation d'antibiotiques en intra-hospitalier dans le service de Néphrologie-Transplantation. Les données disponibles ne vont pas dans le sens d'une recrudescence d'EBLSE liée à la prescription de Fluoroquinolones qui diminue fortement entre 2010 et 2011 dans notre service (52,1 à 28,8 doses journalières pour 1000 jours d'hospitalisation). De même, celle de C3G diminue également sur la période (42,4 à 37,4). A l'échelle du CHU, on ne retrouve pas cette variation brutale entre 2010 et 2011, mais par contre on observe une augmentation croissante chaque année de la densité d'incidence des EBLSE dans les services de médecine et chirurgie (0,29 en 2008 pour 0,50 en 2012 par 1000 jours d'hospitalisation) (annexe 3). De même, au niveau national, on retrouve des chiffres comparables (0,27 en 2008 pour 0,39 en 2010 par 1000 jours d'hospitalisation) (73). Finalement, nous n'avons pas trouvé d'explication claire pour ce pic observé en 2011 qui pourrait être dû au hasard. La surveillance de l'évolution du taux d'EBLSE dans notre centre dans les années à venir nous permettra peut-être d'apporter des réponses.

Le taux de résistance au Bactrim des entérobactéries est élevé et croissant durant la période d'étude (40% en 2008 pour 60% en 2012). Il reste pour autant moins élevé que celui décrit dans d'autres études sur les greffés rénaux qui le situe aux alentours de 80% (36,40,41). Cette résistance élevée est bien sûr expliquée par l'utilisation largement répandue du Bactrim en prophylaxie de la pneumocystose durant les six premiers mois post-greffe. La différence de résultat entre notre étude et les autres est en partie liée au design de l'étude. En effet, nous avons sélectionné initialement les patients à partir de leurs bactériuries sur une période donnée. Un certain nombre d'entre eux n'était plus exposés au Bactrim depuis plusieurs mois voire années. La plupart des études sont des études de cohorte historique de durées variables commençant le suivi à partir de la greffe, donc avec plus forte exposition au Bactrim.

Le taux de résistance au Bactrim des entérobactéries ayant une BLSE est significativement plus élevé que celui des entérobactéries n'en ayant pas. Une partie de l'explication vient du fait que les épisodes de bactériuries à EBLSE sont plus fréquents à la phase précoce, donc à une période où les patients sont encore sous Bactrim ou sevrés depuis peu de temps. L'autre explication vient du concept de résistances croisées : il a été prouvé que la prise de Bactrim est un facteur de risque indépendant de bactériuries à EBLSE (86).

Le taux de résistance des entérobactéries aux Fluoroquinolones est stable à 43% durant la période. Ce chiffre est très supérieur à celui de la population générale en France. Le taux dans la population générale est dépendant de la situation clinique du patient présentant une bactériurie. En effet, en ambulatoire, les femmes présentant une cystite simple ont 3 à 4% de risque d'avoir un germe résistant aux Fluoroquinolones. Si on se trouve devant un tableau de PNA sans terrain préexistant, on monte à 6%, et chez des patients ayant des antécédents favorisant on décrit environ 20% de résistances lors d'une PNA (87-89). Par contre, la cohorte espagnole RESISTRA retrouve un taux de résistance comparable au nôtre chez leurs greffés rénaux (36).

De même que pour le Bactrim, on observe un taux de résistance aux Fluoroquinolones plus élevé chez les entérobactéries ayant une BLSE (83%). Cela ne peut être expliqué cette fois-ci par une quelconque antibioprofylaxie. La résistance aux Fluoroquinolones de ces souches ne serait pas liée uniquement à la survenue de

mutations successives mais l'émergence de déterminants de résistance plasmidique aux Fluoroquinolones. En effet, certains de ces nouveaux mécanismes de résistance plasmidique semblent associés à la diffusion des BLSE de type CTX-M. Par exemple, le gène *aac(6')-Ib* codant pour une aminoglycoside acétyltransférase inactive les aminoglycosides, mais un de ses variants le *-Ib-cr* confère également une activité contre les Fluoroquinolones. Une étude nantaise de 2011 a montré que 12 souches d'EBLSE sur 47 avaient ce gène (90). Dans notre étude, sur les 19 souches d'E. coli étudiées, 5 avaient ce gène *aac(6')-Ib-cr*. Ces 5 souches produisaient toutes une CTX-M de type 15 dont la diffusion, en France et à l'échelle européenne, a été très rapide ces dernières années. Un autre exemple est le clone d'E. coli, ST131, qui est décrit pour être à la fois très virulent et multi-résistant, et en particulier associant une BLSE de type CTX-M 15 et une résistance aux Fluoroquinolones (91,92). Dans notre étude, seules 2 souches sur 19 appartenaient au clone ST131.

Il existe donc des mécanismes de résistance croisés entre les Fluoroquinolones et les BLSE pouvant expliquer que la forte utilisation des Fluoroquinolones en ambulatoire ait favorisé l'expansion des EBLSE sur un mode endémique. C'est à partir de ces connaissances que l'on a pu prouver qu'une politique restrictive d'utilisation des Fluoroquinolones pouvait permettre de diminuer l'incidence des EBLSE en hospitalier et en ambulatoire (81,82).

II. Facteurs associés aux bactériuries à EBLSE : étude cas-témoins

Le nombre de 21 patients inclus sur une période de cinq ans en rétrospectif n'est finalement pas très important. Cela montre que, bien qu'en constante augmentation en France, les EBLSE restent encore heureusement rares. Ce petit effectif est aussi lié aux critères d'inclusion et d'exclusion stricts choisis pour cette étude. En comparaison, la seule autre étude sur les EBLSE ayant inclus une population de greffés rénaux (93) avait répertorié 49 cas sur trois ans mais en incluant l'ensemble des entérobactéries résistantes aux céphalosporines, c'est-à-dire les EBLSE mais aussi les EBCASE. Ce dernier type de résistance n'est pas comparable aux BLSE et n'est même plus considéré comme une BMR. Le choix de restreindre l'inclusion aux épisodes survenus entre le premier mois et trois ans post-greffe permet d'une part de s'affranchir des facteurs favorisant pré-greffe et peropératoire, et d'autre part de limiter les biais dus à la perte

d'informations chez des patients greffés de longue date et donc moins suivis au CHU. Ces patients risquaient d'avoir fait des bactériuries ou d'être exposés à des antibiotiques sans que les informations soit transmises au centre de transplantation. Sans ces critères, il a été répertorié durant cette période, 98 épisodes de bactériuries à EBLSE pour 54 patients greffés au CHU de Nantes. Ce choix était arbitraire et donc discutable mais la perte d'information estimée si on incluait des patients à plus de trois ans de greffe était jugée trop importante pour pouvoir analyser les résultats par la suite.

Les critères d'appariement ont été choisis pour s'affranchir le plus possible de l'ensemble des facteurs favorisant une bactériurie quelle qu'elle soit. Les deux groupes, ayant présenté le même nombre de bactériuries sur la même période dans un même lieu et au sein d'une même population de patients, on peut considérer que dans l'ensemble ils ont été exposés au même risque de bactériurie, ce qui permet en théorie d'isoler les facteurs de risque propres des bactériurie à EBLSE.

On retrouve dans ces facteurs : les complications chirurgicales, le DGF (défini par la nécessité de recourir à la dialyse en post-greffe), la présence d'une sonde double J et de façon non significative, la durée d'hospitalisation post-greffe. L'étude de Linares (93) retrouvait seulement (en multivarié) la dialyse en post-greffe. Notre nombre restreint de patients ne nous permet pas de faire une analyse multivariée, mais nos résultats confortent l'idée qu'il existe une population de patients qui deviendrait plus à risque d'infections résistantes dans la première année à cause des complications post-greffe.

Un autre résultat de cette étude est la tendance à une plus forte proportion de patients développant des infections à CMV dans le groupe EBLSE. Ce résultat n'est pas significatif mais suggère que ces patients ont probablement une immunodépression plus marquée entraînant une susceptibilité plus grande aux infections. Ces patients sont confrontés à une pression antibiotique et hospitalière plus importante et développent plus fréquemment des infections à germe résistant. L'infection à CMV est probablement un marqueur de risque d'infections à répétitions plus qu'un véritable facteur de risque. Il avait d'ailleurs été déjà décrit comme facteur associé au développement de PNA chez le greffé (24).

Il pourrait être intéressant alors de cibler ce type de patients afin de mettre en place une surveillance particulière et une rationalisation des prescriptions antibiotiques.

Comme dans l'étude de Linares (93) ou dans d'autres études sur la population générale, on retrouve l'exposition préalable aux antibiotiques comme facteur de risque d'acquisition d'EBLSE. La présence d'une prescription d'antibiotiques dans les six mois précédant l'événement est significativement associée à une infection à EBLSE. Le nombre moyen de jours d'antibiotiques reçus par les patients n'est cependant pas significatif malgré une forte tendance avec près de 2 fois plus de jours d'antibiothérapie par patient dans le groupe EBLSE.

Il est intéressant de noter que dans notre étude, l'exposition aux C3G intraveineuse est retrouvée comme étant un facteur de risque d'infection à EBLSE. Cette exposition est probablement favorisée par une plus grande fréquence de pyélonéphrite dans le groupe BLSE. Le taux d'exposition aux Fluoroquinolones ne ressort pas comme significativement supérieur dans le groupe EBLSE. Ce facteur de risque était retrouvé de manière très significative (OR 7,6) dans l'étude de Rodriguez-Banos et al. (94). Depuis il n'est pas ressorti systématiquement dans d'autres études alors que l'on retrouve les C3G (95). L'explication pourrait venir que les Fluoroquinolones sont associées à un risque d'acquérir une BLSE de type SHV ou TEM alors que les C3G sont associées à un risque d'acquérir une BLSE de type CTX-M (96). Dans notre étude la non significativité de ce résultat peut également être due à notre faible effectif.

La plus grande fréquence de PNA dans le groupe EBLSE ne permet pas de conclure à une plus grande virulence de ces bactéries car il ne s'agit pas d'une étude de cohorte et les témoins n'ont pas été appariés selon des critères cliniques. Une explication possible est que les patients ayant une EBLSE sont des patients ayant déjà fait des PNA (et donc exposés aux C3G). Ils ont donc possiblement des facteurs favorisant les infections invasives, ce qui explique qu'ils soient plus sujets aux PNA. De plus, il est décrit dans la littérature que les E. coli ayant de multiples facteurs de résistance ont souvent une moindre virulence. Les souches très résistantes aux antibiotiques appartiennent généralement aux groupes considérés comme peu ou moins virulents, c'est-à-dire les groupes A et B1 selon la classification des E. coli en fonction de leur virulence (97). Ces souches entraînent moins souvent des infections extra-intestinales chez l'hôte immunocompétent. Elles sont par contre plus souvent décrites chez l'immunodéprimé (98,99). Les souches de E. coli BLSE dans notre étude appartenaient pour moitié aux

groupes A et B1, ce qui représente une proportion plus importante que dans la population générale.

Une exception est décrite avec le clone ST131. Cette souche, appartenant au groupe phylogénétique B2, a la caractéristique de cumuler à la fois des facteurs de résistance et des facteurs de virulence, avec un score de virulence significativement plus élevé que les souches de *E. coli* A et B1 (100). Elle est souvent productrice de BLSE de type CTXM15 et a une toujours une résistance aux Fluoroquinolones. Ce clone a déjà été décrit chez les greffés rénaux comme régulièrement pourvoyeur d'ITU symptomatiques (101). Dans notre étude, on retrouve 2 cas d'*E. coli* BLSE appartenant au clone ST131, tous deux ont fait une PNA sans aucun antécédent de bactériurie préalable.

III. Limites de l'étude :

Il existe plusieurs limites à notre étude. La première est bien sûr qu'elle est rétrospective. Cela entraîne un biais d'informations sur le recueil des données et en particulier sur le recueil des épisodes infectieux et des prescriptions antibiotiques. Nous avons essayé de limiter cette perte d'informations en se limitant aux patients greffés de moins de trois ans. Effectivement, plus on s'éloigne de la greffe, plus les patients peuvent être suivis par d'autres médecins et éventuellement hospitalisés sans que le service de transplantation en soit averti.

L'autre limite est le faible nombre de patients inclus. Même si les bactériuries à EBLSE sont en expansion, elles restent encore rares. Nous avons en plus limité les inclusions aux greffés de moins de trois ans pour les raisons précitées, et de plus d'un mois pour s'éloigner de la période post-opératoire immédiate qui est très particulière, et n'est pas le reflet de la suite du suivi post-transplantation. Ces critères font que de 55 patients potentiels, seuls 21 patients sont inclus (par exclusion essentiellement de patients greffés de longue date). Nous pensons qu'ainsi les patients étudiés sont plus homogènes, mais nous n'avons de fait pas atteint le nombre de patients suffisant pour réaliser des analyses statistiques en multi-varié permettant de vérifier que nos facteurs de risque de bactériuries à EBLSE sont bien indépendants. Pour essayer de compenser le faible effectif, nous avons effectué un appariement strict pour s'affranchir au mieux des facteurs de risque d'acquisition de bactériuries en général. C'est pourquoi nous avons

choisi des témoins ayant fait le même nombre de bactériuries post-greffe sur la même période et ayant été greffés la même année.

Pour finir, nous n'avions malheureusement pas accès de façon sûre et exhaustive aux données avant la greffe, en particulier concernant les antécédents de portage d'EBLSE, de prise d'antibiotiques et d'infections à germe résistant. Par exemple, une étude chez les hémodialysés chroniques montre que 16% des patients présentaient un portage positif à entérobactéries multi-résistantes (102).

IV. Pistes de recherche clinique :

Cette étude a d'une part retrouvé que l'exposition antibiotique était un facteur de risque d'acquisition de résistance, et d'autre part confirmé que les patients greffés étaient exposés de manière très importante aux antibiotiques. Chez les 21 patients inclus, 80% avaient reçu des antibiotiques dans les six mois (contre 55% chez les témoins). La première cause de prescription en post-greffe est la bactériurie. L'indication de traitement des bactériuries symptomatiques n'est pas discutable. Par contre, l'indication de traitement des BA est controversée avec des recommandations peu claires et reposant sur très peu d'études. C'est pourquoi certains auteurs, s'appuyant sur quelques études rétrospectives ne retrouvant pas d'intérêt du traitement des BA (54,56,103), remettent en cause ce traitement (57). Ils contestent le fait que les BA soit un facteur de risque de PNA et parlent plutôt de « marqueur de risque ». Si l'on suit cette idée, le fait de traiter ces BA ne protégerait pas contre l'acquisition d'une ITU symptomatique ultérieurement, mais cela montrerait juste que ces patients ont des facteurs de risque d'acquisition de bactériuries en général. Finalement, afin de répondre à cette question sur l'intérêt du traitement des BA, il est nécessaire de faire une étude prospective randomisée portant sur l'intérêt du traitement des BA pour prévenir l'apparition d'épisodes symptomatiques ultérieurs.

C'est pourquoi une étude européenne débute en ce moment pour évaluer ce traitement. Les centres participants regroupent 6 hôpitaux en Belgique et les CHU de Lille, Paris-Necker et maintenant Nantes. C'est une étude prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert, avec groupes parallèles, de supériorité, comparant le traitement versus l'absence de traitement des bactériuries asymptomatiques sur la prévention des infections urinaires symptomatiques en transplantation rénale. Les

critères d'inclusion sont le fait d'être greffé rénal et de présenter une bactériurie asymptomatique à plus de deux mois de greffe (annexe 2). L'objectif principal est de comparer l'effet du traitement versus l'absence de traitement sur l'incidence du 1^{er} épisode d'ITU symptomatique à un an chez le transplanté rénal présentant une bactériurie asymptomatique. Les patients seront randomisés en deux groupes et recevront ou non une antibiothérapie adaptée. Ils seront suivis sur un an par des visites protocolaires à la recherche d'ITU symptomatiques ainsi qu'un dépistage et une collecte de nouvelles BA.

Une autre piste non explorée dans cette étude est l'analyse du portage digestif d'EBLSE chez les patients greffés et son évolution entre le jour de la greffe et dans le suivi post-greffe. En effet, la sélection des entérobactéries résistantes se fait au niveau digestif et non urinaire. Le portage urinaire n'est pas un bon reflet du portage digestif car il implique des facteurs favorisant anatomiques, iatrogènes ou environnementaux entraînant la colonisation du tractus urinaire par des germes d'origine digestive. A notre connaissance, ce portage n'a pas été étudié dans cette population de transplantés rénaux. Pour avoir une approche de la fréquence dans cette population, on peut se baser sur une récente étude française qui a été réalisée pour évaluer le portage digestif d'EBLSE en préopératoire chez les transplantés hépatiques. Les auteurs montrent que plus de 15% des patients arrivent à la greffe avec un portage digestif d'EBLSE (104). On peut donc penser que les transplantés rénaux ont aussi un portage important déjà présent avant la greffe. Bien entendu, il faudrait également analyser l'intérêt de dépister ce portage dans la prise en charge ultérieure du patient et donc du risque pour ces patients de développer des infections invasives à ces germes multi-résistants. Une étude chez les patients ayant une neutropénie dans le cadre d'une leucémie montre par exemple que les patients ayant un portage positif ne font pas plus de bactériémies à EBLSE que les autres (105).

CONCLUSION :

Les infections urinaires sont donc un problème majeur en transplantation rénale car elles sont fréquentes, récurrentes, se présentent souvent avec des tableaux pauci-symptomatiques et peuvent entraîner des complications imputant la survie du greffon voire du patient. Leur gestion dans cette population particulière de patients est mal connue et mal codifiée dans les différentes recommandations, même récentes, sur ce sujet. Les entérobactéries sont les germes responsables de la plupart de ces infections et la pression antibiotique entraîne une escalade de résistances acquises et transmissibles entre les différentes espèces à l'aide de plasmide.

Notre étude a montré que les infections à entérobactéries résistantes étaient fréquentes et en évolution constante. La résistance aux C3G, et en particulier la production de BLSE, augmente chez les greffés encore plus rapidement que dans la population générale. Nous avons donc mis en évidence des facteurs associés à l'acquisition de résistance de type BLSE dans cette population particulière. En effet, il apparaît que les greffés rénaux sont plus à risque de faire des bactériuries à EBLSE à cause de certaines complications post-greffe telles que les complications chirurgicales, le retard de démarrage de fonction du greffon, la présence de sonde double J. L'exposition aux antibiotiques dans les six mois précédant l'événement, et en particulier aux C3G, est retrouvée également comme facteur favorisant l'acquisition d'une BLSE par les entérobactéries. Cette dernière information, même si elle avait déjà été retrouvée dans d'autres populations confirme l'impact plus important des beta-lactamines par rapport aux Fluoroquinolones sur l'acquisition de BLSE.

Afin de rationaliser la prescription d'antibiotiques chez ces patients très exposés, il est nécessaire de revoir la prise en charge des bactériuries asymptomatiques, et en particulier l'intérêt du traitement antibiotique. Cette indication, pour laquelle il n'existe pas de recommandation, est de plus en plus remise en question. Au niveau écologique, cela permettrait de limiter l'acquisition de certaines résistances qui rendent l'utilisation des C3G obligatoire pour le

traitement des pyélonéphrites, même en relais. De plus, les bactériuries asymptomatiques semblent être un marqueur de risque d'infections urinaires symptomatiques et non un facteur de risque. Leur traitement pourrait ne pas prévenir l'arrivée d'épisodes symptomatiques. C'est pourquoi l'étude BiRT (*Bacteriuria in Renal Transplant*) qui évaluera ce traitement de manière prospective et randomisée permettra de répondre à cette question et d'harmoniser les pratiques.

ANNEXE 1 :

Date	N°	Libellé Germe	CMI Bêtalactamines (mg/L)													CMI aminosides (mg/L)				CMI quinolones (mg/L)			CMI Bactrim® (mg/L) SXT
			AMP	AMC	TIC	TZP	FOX	CAZ	CTX	FE	IPM	ETP	TM	GM	AN	NAL	OFX	CIP					
18/03/11	1	<i>Escherichia coli</i>	>=32	4	>=128	<=4	<=4	<1	32	>=64	<=1	<=0,5	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	4	<=0,25	<=0,25	<=0,25	>=320	
08/11/12	2	<i>Escherichia coli</i>	>=32	4	>=128	<=4	<=4	16	>=64	2	<=0,25	<=0,5	>=16	>=16	4	>=16	4	>=32	>=8	>=4	>=320		
20/12/12	2	<i>Escherichia coli</i>	>=32	4	>=128	<=4	<=4	16	>=64	2	<=0,25	<=0,5	>=16	>=16	4	>=16	4	>=32	>=8	>=4	>=320		
10/10/11	3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>=32	>=32	>=128	NR	<=4	4	>=64	NR	<=1	<=0,5	<=1	<=0,5	8	>=16	<=2	4	<=0,25	<=0,25	>=320		
08/02/08	4	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	<=4	<1	>=64	<1	<=1	<=0,5	<=1	<=0,5	<1	<=1	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320		
09/10/11	5	<i>Escherichia coli</i>	>=32	8	>=128	<=4	<=4	<1	16	<1	<=1	<=0,5	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	4	<=0,25	<=0,25	>=320		
2/10/11	6	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	8	8	16	>=64	2	<=1	<=0,5	>=16	>=16	4	>=16	4	>=32	>=8	>=4	>=320		
29/07/11	6	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	32	8	16	>=64	2	<=1	<=0,5	>=16	>=16	4	>=16	4	>=32	>=8	>=4	>=320		
29/07/11	6	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	32	<=4	16	>=64	2	<=1	<=0,5	8	<=1	<=1	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320			
05/08/11	6	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	16	<=4	16	>=64	2	<=1	<=0,5	8	<=1	<=1	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320			
26/08/11	6	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	16	8	16	>=64	2	<=1	<=0,5	8	<=1	<=1	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320			
08/09/11	6	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	16	16	16	>=64	2	<=1	<=0,5	8	<=1	<=1	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320			
19/05/08	7	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	<=4	<1	16	2	<=1	<=0,5	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320		
29/08/08	7	<i>Escherichia coli</i>	>=32	8	>=128	<=4	<=4	<1	16	2	<=1	<=0,5	<1	<=0,5	<1	<=1	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320		
15/01/09	7	<i>Escherichia coli</i>	>=32	8	>=128	<=4	<=4	<1	8	2	<=1	<=0,5	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320		
07/10/11	8	<i>Escherichia coli</i>	>=32	4	>=128	<=4	<=4	<1	16	2	<=1	<=0,5	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	>=32	>=8	>=4	<=20		
04/08/11	9	<i>Escherichia coli</i>	>=32	4	>=128	<=4	<=4	<1	>=64	2	<=1	<=0,5	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	<=2	<=0,25	<=0,25	>=320		
18/08/11	9	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	<=4	2	>=64	4	<=1	<=0,5	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	<=2	<=0,25	<=0,25	>=320		

Isolats des patients n°1 à 9 : phénotypes de résistance aux bêta-lactamines, aminoglycosides, quinolones, et cotrimoxazole.

AMP : ampicilline AMC : Amoxicilline-acide clavulanique TIC : ticarcilline TZP : piperacilline-tazobactam FOX : céfoxitine CAZ : céfazidime CTX : céftaxime FEP : céfépime IMP : imipénème ETP : ertapénème

TM : tobramycine GM : Gentamicine NET : nétilmicine AN : amikacine NAL : acide nalidixique NOR : norfloxacine OFX : ofloxacine CIP : ciprofloxacine NR : non réalisé

Les lignes grisées correspondent aux souches n'ayant pas été congelées et par conséquent perdues.

ANNEXE 1 suite :

Date	N°	Libellé Germe	CMI Bêta-lactamines (mg/L)														CMI aminosides (mg/L)			CMI quinolones (mg/L)				CMI Bactrim® (mg/L) SXT
			AMP	AMC	TIC	TZ	FOX	CAZ	CTX	FE	IPM	ETP	TM	GM	AN	NAL	OFX	CIP						
02/01/11	10	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	<=4	4	>=64	>64	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	4	<=0,25	<=0,25	>=320					
01/06/11	10	<i>Escherichia coli</i>	>=32	8	>=128	<=4	<=4	<1	8	2	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	>=32	1	<=0,25	<=20					
21/02/11	11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>=32	16	>=128	NR	>=64	>=64	NR	NR	<=1	2	8	>=16	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320					
23/03/09	12	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	32	16	>=64	>64	<=1	<=0,5	<=1	>=16	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320					
10/05/11	13	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	<=4	4	>=64	2	<=1	<=0,5	>=16	>=16	8	>=32	>=8	>=4	>=320					
04/06/11	13	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	16	<=4	4	>=64	2	<=1	<=0,5	>=16	>=16	8	>=32	>=8	>=4	>=320					
09/12/11	14	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>=32	>=32	>=128	NR	<=4	16	>=64	NR	<=1	<=0,5	>=16	>=16	8	8	<=0,25	<=0,25	<=20					
31/05/10	15	<i>Escherichia coli</i>	>=32	4	>=128	<=4	<=4	<1	8	<1	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	<=2	<=0,25	<=0,25	<=20					
14/01/11	16	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	<=4	4	>=64	2	<=1	<=0,5	>=16	>=16	8	>=32	>=8	>=4	>=320					
10/09/10	17	<i>Enterobacter cloacae</i>	>=32	>=32	>=128	32	>=64	16	>=64	NR	<=1	<=0,5	>=16	>=16	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320					
23/03/10	18	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	32	<1	16	2	<=1	<=0,5	8	2	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320					
27/06/12	19	<i>Escherichia coli</i>	>=32	8	>=128	<=4	<=4	<=1	8	<1	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	<=2	<=0,25	<=0,25	>=320					
21/09/12	19	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	<=4	2	16	2	<=0,25	<=0,5	<=1	<=1	<=2	<=2	<=0,25	<=0,25	>=320					
10/11/10	20	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	32	<=4	16	>=64	2	<=1	<=0,5	>=16	>=16	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320					
14/11/10	20	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	64	<=4	16	>=64	2	<=1	<=0,5	>=16	>=16	<=2	>=32	>=8	>=4	>=320					
11/06/12	21	<i>Escherichia coli</i>	>=32	16	>=128	<=4	16	16	>=64	8	<=1	<=0,5	<=1	<=1	<=2	>=32	2	<=0,25	>=320					

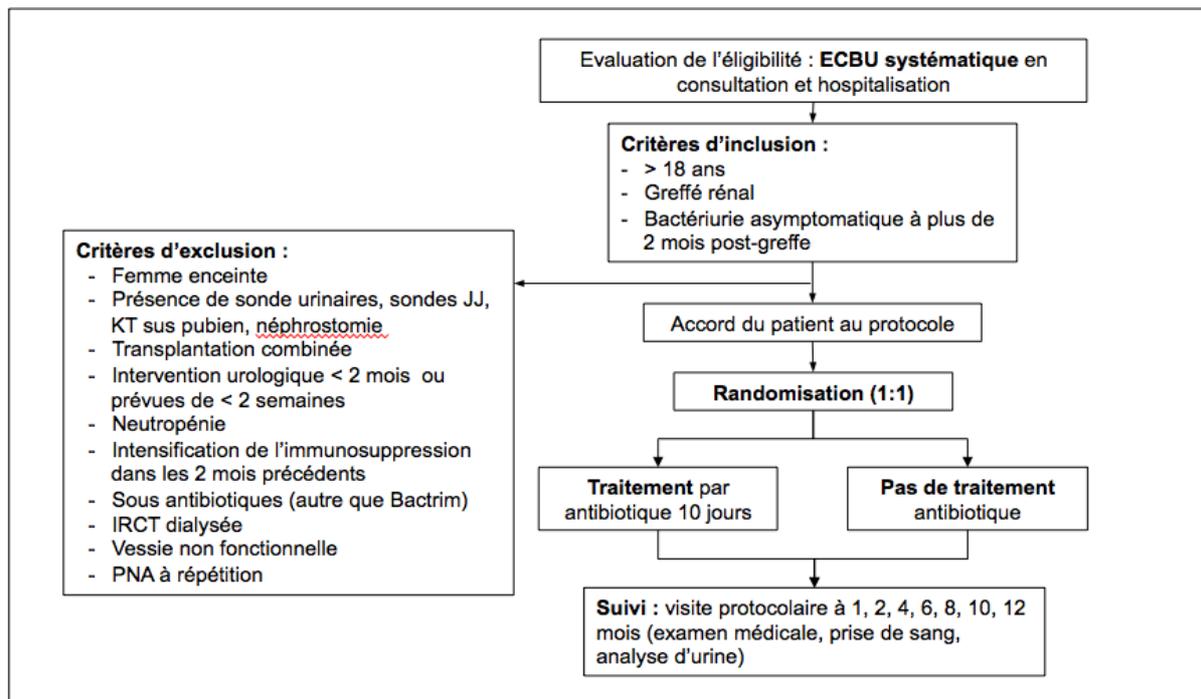
Isolats des patients n°10 à 21 : phénotypes de résistance aux bêta-lactamines, aminoglycosides, quinolones, et cotrimoxazole.

AMP : ampicilline AMC : Amoxicilline-acide clavulanique TIC : ticarcilline TZP : piperacilline-thazobactam FOX : céfoxitine CAZ : céfazidime CTX : céftaxidime FEP : céfépime IMP : imipénème ETP : ertapénème

TM : tobramycine GM : Gentamicine AN : acide nalidixique NOR : norfloxacine OFX : ofloxacine CIP : ciprofloxacine NR : non réalisé.

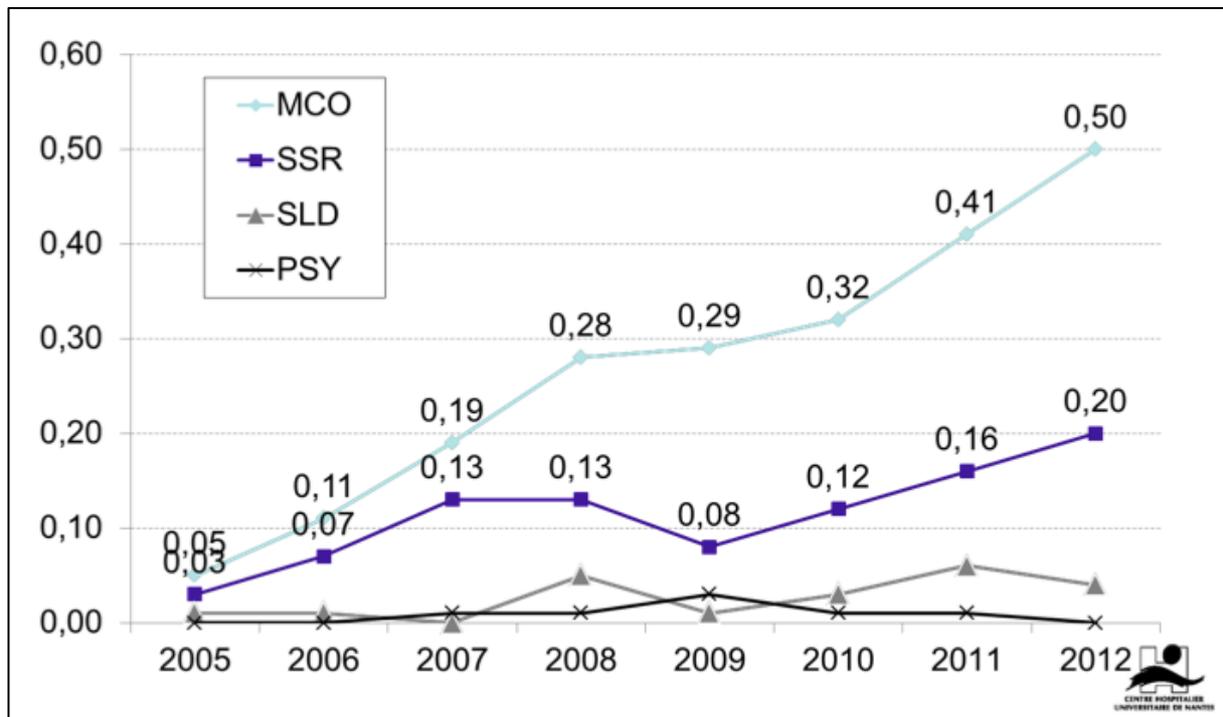
Les lignes grisées correspondent aux souches n'ayant pas été congelées et par conséquent perdues.

ANNEXE 2 :



Flowchart de l'étude BiRT (*Bacteriuria in Renal Transplant*): étude prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert, avec groupes parallèles, de supériorité, comparant le traitement versus l'absence de traitement des bactériuries asymptomatiques sur la prévention des infections urinaires symptomatiques en transplantation rénale.

ANNEXE 3 :



Evolution de la densité d'incidence des EBLSE pour 1000 jours d'hospitalisation au CHU de Nantes par secteur d'activité entre 2005 et 2012. MCO = médecine chirurgie obstétrique. SSR = soins de suite et de réadaptation. SLD = soins de longue durée. PSY = psychiatrie

BIBLIOGRAPHIE :

1. Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2012 Dec;27 Suppl 4:iv39–46.
2. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int.* 2009 Feb;75(3):317–26.
3. Snyderman DR. Posttransplant microbiological surveillance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001 Jul 1;33 Suppl 1:S22–25.
4. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007 Dec 20;357(25):2601–14.
5. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007 Apr;7(4):964–71.
6. Dupont PJ, Manuel O, Pascual M. Infection and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl.* 2010 Dec;(119):S47–53.
7. Recommandation de bonnes pratiques sur les infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. AFSSAPS. 2008;
8. Conférence de consensus sur les infections urinaires nosocomiales de l'adulte. SPILF-AFU. 2002;
9. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005 Mar 1;40(5):643–54.
10. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KB. Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol.* 2013;
11. Recommandation sur le diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. SPLIF. 2014;
12. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int.* 1993 Jul;44(1):221–36.
13. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ.* 2013;346:f3140.
14. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 1;50(5):625–63.
15. Parasuraman R, Julian K, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary Tract Infections in Solid Organ Transplantation: Urinary Tract Infections in SOT. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13(s4):327–36.

16. Valdez-Ortiz R, Sifuentes-Osornio J, Morales-Buenrostro LE, Ayala-Palma H, Dehesa-López E, Alberú J, et al. Risk factors for infections requiring hospitalization in renal transplant recipients: a cohort study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2011 Mar;15(3):e188–196.
17. Abbott KC, Oliver JD 3rd, Hypolite I, Lepler LL, Kirk AD, Ko CW, et al. Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the united states. *Am J Nephrol*. 2001 Apr;21(2):120–7.
18. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest*. 2008 Oct;38 Suppl 2:58–65.
19. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, Gagliano M, Scriffignano V, Vizcarra D, et al. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc*. 2008 Aug;40(6):1873–6.
20. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohem EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2004 Aug;44(2):353–62.
21. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006 Aug;20(4):401–9.
22. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant*. 2005 Apr;19(2):230–5.
23. Fiorante S, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Mar;26(3):1065–73.
24. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int*. 2002 May;61(5):1880–6.
25. Gołębowska J, Dębska-Ślizień A, Komarnicka J, Samet A, Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011 Oct;43(8):2985–90.
26. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2006 Sep;8(3):140–7.
27. Lee JR, Bang H, Dadhania D, Hartono C, Aull MJ, Satlin M, et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation*. 2013 Oct 27;96(8):732–8.
28. Lim J-H, Cho J-H, Lee J-H, Park Y-J, Jin S, Park G-Y, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2013 May;45(4):1584–9.
29. Maraha B, Bonten H, van Hooff H, Fiolet H, Buiting AG, Stobberingh EE. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2001 Nov;7(11):619–25.

30. Martinez-Marcos F, Cisneros J, Gentil M, Algarra G, Pereira P, Aznar J, et al. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1994 Dec;13(12):1023–8.
31. Parapiboon W, Ingsathit A, Jirasiritham S, Sumethkul V. High incidence of bacteriuria in early post-kidney transplantation; results from a randomized controlled study. *Transplant Proc*. 2012 Apr;44(3):734–6.
32. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Apr;7(4):899–907.
33. Rivera-Sanchez R, Delgado-Ochoa D, Flores-Paz RR, García-Jiménez EE, Espinosa-Hernández R, Bazan-Borges AA, et al. Prospective study of urinary tract infection surveillance after kidney transplantation. *BMC Infect Dis*. 2010;10:245.
34. Sorto R, Irizar SS, Delgadillo G, Alberú J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Feb;42(1):280–1.
35. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006 Oct;38(8):2414–5.
36. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2012 Dec;14(6):595–603.
37. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562–75.
38. Société française de microbiologie, Section de Microbiologie clinique, Groupe Rémic. Rémic référentiel en microbiologie médicale. Paris: Société française de microbiologie; 2010.
39. Rice JC, Safdar N, AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Dec;9 Suppl 4:S267–272.
40. Giullian JA, Cavanaugh K, Schaefer H. Lower risk of urinary tract infection with low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole compared to dapsone prophylaxis in older renal transplant patients on a rapid steroid-withdrawal immunosuppression regimen. *Clin Transplant*. 2010 Oct;24(5):636–42.
41. Di Cocco P, Orlando G, Mazzotta C, Rizza V, D'Angelo M, Clemente K, et al. Incidence of urinary tract infections caused by germs resistant to antibiotics commonly used after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Aug;40(6):1881–4.
42. Wu S-W, Liu K-S, Lin C-K, Hung T-W, Tsai H-C, Chang H-R, et al. Community-acquired urinary tract infection in kidney transplantation: Risk factors for bacteremia and recurrent infection. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2013 Mar;112(3):138–43.
43. Silva C, Afonso N, Macário F, Alves R, Mota A. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2013 Apr;45(3):1092–5.
44. Elinder CG, Andersson J, Bolinder G, Tydén G. Effectiveness of low-dose cotrimoxazole prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after renal

- and/or pancreas transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 1992 May;5(2):81–4.
45. Hardy AM, Wajszczuk CP, Suffredini AF, Hakala TR, Ho M. *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and steroids. *J Infect Dis*. 1984 Feb;149(2):143–7.
 46. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med*. 1990 Sep;89(3):255–74.
 47. Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS, Rubin RH. A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Rev Infect Dis*. 1982 Apr;4(2):614–8.
 48. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.1 Late infections. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2002;17 Suppl 4:36–9.
 49. Khosroshahi HT, Mogaddam AN, Shoja MM. Efficacy of high-dose trimethoprim-sulfamethoxazol prophylaxis on early urinary tract infection after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2006 Sep;38(7):2062–4.
 50. Rafat C, Vimont S, Ancel PY, Xu-Dubois YC, Mesnard L, Ouali N, et al. Ofloxacin: new applications for the prevention of urinary tract infections in renal graft recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2011 Aug;13(4):344–52.
 51. Wojciechowski D, Chandran S. Effect of ciprofloxacin combined with sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis on the incidence of urinary tract infections after kidney transplantation. *Transplantation*. 2013 Aug 27;96(4):400–5.
 52. Dominguez J, Clase CM, Mahalati K, MacDonald AS, McAlister VC, Belitsky P, et al. Is routine ureteric stenting needed in kidney transplantation? A randomized trial. *Transplantation*. 2000 Aug 27;70(4):597–601.
 53. Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andrés A, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010 Oct;78(8):774–81.
 54. El Amari EB, Hadaya K, Bühler L, Berney T, Rohner P, Martin P-Y, et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Dec;26(12):4109–14.
 55. Green H, Rahamimov R, Gafer U, Leibovitci L, Paul M. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2011 Oct;13(5):441–7.
 56. Moradi M, Abbasi M, Moradi A, Boskabadi A, Jalali A. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Urol J*. 2005;2(1):32–5.
 57. Coussement J, Abramowicz D. Should we treat asymptomatic bacteriuria after renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb 1;29(2):260–2.
 58. Papatotiriou M, Savvidaki E, Kalliakmani P, Papachristou E, Marangos M, Fokaefs

- E, et al. Predisposing factors to the development of urinary tract infections in renal transplant recipients and the impact on the long-term graft function. *Ren Fail.* 2011;33(4):405–10.
59. Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Curr Infect Dis Rep.* 2011 Dec;13(6):579–87.
 60. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis.* 1988 Aug;10(4):677–8.
 61. Ambler RP, Coulson AF, Frère JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J.* 1991 May 15;276 (Pt 1):269–70.
 62. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Jun;39(6):1211–33.
 63. Perez F, Endimiani A, Hujer KM, Bonomo RA. The continuing challenge of ESBLs. *Curr Opin Pharmacol.* 2007 Oct;7(5):459–69.
 64. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* 1983 Dec;11(6):315–7.
 65. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet.* 1987 Aug 8;2(8554):302–6.
 66. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 1987 Sep;20(3):323–34.
 67. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Oct;14(4):933–951, table of contents.
 68. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Oct;18(4):657–86.
 69. Anastay M, Lagier E, Blanc V, Chardon H. [Epidemiology of extended spectrum beta-lactamases (ESBL) Enterobacteriaceae in a General Hospital, South of France, 1999-2007]. *Pathol Biol (Paris).* 2013 Apr;61(2):38–43.
 70. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jun 1;63(6):1205–14.
 71. Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, et al. Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012 Oct;55(7):967–75.
 72. Nicolas-Chanoine M-H, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Mar;68(3):562–8.

73. Institut de veille sanitaire. Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Enquête nationale de prévalence et de traitements anti-infectieux. 2012;
74. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2004 Mar;23(3):163–7.
75. Barbe C, Fusellier A, Bureau Chalot F, Brasme L, Vernet Garnier V, de Champs C, et al. [Predictive factors of acquisition of epidemic extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010 Feb;58(1):25–8.
76. Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E. The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar;63(3):609–14.
77. Ruppé E, Lixandru B, Cojocaru R, Büke C, Paramythiotou E, Angebault C, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Sep;57(9):4512–7.
78. Goulenok T, Ferroni A, Bille E, Lécuyer H, Join-Lambert O, Descamps P, et al. Risk factors for developing ESBL *E. coli*: can clinicians predict infection in patients with prior colonization? *J Hosp Infect*. 2013 Aug;84(4):294–9.
79. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar;8(3):159–66.
80. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Oct 15;33(8):1288–94.
81. Aldeyab MA, Kearney MP, McElnay JC, Magee FA, Conlon G, Gill D, et al. A point prevalence survey of antibiotic prescriptions: benchmarking and patterns of use. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Feb;71(2):293–6.
82. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings: The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of ESBLs. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Jul;74(1):171–9.
83. Silva C, Afonso N, Macário F, Alves R, Mota A. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2013 Apr;45(3):1092–5.
84. Société Française de microbiologie. REMIC. 4ème édition. 2010.
85. Naas T, Oxacelay C, Nordmann P. Identification of CTX-M-Type Extended-Spectrum- β -Lactamase Genes Using Real-Time PCR and Pyrosequencing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jan;51(1):223–30.
86. Hayakawa K, Gattu S, Marchaim D, Bhargava A, Palla M, Alshabani K, et al. Epidemiology and risk factors for isolation of *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase in a large U.S. Medical Center. *Antimicrob*

- Agents Chemother. 2013 Aug;57(8):4010–8.
87. Blake A, Agodoa L, Le Strat Y. DRUTI (Drug Resistance in community Urinary Tract Infections): résistance aux antibiotiques des infections urinaires communautaires, France, 2012. Communication orale presented at: RICAI; 2013.
 88. Saidani M, Couzigou C, Fihman V. épidémiologie des pyélonéphrites et des prostatites communautaires en France: les recommandations pour les traitements probabilistes sont-elles toujours adaptées? Communication orale presented at: RICAI; 2013.
 89. Van Elslande H, Caron F. Antibiothérapie probabiliste des pyélonéphrites aiguës hospitalisées en infectiologie: état des résistances et facteurs prédictifs. Poster presented at: Journées nationales d'infectiologie; 2013.
 90. Crémet L, Caroff N, Dauvergne S, Reynaud A, Lepelletier D, Corvec S. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in ESBL Enterobacteriaceae clinical isolates over a 1-year period in a French hospital. *Pathol Biol (Paris)*. 2011 Jun;59(3):151–6.
 91. Peirano G, Pitout JDD. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases: the worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Apr;35(4):316–21.
 92. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2011 Sep;35(5):736–55.
 93. Linares L, Cervera C, Cofán F, Lizaso D, Marco F, Ricart MJ, et al. Risk factors for infection with extended-spectrum and AmpC beta-lactamase-producing gram-negative rods in renal transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 May;8(5):1000–5.
 94. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004 Mar;42(3):1089–94.
 95. Fan N-C, Chen H-H, Chen C-L, Ou L-S, Lin T-Y, Tsai M-H, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2013 Jul 5;
 96. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 22;168(17):1897–902.
 97. Houdouin V, Bonacorsi S, Bidet P, Bingen-Bidois M, Barraud D, Bingen E. Phylogenetic background and carriage of pathogenicity island-like domains in relation to antibiotic resistance profiles among *Escherichia coli* urosepsis isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Oct;58(4):748–51.
 98. Johnson JR, Goulet P, Picard B, Moseley SL, Roberts PL, Stamm WE. Association of carboxylesterase B electrophoretic pattern with presence and expression of urovirulence factor determinants and antimicrobial resistance among strains of *Escherichia coli* that cause urosepsis. *Infect Immun*. 1991 Jul;59(7):2311–5.
 99. Johnson JR, Moseley SL, Roberts PL, Stamm WE. Aerobactin and other virulence factor genes among strains of *Escherichia coli* causing urosepsis: association with

- patient characteristics. *Infect Immun*. 1988 Feb;56(2):405–12.
100. Lavigne J-P, Vergunst AC, Goret L, Sotto A, Combescure C, Blanco J, et al. Virulence potential and genomic mapping of the worldwide clone *Escherichia coli* ST131. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e34294.
 101. Johnson JR, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Pendyala S, Debroy C, et al. *Escherichia coli* sequence type ST131 as an emerging fluoroquinolone-resistant uropathogen among renal transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jan;54(1):546–50.
 102. Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D'Agata EMC. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008 May;3(3):752–8.
 103. Green H, Rahamimov R, Goldberg E, Leibovici L, Gafter U, Bishara J, et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jan;32(1):127–31.
 104. Bert F, Larroque B, Dondero F, Durand F, Paugam-Burtz C, Belghiti J, et al. Risk factors associated with preoperative fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2014 Feb;16(1):84–9.
 105. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares J, Dominguez MÁ, Batlle M, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2011 Mar;30(3):355–60.

NOM : CHARPY

PRENOM : VIANNEY

Facteurs associés aux bactériuries à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) : *Etude cas-témoins chez des patients greffés rénaux entre 2008 et 2012 au CHU de Nantes*

RESUME :

Introduction : le patient transplanté rénal présente un risque accru d'ITU. Les symptômes sont souvent pauvres et les récurrences fréquentes. Le manque de consensus amène le praticien à traiter la plus part des bactériuries, accroissant la pression antibiotique, alors qu'en parallèle on observe une forte augmentation de la prévalence d'EBLSE. Notre étude a pour but d'évaluer les facteurs associés aux bactériuries à EBLSE par rapport à des bactériuries à entérobactéries non-BLSE (ENBLSE).

Patients et Méthodes : nous avons mené une étude cas-témoins, appariée, rétrospective et monocentrique chez des patients greffés entre 2008 et 2012 au CHU de Nantes. L'objectif principal était de déterminer les facteurs associés aux bactériuries à EBLSE par rapport aux bactériuries à ENBLSE parmi des facteurs liés à l'hôte, l'hospitalisation et les expositions médicamenteuses. Les cas étaient greffés depuis moins de trois ans et présentaient au moins 1 bactériuries à EBLSE durant cette période. Chaque cas a été apparié à 2 témoins greffés la même année et un nombre similaire de bactériuries (1, 2-3, plus de 4) durant un délai calculé entre la greffe et la bactériurie à BLSE du cas.

Résultats : 21 patients correspondant aux critères ont présenté au moins un épisode de bactériuries à EBLSE durant cette période et ont été appariés à 42 témoins. On note des différences sur l'exposition antibiotique (EBLSE : 80,9%, ENBLSE : 54,7%, $p = 0,05$), les complications urologiques (61,9% contre 21,4%, $p = 0,002$), les patients ayant fait des pyélonéphrites (66,7% contre 35,7%, $p = 0,03$) ainsi que sur le retard de démarrage de fonction du greffon (42,7% contre 16,7%, $p = 0,03$).

Discussion et conclusion : il semble y avoir une population de greffés rénaux plus à risque de faire des bactériuries à EBLSE pour laquelle une surveillance particulière serait intéressante. D'autre part il faudrait rationaliser les prescriptions d'antibiotiques, en particulier vis-à-vis du traitement des bactériuries asymptomatiques pour lutter contre l'émergence de résistances pourvoyeuses de morbidités.

MOTS CLES :

- Transplantation rénale
- Infection du tractus urinaire
- Résistance aux antibiotiques